

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrACT SOLIFENACIN

Succinate de solifénacine

Comprimés à 5 mg et 10 mg

Antispasmodique urinaire

ATC : G04BD08

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, Bureau 400
Mississauga, Ontario
Canada L5N 6J5

Date de rédaction :
24 Septembre 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 164420

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II :RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

Pr **ACT SOLIFENACIN**

Succinate de solifénacine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés 5 mg, 10 mg	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé. <u>5 mg</u> : La pellicule enrobant le comprimé contient ces ingrédients : hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titane. <u>10 mg</u> : La pellicule enrobant le comprimé contient ces ingrédients : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ACT SOLIFENACIN (succinate de solifénacine) est indiqué pour :

- Le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte qui présente des symptômes d'incontinence urinaire par impériosités vésicales, d'urgence mictionnelle et de pollakiurie.

Personnes âgées :

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, une innocuité et une efficacité similaires ont été observées entre les patients âgés (623 patients de 65 ans et plus; 189 patients de 75 ans et plus) et les patients plus jeunes (1 188 patients de moins de 65 ans) traités au moyen du succinate de solifénacine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas encore été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui souffrent de rétention urinaire, qui doivent avoir recours à la dialyse, qui souffrent de gastroparésie ou d'un glaucome à angle étroit.
- Patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou à un élément de son contenant. Pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ACT SOLIFENACIN, comme les autres médicaments anticholinergiques, doit être administré avec prudence aux patients qui ont de la difficulté à transpirer afin de réduire le risque de prostration due à la chaleur, et aux patients qui présentent une obstruction vésicale en raison du risque de rétention urinaire.

ACT SOLIFENACIN peut occasionner une vision trouble et de la somnolence. Les patients doivent être avisés de faire preuve de circonspection s'ils doivent conduire ou utiliser de la machinerie, tant qu'ils n'auront pas déterminé l'effet du médicament sur leur vision et leur état d'éveil.

On a rapporté un œdème angioneurotique atteignant le visage, les lèvres, la langue, ou le larynx avec la solifénacine. Dans certains cas, l'œdème angioneurotique a eu lieu après la première dose. L'œdème angioneurotique associé à l'enflure des voies respiratoires supérieures peut mettre la vie en danger. Si la langue, l'hypopharynx ou le larynx sont atteints, la solifénacine doit être arrêtée et un traitement et(ou) les mesures nécessaires devraient promptement être instaurés afin de dégager les voies aériennes.

Une réaction anaphylactique a été rapportée chez certains patients traités au succinate de solifénacine. Chez les patients développant des réactions anaphylactiques, il faut immédiatement cesser le traitement par ACT SOLIFENACIN et un traitement et(ou) les mesures nécessaires devraient être instaurés afin de dégager les voies aériennes.

Surveillance et essais de laboratoire

Il peut être approprié de vérifier l'intervalle QT/QTc et(ou) les taux d'électrolytes sériques chez les patients à risque élevé qui reçoivent ACT SOLIFENACIN, tels que :

Les patients dont on sait qu'ils présentent un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT/QTc ou des troubles électrolytiques;

Les patients qui prennent des médicaments ayant été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et(ou) à la torsade de pointe, comme les antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol), ou les patients qui prennent de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le succinate de solifénacine ne s'est pas révélé mutagène lors des tests de mutagénicité microbienne *in vitro* sur *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli*, ni lors de tests d'aberration chromosomique sur des lymphocytes de sang périphérique humain avec ou sans activation métabolique, ni lors de tests du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Aucune augmentation des tumeurs n'a été observée après l'administration du succinate de solifénacine chez des souris mâles et femelles pendant 104 semaines, à raison de doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (5 et 9 fois l'exposition chez l'être humain à la dose humaine maximum recommandée [DHMR], respectivement), et chez des rats mâles et femelles pendant 104 semaines à des doses allant jusqu'à 20 et 15 mg/kg/jour, respectivement (< 1 fois l'exposition à la DHMR).

Système cardiovasculaire

Une étude sur l'effet de la solifénacine sur l'intervalle QT a été effectuée auprès de 76 femmes en bonne santé. L'effet sur l'allongement de l'intervalle QTc a semblé plus grand avec la dose de 30 mg qu'avec la dose de 10 mg de solifénacine. Même si l'effet de la dose plus forte de solifénacine (trois fois la dose thérapeutique maximum) étudiée n'a pas semblé aussi marqué que celui du témoin (la moxifloxacine) à sa dose thérapeutique, il y a eu recoupement au niveau de l'intervalle de confiance. Cette étude n'était pas conçue pour effectuer une comparaison statistique directe entre les médicaments ou entre les doses (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Cette observation doit entrer en ligne de compte lors de décisions cliniques concernant la prescription d'ACT SOLIFENACIN à des patients qui ont des antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT ou à des patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

L'effet de la solifénacine sur l'intervalle QTc chez les hommes n'a pas fait l'objet d'études et la prudence s'impose lorsque l'on extrapole les observations de cette étude aux patients de sexe masculin.

L'effet de la solifénacine sur l'intervalle QTc chez les sujets âgés souffrant d'insuffisance rénale occulte (chez qui la concentration plasmatique de la solifénacine risque d'être plus élevée que chez les sujets plus jeunes) n'a pas fait l'objet d'études.

L'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été observés chez les patients présentant des facteurs de risques tels le syndrome préexistant du QT long et l'hypokaliémie.

La prudence est de mise lorsque l'on prescrit des médicaments anticholinergiques ou

antimuscariniques à des patients ayant des maladies cardiaques préexistantes.

Appareil gastro-intestinal

ACT SOLIFENACIN, comme les autres anticholinergiques, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un ralentissement de la motilité gastro-intestinale.

Fonction hépatique

ACT SOLIFENACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une fonction hépatique ralentie. Les doses d'ACT SOLIFENACIN supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique modérée (grade B [Child-Pugh]). ACT SOLIFENACIN n'est pas recommandé chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique grave (grade C [Child-Pugh]) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction rénale

Utiliser avec prudence chez les patients qui souffrent de dysfonction rénale. Les doses d'ACT SOLIFENACIN supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ACT SOLIFENACIN est contre-indiqué chez les patients qui doivent avoir recours à la dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonction sexuelle et reproduction

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur des femmes fertiles ayant reçu un traitement prolongé par ACT SOLIFENACIN. On ignore pour l'instant à quel risque potentiel ces femmes sont exposées. Par conséquent, ACT SOLIFENACIN ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés pour la mère en justifient le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, le traitement ne peut être envisagé que si elles utilisent une contraception adéquate.

Lors d'une étude de toxicité de 13 semaines chez des souris auxquelles on a administré 400 mg/kg/jour (15 fois l'exposition à la dose humaine maximum recommandée [DHMR]) de succinate de solifénacine et lors d'une étude de toxicité de 26 semaines chez des rats traités au moyen de 30 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DHMR) ou plus de succinate de solifénacine, une dégénérescence folliculaire, une réduction du corps jaune dans les ovaires et(ou) une atrophie utérine ont été observées chez les animaux femelles qui sont décédés ou qui ont été sacrifiés *in extremis*. Un poids utérin faible et l'immaturité utérine ont été observés chez des chiennes traitées au moyen de 3 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DHMR) ou plus de succinate de solifénacine lors d'une étude de toxicité de 13 semaines.

Le succinate de solifénacine n'a exercé aucun effet sur la fonction reproductive, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce du fœtus de souris mâles et femelles traitées au moyen de 250 mg/kg/jour (13 fois l'exposition à la DHMR) de succinate de solifénacine pendant 4 et 2 semaines, respectivement, chez des rats mâles traités au moyen de 50 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DHMR) pendant 4 semaines et chez des rates traitées au moyen de 100 mg/kg/jour (1,7 fois l'exposition à la DHMR) pendant 2 semaines.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée pour évaluer les effets du succinate de solifénacine chez les femmes enceintes. Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ACT SOLIFENACIN ne doit être administré à une femme enceinte que si les bienfaits possibles justifient les risques pour le fœtus.

Ce traitement peut être envisagé chez les femmes en âge de procréer seulement si ces dernières utilisent une méthode de contraception adéquate.

Des études de reproduction ont été effectuées chez des souris, des rats et des lapins. Après l'administration orale de succinate de solifénacine marqué au ¹⁴C à des souris gravides, des éléments du médicament ont franchi la barrière placentaire. Aucune embryotoxicité ni tératogénicité n'ont été observée chez les souris traitées au moyen de 30 mg/kg/jour (1,2 fois l'exposition à la dose humaine maximum recommandée [DHMR]). L'administration de succinate de solifénacine à des souris gravides, à raison de 100 mg/kg et plus (3,6 fois l'exposition à la DHMR), durant la période importante de développement des organes a donné lieu à une diminution de la masse corporelle des fœtus. L'administration de 250 mg/kg/jour (7,9 fois l'exposition à la DHMR) à des souris gravides a donné lieu à une incidence accrue de fissures palatines. Les expositions *in utero* et par l'allaitement à des doses maternelles de succinate de solifénacine de 100 mg/kg/jour et plus (3,6 fois l'exposition à la DHMR) ont donné lieu à une survie péripartum et postnatale réduite, à des réductions du gain pondéral et à un retard du développement physique (ouverture des yeux et du vagin). Une augmentation du pourcentage des rejetons mâles a aussi été observée dans les portées provenant des rejetons exposés à des doses maternelles de 250 mg/kg/jour. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez des rats jusqu'à 50 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DHMR) ou chez des lapins jusqu'à 50 mg/kg/jour (1,8 fois l'exposition à la DHMR).

L'effet du succinate de solifénacine sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'a pas été étudié. On n'a noté aucun effet sur la mise bas naturelle chez la souris traitée au moyen de 30 mg/kg/jour (1,2 fois l'exposition à la DHMR). L'administration de succinate de solifénacine à raison de 100 mg/kg/jour (3,6 fois l'exposition à la DHMR) ou plus a fait augmenter la mortalité péripartum des rejetons.

Femmes qui allaitent : On ignore si la solifénacine est excrétée dans le lait maternel chez l'être humain. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, ACT SOLIFENACIN ne doit pas

être administré durant l'allaitement. Il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser ACT SOLIFENACIN chez les mères allaitantes.

Le succinate de solifénacine marqué au ^{14}C a été administré par voie orale à des souris allaitantes et la radioactivité a été décelée dans le lait maternel. On n'a noté aucun effet indésirable chez les souris traitées au moyen de 30 mg/kg/jour (1,2 fois l'exposition à la dose humaine maximum recommandée [DHMR]). Les rejets des souris femelles traitées au moyen de 100 mg/kg/jour (3,6 fois l'exposition à la DHMR) ou plus ont présenté une réduction de leur masse corporelle, une mortalité post-partum ou un retard des réflexes et du développement physique durant la période d'allaitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables prévisibles des agents antimuscariniques sont la sécheresse de la bouche, la constipation, la vision trouble (anomalies de l'accommodation), la rétention urinaire et la sécheresse des yeux. Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients traités par le succinate de solifénacine ont été la sécheresse de la bouche et la constipation; l'incidence de ces effets secondaires a été plus élevée dans le groupe recevant 10 mg que dans le groupe recevant 5 mg. Comparativement aux 12 semaines de traitement par le succinate de solifénacine, l'incidence et la gravité des effets indésirables ont été similaires chez les patients qui ont continué de prendre le médicament pendant une période allant jusqu'à 12 mois. Au chapitre des effets indésirables, la raison la plus souvent invoquée pour cesser le traitement (1,5 %) a été la sécheresse de la bouche.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le succinate de solifénacine a été évalué sur le plan de l'innocuité chez 1 811 patients dans le cadre d'essais avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo. Lors des quatre essais cliniques à double insu d'une durée de 12 semaines, on a noté trois réactions indésirables intestinales graves chez des patients, tous traités au moyen du succinate de solifénacine à raison de 10 mg (un fécalome, une obstruction du côlon et une obstruction intestinale). Le taux global d'événements indésirables graves lors des essais à double insu a été de 2 %.

Le tableau 1 dresse la liste des réactions indésirables, peu importe leur lien de cause à effet, qui ont été signalées au cours des essais avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo chez 1 % ou plus des patients traités au moyen du succinate de solifénacine à raison de 5 ou 10 mg une

fois par jour pendant une période allant jusqu'à 12 semaines et dont l'incidence était supérieure à celle du placebo.

Tableau 1 : Pourcentage de patients présentant des réactions indésirables liées au traitement, excédant le taux lié au placebo et signalées chez 1 % ou plus des sujets lors d'essais déterminants combinés

CLASSE PAR SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié MedDRA	Placebo (%)	Succinate de solifénacine 5 mg (%)	Succinate de solifénacine 10 mg (%)
Nombre de patients	1 216	578	1 233
Nombre de patients ayant manifesté des effets indésirables liés au traitement	634	265	773
Troubles oculaires			
Vision trouble	1,8	3,8	4,8
Sécheresse oculaire NSA	0,6	0,3	1,6
Troubles digestifs			
Sécheresse de la bouche	4,2	10,9	27,6
Constipation	2,9	5,4	13,4
Nausées	2,0	1,7	3,3
Dyspepsie	1,0	1,4	3,9
Douleurs abdominales hautes	1,0	1,9	1,2
Vomissements NSA	0,9	0,2	1,1
Malaises généraux et problèmes au point d'administration			
Fatigue	1,1	1,0	2,1
Œdème aux membres inférieurs	0,7	0,3	1,1
Infections et infestations			
Infection urinaire NSA	2,8	2,8	4,8
Influenza	1,3	2,2	0,9
Pharyngite NSA	1,0	0,3	1,1
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	1,8	1,9	1,8
Troubles psychiatriques			
Dépression NSA	0,8	1,2	0,8
Troubles rénaux et urinaires			
Rétention urinaire	0,6	0	1,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	0,2	0,2	1,1
Troubles vasculaires			
Hypertension NSA	0,6	1,4	0,5

Un jeune sujet de sexe masculin a présenté une augmentation réversible des taux d'enzymes hépatiques après une seule dose de solifénacine au cours d'une étude de Phase I. Bien que le lien de cause à effet n'ait pas été établi, il faut porter une attention spéciale aux sujets qui développent des anomalies à leurs tests de fonction hépatique après avoir amorcé un traitement par la solifénacine et il faut envisager l'arrêt du traitement, selon le cas.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Outre les effets indésirables observés lors des essais cliniques, les effets suivants ont été signalés avec l'utilisation de succinate de solifénacine depuis sa commercialisation à l'échelle mondiale, bien que l'on n'ait pas toujours pu en confirmer la fréquence ou le lien causal avec le succinate de solifénacine.

Effets généraux : œdème périphérique

Effets cardiovasculaires : fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, torsades de pointes

Troubles de l'œil : glaucome

Effets gastro-intestinaux : reflux gastro-œsophagien pathologique, iléus, malaise abdominal, vomissements

Effets hépatobiliaires : troubles hépatiques caractérisés principalement par des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique : AST (aspartate aminotransférase), ALT (alanine aminotransférase), GGT (gamma-glutamyl transférase)

Effets sur le système immunitaire : réaction anaphylactique et réactions d'hypersensibilité incluant éruptions cutanées, prurit et urticaire

Effets sur les résultats d'examen : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

Effets sur le métabolisme et la nutrition : perte d'appétit et hyperkaliémie

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : faiblesse musculaire

Effets sur le système nerveux : étourdissement, céphalées et somnolence

Troubles psychiatriques : état confusionnel, délire, désorientation et hallucination

Effets rénaux et urinaires : insuffisance rénale et rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie

Effets sur la peau et les tissus sous-cutanés : œdème angioneurotique avec obstruction des voies respiratoires, dermatite exfoliative, érythème polymorphe

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante de ce produit avec d'autres agents médicinaux dotés de propriétés anticholinergiques pourrait donner lieu à des effets thérapeutiques plus prononcés et à des réactions indésirables. Un intervalle d'environ une semaine doit être prévu après l'arrêt du traitement par ACT SOLIFENACIN avant de commencer un autre traitement anticholinergique.

L'effet thérapeutique de la solifénacine peut être atténué par l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques. La solifénacine peut réduire l'effet des produits médicinaux qui stimulent la motilité du tractus digestif, comme la métoclopramide.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 : À des concentrations thérapeutiques, la solifénacine n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4 dérivés de microsomes hépatiques humains.

Inhibiteurs du CYP3A4 : Des études sur le métabolisme du médicament *in vitro* ont montré que la solifénacine est un substrat du CYP3A4. Les inducteurs ou les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique de la solifénacine. Par conséquent, la dose de solifénacine doit être maintenue ou abaissée à 5 mg par jour pendant que les patients prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4, comme le kétoconazole, la clarithromycine, l'érythromycine, le diclofénac, la néfazodone, le vérapamil et d'autres.

Interactions médicament-médicament

La solifénacine est métabolisée par le CYP3A4. L'administration simultanée de kétoconazole (200 mg/jour), un puissant inhibiteur du CYP3A4, a donné lieu à une augmentation du double de l'ASC de la solifénacine, alors qu'une dose de 400 mg/jour de kétoconazole a donné lieu à une augmentation du triple de l'ASC de la solifénacine. Par conséquent, la dose maximum d'ACT SOLIFENACIN doit être limitée à 5 mg lorsqu'il est utilisé simultanément avec le kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 à des doses thérapeutiques. Le tableau 2 affiche les interactions médicament-médicament potentielles étudiées.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament potentielles étudiées

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Digoxine	EC	Aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine chez les sujets en bonne santé.	
Kétoconazole	EC	↑ solifénacine La C _{max} moyenne et l'ASC de la	Il est recommandé de ne pas excéder une dose quotidienne de 5 mg

		solifénacine étaient 1,5 fois et 2,7 fois plus élevées, respectivement.	d'ACT SOLIFENACIN lorsqu'il est administré avec des doses thérapeutiques de kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4.
Contraceptifs oraux	EC	Aucun effet significatif sur la concentration plasmatique des contraceptifs oraux combinés (éthinyloestradiol/lévonorgestrel).	
Warfarine	EC	Aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la R-warfarine ou de la S-warfarine.	

EC = Essai clinique

Interactions médicament-aliments : L'ingestion concomitante de jus de pamplemousse et d'ACT SOLIFENACIN pourrait augmenter les taux sériques de solifénacine.

Interactions médicament-herbes médicinales : Les interactions avec les produits dérivés de plantes médicinales n'ont pas été établies et la prudence s'impose si de tels agents sont utilisés par les patients.

Interactions du médicament avec les essais de laboratoire : Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas fait l'objet de recherche.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Modifications posologiques en présence d'insuffisance rénale

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min), une dose quotidienne d'ACT SOLIFENACIN supérieure à 5 mg n'est pas recommandée. ACT SOLIFENACIN est contre-indiqué chez les patients qui doivent avoir recours à la dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Modifications posologiques en présence d'insuffisance hépatique

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique modérée (grade B [Child-Pugh]), une dose quotidienne d'ACT SOLIFENACIN supérieure à 5 mg n'est pas recommandée. L'utilisation d'ACT SOLIFENACIN chez des patients qui souffrent d'insuffisance hépatique grave (grade C [Child-Pugh]) n'est pas recommandée.

Modifications posologiques lors de l'administration d'inhibiteurs du CYP3A4

En cas d'administration avec des doses thérapeutiques de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose quotidienne d'ACT SOLIFENACIN devrait être maintenue ou abaissée à 5 mg par jour.

Dose recommandée et modifications posologiques

La dose recommandée d'ACT SOLIFENACIN est de 5 mg, une fois par jour. Si la dose de 5 mg est bien tolérée, elle peut être augmentée à 10 mg, une fois par jour.

ACT SOLIFENACIN doit être pris avec des liquides et avalé entier. ACT SOLIFENACIN peut être administré avec ou sans aliments, sans égard aux repas.

L'effet maximum peut être déterminé après quatre semaines de traitement au plus tôt.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le prochain comprimé doit être pris comme prévu. Les doses ne doivent pas être doublées pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

Surdosage aigu : Le surdosage d'ACT SOLIFENACIN peut éventuellement donner lieu à de graves effets anticholinergiques et doit être traité en conséquence. La dose de succinate de solifénacine la plus élevée qui ait été administrée accidentellement à un seul patient a été de 280 mg sur une période de cinq heures, dose qui a eu une incidence sur son état mental. Le patient a reçu un traitement au charbon et s'est rétabli sans séquelles.

Surdosage chronique : Des effets indésirables anticholinergiques intolérables (pupilles fixes et dilatées, vision trouble, échec du test talon-orteils, tremblements et sécheresse de la peau) sont survenus au jour 3 chez des volontaires normaux qui prenaient 50 mg par jour (5 fois la dose thérapeutique maximum recommandée) et se sont résorbés dans les sept jours suivants l'arrêt du médicament.

Traitement du surdosage : Dans l'éventualité d'un cas de surdosage avec ACT SOLIFENACIN, il faut traiter par un lavage gastrique et les mesures de soutien appropriées. Une surveillance ECG est également recommandée.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les récepteurs muscariniques jouent un rôle important dans plusieurs fonctions importantes qui dépendent du système cholinergique, y compris les contractions du muscle lisse de la vessie et la

stimulation de la sécrétion salivaire. La solifénacine est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques doté d'une sélectivité à l'endroit de la vessie et des glandes salivaires *in vitro* et *in vivo* (souris, rats et singes). Dans des cellules provenant de rats et de singes, la solifénacine a inhibé la mobilisation intracellulaire du calcium induite par le carbachol de manière plus puissante dans les cellules musculaires lisses vésicales que dans les cellules des glandes salivaires. La sélectivité de la solifénacine à l'endroit de la vessie chez les singes est significativement plus importante que celle des autres antimuscariniques, comme l'illustrent les rapports de sélectivité (vessie/glandes salivaires) de 2,1, 0,51, 0,65, 0,46 et 0,61, obtenus avec la solifénacine, l'oxybutynine, la toltérodine, la darifénacine et l'atropine, respectivement. Chez des rats anesthésiés, la solifénacine inhibe également de manière plus puissante les augmentations de la pression intravésicale induite par le carbachol que la sécrétion salivaire. Bien que d'autres antimuscariniques aient aussi démontré une certaine sélectivité tissulaire, le rapport de sélectivité de la solifénacine (6,5) évalué en fonction de sa capacité d'inhiber la vessie et les glandes salivaires a été le plus élevé de tous les antimuscariniques testés (1,0 à 2,4).

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques dans la population normale

Dose de solifénacine	C _{max} ng/mL	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} ng•h/mL
5 mg od	32,3 (11,2)	64,4 (18,6)	637 (239)
10 mg od	62,9 (23,1)	60,9 (17,1)	1 236 (459)

Données exprimées sous forme de moyenne (É.-T.)

Absorption : Après l'administration orale de succinate de solifénacine à des volontaires en bonne santé, les pics plasmatiques (C_{max}) de solifénacine ont été atteints en l'espace de 3 à 8 heures suivant la dose et, à l'état d'équilibre, allaient de 32,3 à 62,9 ng/mL pour les comprimés de 5 et de 10 mg de succinate de solifénacine, respectivement. La biodisponibilité absolue de la solifénacine est d'environ 90 % et les concentrations plasmatiques de solifénacine sont proportionnelles à la dose administrée.

Effet de la prise d'aliments : Les aliments ne semblent exercer aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Distribution : La solifénacine se lie dans une proportion d'environ 98 % (*in vivo*) aux protéines plasmatiques chez l'humain, principalement à l' α 1-glycoprotéine acide. La solifénacine est fortement distribuée dans les tissus autres que ceux du SNC et a un volume moyen de distribution à l'état d'équilibre de 600 L.

Métabolisme : La solifénacine est fortement métabolisée par le foie. Sa principale voie d'élimination passe par le CYP3A4; par contre, il existe d'autres voies métaboliques. Les principales voies métaboliques de la solifénacine sont la N-oxydation du noyau quinuclidine et la

4R-hydroxylation du noyau tétrahydroisoquinoline. Un métabolite pharmacologiquement actif (la 4R-hydroxy solifénacine), observé à de faibles concentrations et peu susceptible de contribuer de manière significative à l'activité clinique, et trois métabolites pharmacologiquement inertes (le N-glucuronide, le N-oxyde et le 4R-hydroxy-N-oxyde de solifénacine) ont été récupérés dans le plasma après administration orale chez l'humain.

Excrétion : Après l'administration de 10 mg de succinate de solifénacine marqué au ^{14}C à des volontaires en bonne santé, 69,2 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et 22,5 % dans les selles en l'espace de 26 jours. Moins de 15 % (valeur moyenne) de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de solifénacine intacte. Les principaux métabolites identifiés ont été le N-oxyde de solifénacine, la 4R-hydroxy solifénacine et le 4R-hydroxy-N-oxyde de solifénacine dans l'urine et la 4R-hydroxy solifénacine dans les selles. La demi-vie d'élimination de la solifénacine, après une administration prolongée, est d'environ 45 à 68 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Des études sur des doses multiples de succinate de solifénacine chez des volontaires âgés (65 à 80 ans) ont montré que la C_{\max} , l'ASC et le $t_{1/2}$ étaient de 20 à 25 % plus élevés chez ces sujets que chez une population de volontaires plus jeunes (18 à 55 ans) (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Enfants : La pharmacocinétique de la solifénacine n'a pas été établie chez les enfants.

Sexe : Le sexe des sujets n'a pas exercé d'influence significative sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Insuffisance rénale : ACT SOLIFENACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On note une augmentation de l'ASC par un facteur de 2,1 et une augmentation du $t_{1/2}$ par un facteur de 1,6 de la solifénacine chez les patients atteints d'une grave insuffisance rénale. Les doses d'ACT SOLIFENACIN supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les patients atteints d'une grave insuffisance rénale ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). ACT SOLIFENACIN est contre-indiqué chez les patients qui doivent avoir recours à la dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique : ACT SOLIFENACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique. On note une augmentation du double du $t_{1/2}$ et une augmentation de 35 % de l'ASC de la solifénacine chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique modérée. Les doses d'ACT SOLIFENACIN supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique modérée (grade B [Child-Pugh]). ACT SOLIFENACIN n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une grave

insuffisance hépatique (grade C [Child-Pugh]) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de 10 mg et de 30 mg de succinate de solifénacine sur l'intervalle QT a été évalué au moment du pic plasmatique de solifénacine dans le cadre d'un essai multidoses avec répartition aléatoire, à double insu, avec témoins recevant un placebo et recevant le médicament actif (moxifloxacine 400 mg). Les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes de traitement après avoir reçu en séquence un placebo et de la moxifloxacine. Un groupe (n = 51) a complété trois périodes séquentielles additionnelles durant lesquelles de la solifénacine leur a été administrée à raison de 10, 20 et 30 mg, alors que le second groupe (n = 25), en parallèle, a complété une séquence de placebo et de moxifloxacine. Les sujets de l'étude étaient des volontaires de sexe féminin âgés de 19 à 79 ans. La dose de 30 mg de succinate de solifénacine (trois fois la dose la plus forte recommandée) a été choisie dans le cadre de cette étude, parce qu'elle donne lieu à une exposition à la solifénacine recoupant celle que l'on observe en cas d'administration concomitante de 10 mg de succinate de solifénacine et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole 400 mg). En raison des paliers de doses croissants selon les séquences successives de l'étude, les mesures d'ÉCG de départ ont été séparées de l'évaluation finale de l'intervalle QT (dose de 30 mg) de 33 jours.

La différence médiane entre les fréquences cardiaques au départ et associées aux doses de 10 et de 30 mg de succinate de solifénacine comparativement au placebo a été de -2 et de 0 battement/minute, respectivement. En raison d'un effet de période significatif sur l'intervalle QTc, les effets sur cet intervalle ont été analysés à l'aide du volet parallèle avec témoins recevant le placebo plutôt que par l'analyse intrapatient préablement établie. Les résultats représentatifs sont présentés au tableau 4.

Tableau 4 : Changements de l'intervalle QTc en ms (IC à 90 %) à T_{max} par rapport aux données de départ (comparativement au placebo)

Dose de médicament	Méthode Fridericia (selon la différence médiane)
Solifénacine, 10 mg	0 (-5 à 5)
Solifénacine, 30 mg	7 (2 à 12)

Les résultats affichés proviennent de la portion parallèle du protocole de l'étude et représentent la comparaison entre le groupe 1 et le groupe 2 (effets chez les patients recevant le placebo, appariés en fonction du temps).

L'effet de la moxifloxacine sur l'intervalle QT a été évalué au cours de trois séances différentes de l'essai. Tous les sujets ont reçu de la moxifloxacine lors de la séance 1, alors que seuls les sujets du groupe placebo/moxifloxacine ont reçu de la moxifloxacine lors des séances 3 et 5. Les changements moyens dont ont été soustraits les effets du placebo (IC à 90 %) pour la moxifloxacine lors des trois séances (1, 3 et 5) ont été de 11 (7 à 14), 12 (8 à 17) et 16 (12 à 21),

respectivement.

L'allongement de l'intervalle QT a semblé plus important avec la dose de 30 mg qu'avec la dose de 10 mg de solifénacine. La limite inférieure de l'intervalle de confiance de 90 % était supérieure à zéro avec la dose de 30 mg de solifénacine. L'étude n'a pas été conçue pour établir des conclusions statistiques directes entre les médicaments ou les différentes doses.

L'effet de la solifénacine sur l'intervalle QTc chez l'homme n'a pas été étudié. La prudence s'impose lorsque l'on veut extrapoler les observations de cette étude pour les appliquer à des sujets de sexe masculin.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les comprimés ACT SOLIFENACIN sont destinés à la voie orale et offerts en comprimés de 5 mg et de 10 mg, tels que décrits ci-dessous.

Les comprimés ACT SOLIFENACIN de 5 mg sont jaunes, ronds, biconvexes et portent l'inscription « 1S » sur une face.

Les comprimés ACT SOLIFENACIN de 10 mg sont roses, ronds, biconvexes et portent l'inscription « 2S » sur une face.

Composition

Comprimés ACT SOLIFENACIN à 5 mg

Chaque comprimé contient 5 mg de succinate de solifénacine, comme substance active, et les substances inertes suivantes : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et amidon pré-gélatinisé. De plus, la pellicule enrobant le comprimé contient les ingrédients suivants : hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, talc et dioxyde de titane.

Comprimés ACT SOLIFENACIN à 10 mg

Chaque comprimé contient 10 mg de succinate de solifénacine, comme substance active, et les substances inertes suivantes : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et amidon pré-gélatinisé. De plus, la pellicule enrobant le comprimé contient les

ingrédients suivants : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titane.

Conditionnement

Les comprimés ACT SOLIFENACIN à 5 mg sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (HDPE) de 100 comprimés ainsi qu'en plaquettes alvéolées de 30 comprimés en doses unitaires (bandes alvéolées de 10 comprimés).

Les comprimés ACT SOLIFENACIN à 10 mg sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (HDPE) de 100 comprimés ainsi qu'en plaquettes alvéolées de 30 comprimés en doses unitaires (bandes alvéolées de 10 comprimés).

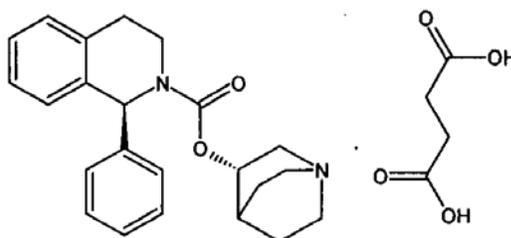
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Succinate de solifénacine
Nom chimique :	succinate (3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yle de l'acide (1S)-3,4-dihydro-1-phényl-2(1H)-isoquinoléinecarboxylique
Formules moléculaires :	$C_{23}H_{26}N_2 O_2 \cdot C_4H_6O_4$
Poids moléculaire :	480,55 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Solubilité : À la température ambiante, très soluble dans l'eau, dans le méthanol, le chloroforme, le diméthylsulfoxyde, l'acide acétique et la diméthylformamide, et soluble dans l'éthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Essais comparatifs de biodisponibilité

Une étude croisée, à l'insu, avec répartition aléatoire, à deux traitements, deux périodes et deux séquences sur une dose unique visant à comparer la bioéquivalence des comprimés pelliculés ACT SOLIFENACIN (succinate de solifénacine) fabriqués par Actavis Group PTC ehf. (Islande) à celle des comprimés pelliculés Vesicare® (succinate de solifénacine) à 10 mg, fabriqués par Astellas Pharma Canada Inc. (Canada), a été menée auprès de 24 hommes adultes volontaires et à jeun. Le tableau ci-dessous présente un résumé des données de biodisponibilité obtenues chez les 19 sujets qui ont terminé l'étude.

Comparaison entre la biodisponibilité des comprimés ACT SOLIFENACIN et celle des comprimés Vesicare® chez des sujets à jeun

Solifénacine (1 x 10 mg de succinate de solifénacine) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre ^{#¶}	Test [*]	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72 h} [‡] (ng•h/mL)	648,4 659,72 (19,7)	620,3 645,7 (28,1)	104,7	97,1 à 113,0
C _{max} (ng/mL)	15,6 15,80 (16,9)	15,7 16,1 (24,4)	99,3	92,1 à 107,1
T _{max} [§] (h)	5,5 (3,5 à 7,0)	4,5 (3,0 à 7,0)		

* Comprimés pelliculés ACT SOLIFENACIN (succinate de solifénacine) à 10 mg (Actavis Group PTC ehf, Islande).

† Comprimés pelliculés Vesicare® (succinate de solifénacine) à 10 mg fabriqués par Astellas Pharma Canada Inc., achetés au Canada.

‡ ASC_T remplacé par ASC_{0-72h} compte tenu de la longue demi-vie (50,8 ± 13,5 heures).

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

n = 19 (Test et référence)

¶ Compte tenu de la longue demi-vie de la solifénacine, la constante d'élimination terminale K_{e1} n'a pas pu être estimée de manière fiable dans cette étude et, par conséquent, l'ASC₁ et le t_{1/2}, qui sont déduits de la K_{e1}, ne sont pas fournis dans ce tableau sommaire.

Études sur l'innocuité et l'efficacité

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des sujets des essais cliniques déterminants

Étude n°	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen	Sexe (%)															
905-CL-015	Avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo avec groupe parallèle, sur une dose fixe	Placebo, 5 et 10 mg de solifénacine et 4 mg de toltérodine 12 semaines	Total : 1 077 Placebo : 267 Solifénacine 5 mg : 279, 10 mg : 268, Toltérodine : 263	Placebo : 58 Solifénacine 5 mg : 58 10 mg : 57 Toltérodine : 57	<table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>F</u></td> <td><u>M</u></td> </tr> <tr> <td>Placebo :</td> <td>76</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Solifénacine 5 mg :</td> <td>73</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>10 mg :</td> <td>71</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Toltérodine</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> </table>		<u>F</u>	<u>M</u>	Placebo :	76	24	Solifénacine 5 mg :	73	27	10 mg :	71	29	Toltérodine	80	20
		<u>F</u>	<u>M</u>																	
Placebo :		76	24																	
Solifénacine 5 mg :		73	27																	
10 mg :	71	29																		
Toltérodine	80	20																		
905-CL-018	Placebo, 5 et 10 mg de solifénacine 12 semaines	Total : 907 Placebo : 301 5 mg : 299 10 mg : 307	Placebo : 56 5 mg : 55 10 mg : 56	<table border="0"> <tr> <td>Placebo :</td> <td>81</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>5 mg :</td> <td>83</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>10 mg :</td> <td>82</td> <td>18</td> </tr> </table>	Placebo :	81	19	5 mg :	83	17	10 mg :	82	18							
Placebo :	81	19																		
5 mg :	83	17																		
10 mg :	82	18																		
905-CL-013	Placebo, 10 mg de solifénacine 12 semaines	Total : 672 Placebo : 332 10 mg : 340	Placebo : 59 10 mg : 58	<table border="0"> <tr> <td>Placebo :</td> <td>83</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>10 mg :</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> </table>	Placebo :	83	17	10 mg :	80	20										
Placebo :	83	17																		
10 mg :	80	20																		
905-CL-014		Total : 634 Placebo : 316 10 mg : 318	Placebo : 60 10 mg : 60	<table border="0"> <tr> <td>Placebo :</td> <td>82</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>10 mg :</td> <td>83</td> <td>17</td> </tr> </table>	Placebo :	82	18	10 mg :	83	17										
Placebo :	82	18																		
10 mg :	83	17																		

Le succinate de solifénacine a été étudié dans le cadre de quatre essais cliniques multicentriques à double insu de douze semaines, avec répartition aléatoire, contrôlés par placebo et avec groupe parallèle sur le traitement de l'hyperactivité vésicale chez des patients présentant des symptômes de pollakiurie, d'impériosité urinaire ou d'incontinence liée à l'impériosité urinaire (avec prédominance de l'aspect impériosité) [Tableau 5]. L'étude 015 incluait en outre un groupe recevant la toltérodine. Selon les critères d'admissibilité, les patients devaient présenter des symptômes d'hyperactivité vésicale depuis plus de 3 mois. Ces études ont regroupé 3 027 patients (1 811 recevant le succinate de solifénacine et 1 216 recevant le placebo) et environ 90 % de ces patients sont restés inscrits pendant les 12 semaines de l'étude. Deux de ces quatre études ont porté sur les doses de 5 et 10 mg de succinate de solifénacine et les deux autres n'ont évalué que la dose de 10 mg. Tous les patients qui se sont rendus au bout des 12 semaines de ces études étaient admissibles à un volet de prolongation (étude ouverte) et 81 % des patients qui s'y sont inscrits sont allés jusqu'au bout de la période additionnelle de 40 semaines de traitement. La majorité des patients étaient de race blanche (93 %) et de sexe féminin (80 %) et la moyenne d'âge était de 58 ans.

Le principal paramètre des quatre essais était le changement moyen du nombre de mictions/24 heures comparativement aux données de départ après 12 semaines. Les paramètres secondaires étaient le changement moyen, après 12 semaines, du nombre d'épisodes

d'incontinence/24 heures et du volume moyen des mictions comparativement aux données de départ. L'efficacité de du succinate de solifénacine s'est révélée semblable, indépendamment de l'âge et du sexe des patients. La réduction moyenne du nombre de mictions/24 heures a été significativement plus marquée avec le succinate de solifénacine à 5 mg (2,3; $p < 0,001$) et le succinate de solifénacine à 10 mg (2,7; $p < 0,001$) qu'avec le placebo (1,4).

La réduction moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence par 24 heures a été significativement plus marquée avec le succinate de solifénacine à 5 mg (1,5; $p < 0,001$) et le succinate de solifénacine à 10 mg (1,8; $p < 0,001$) qu'avec le placebo (1,1). L'augmentation moyenne du volume des mictions a été significativement plus marquée avec le succinate de solifénacine à 5 mg (32,3 mL; $p < 0,001$) et le succinate de solifénacine à 10 mg (42,5 mL; $p < 0,001$) qu'avec le placebo (8,5 mL).

Les résultats quant aux paramètres principaux et secondaires lors des quatre études cliniques de 12 semaines sur le succinate de solifénacine sont présentés aux tableaux 6 à 9.

Tableau 6 : Changement moyen entre les données de départ et le point de mesure pour le succinate de solifénacine (5 mg et 10 mg par jour) et le placebo : 905-CL-015

Paramètre	Placebo (n = 253) Moyenne (É.-T.)	Succinate de solifénacine 5 mg (n = 266) Moyenne (É.-T.)	Succinate de solifénacine 10 mg (n = 264) Moyenne (É.-T.)	Toltérodine (n = 250) Moyenne (É.-T.)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h *				
Valeur initiale	12,2 (0,26)	12,1 (0,24)	12,3 (0,24)	12,1
Réduction	1,2 (0,21)	2,2 (0,18)	2,6 (0,20)	1,9
Valeur de p vs placebo		< 0,001	< 0,001	< 0,05
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h **				
Valeur initiale	2,7 (0,23)	2,6 (0,22)	2,6 (0,23)	2,3
Réduction	0,8 (0,18)	1,4 (0,15)	1,5 (0,18)	1,1
Valeur de p vs placebo		< 0,01	< 0,01	s.o.
Volume urinaire/miction [mL]**				
Valeur initiale	143,8 (3,37)	149,6 (3,35)	147,2 (3,15)	147,0
Augmentation	7,4 (2,28)	32,9 (2,92)	39,2 (3,11)	24,4
Valeur de p vs placebo		< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Paramètre principal

** Paramètre secondaire

Tableau 7 : Changement moyen entre les données de départ et le point de mesure pour le succinate de solifénacine (5 mg et 10 mg par jour) et le placebo : 905-CL-018

Paramètre	Placebo (N = 281)	Succinate de solifénacine 5 mg (N = 286)	Succinate de solifénacine 10 mg (N = 290)
	Moyenne (É.-T.)	Moyenne (É.-T.)	Moyenne (É.-T.)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h) *			
Valeur initiale			
Réduction	12,3 (0,23)	12,1 (0,23)	12,1 (0,21)
Valeur de <i>p</i> vs placebo	1,7 (0,19)	2,4 (0,17)	2,9 (0,18)
		< 0,001	< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h**			
Valeur initiale	3,2 (0,24)	2,6 (0,18)	2,8 (0,20)
Réduction	1,3 (0,19)	1,6 (0,16)	1,6 (0,18)
Valeur de <i>p</i> vs placebo		< 0,01	0,016
Volume urinaire/miction [mL]**			
Valeur initiale	147,2 (3,18)	148,5 (3,16)	145,9 (3,42)
Augmentation	11,3 (2,52)	31,8 (2,94)	36,6 (3,04)
Valeur de <i>p</i> vs placebo		< 0,001	< 0,001

* Paramètre principal

** Paramètre secondaire

Tableau 8 : Changement moyen entre les données de départ et le point de mesure pour le succinate de solifénacine (10 mg par jour) et le placebo : 905-CL-013

Paramètre	Placebo (n = 309)	Succinate de solifénacine 10 mg (n = 306)
	Moyenne (É.-T.)	Moyenne (É.-T.)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h) *		
Valeur initiale	11,5 (0,18)	11,7 (0,18)
Réduction	1,5 (0,15)	3,0 (0,15)
Valeur de <i>p</i> vs placebo		< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h.**		
Valeur initiale		
Réduction	3,0 (0,20)	3,1 (0,22)
Valeur de <i>p</i> vs placebo	1,1 (0,16)	2,0 (0,19)
		< 0,001
Volume urinaire/miction [mL]**		
Valeur initiale	190,3 (5,48)	183,5 (4,97)
Augmentation	2,7 (3,15)	47,2 (3,79)
Valeur de <i>p</i> vs placebo		< 0,001

* Paramètre principal

** Paramètre secondaire

Tableau 9 : Changement moyen entre les données de départ et le point de mesure pour le succinate de solifénacine (10 mg par jour) et le placebo : 905-CL-014

Paramètre	Placebo (N = 295) Moyenne (É.-T.)	Succinate de solifénacine 10 mg (N = 298) Moyenne (É.-T.)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h.)* Valeur initiale Réduction Valeur de <i>p</i> vs placebo	11,8 (0,18) 1,3 (0,16)	11,5 (0,18) 2,4 (0,15) < 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h.** Valeur initiale Réduction Valeur de <i>p</i> vs placebo	2,9 (0,18) 1,2 (0,15)	2,9 (0,17) 2,0 (0,15) < 0,001
Volume urinaire/miction [mL]** Valeur initiale Réduction Valeur de <i>p</i> vs placebo	175,7 (4,44) 13,0 (3,45)	174,1 (4,15) 46,4 (3,73) < 0,001

* Paramètre principal

** Paramètre secondaire

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

La solifénacine est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques. Lors d'un essai de fixation à un radioligand, la solifénacine a montré une forte affinité à l'endroit du récepteur muscarinique M₃ humain, avec une constante d'affinité (valeur K_i) de 9,9 nM. Elle possède une sélectivité marginale à l'endroit du récepteur muscarinique M₃ par rapport au récepteur M₁ (2,4 fois) et une sélectivité modérée à l'endroit du récepteur muscarinique M₃ par rapport au récepteur M₂ (12 fois). La solifénacine ne manifeste aucune affinité à l'endroit des autres récepteurs et canaux ioniques à l'exception du récepteur sigma et du site 2 des canaux sodiques, mais l'affinité à l'endroit de ces sites est 100 fois ou plus inférieure à l'affinité manifestée à l'endroit du récepteur muscarinique M₃. Dans des bandes de vessies de rats et de cobayes, la solifénacine a inhibé de façon compétitive les réactions contractiles induites par le carbachol de manière dépendante de la concentration. Chez des rats anesthésiés, la solifénacine a augmenté la capacité vésicale maximum et réduit la pression intravésicale maximum de façon dose-dépendante.

Dans des études visant à évaluer la sélectivité tissulaire de la solifénacine à l'aide de cellules provenant de rats et de singes, la solifénacine a inhibé les augmentations des taux d'ions calcium non cytosoliques induits par le carbachol ([Ca²⁺]_i) davantage dans les cellules musculaires lisses

vésicales que dans les cellules de glandes salivaires. En outre, la sélectivité de la solifénacine à l'endroit de la vessie chez les singes s'est révélée significativement plus marquée que celle d'autres antimuscariniques, comme l'illustrent les rapports de sélectivité (vessie/glandes salivaires) de 2,1, 0,51, 0,65 et 0,46 pour la solifénacine, l'oxybutynine, la toltérodine et la darifénacine, respectivement. Chez des souris anesthésiées, la solifénacine n'a pas inhibé la sécrétion salivaire induite par le carbachol à des doses qui inhibaient fortement les augmentations de pression intravésicale induites par le carbachol. De plus, la solifénacine administrée par voie intraveineuse s'est révélée significativement plus puissante pour ce qui est d'inhiber les augmentations de la pression intravésicale induite par le carbachol ($DI_{30} = 0,023$ mg/kg) que pour ce qui est d'inhiber la sécrétion salivaire ($DI_{30} = 0,15$ mg/kg) chez des rats anesthésiés, la sélectivité à l'endroit de la vessie étant de 6,5. La sélectivité de la toltérodine à l'endroit de la vessie estimée à partir de sa capacité d'inhiber la vessie et les glandes salivaires a été de 2,4, alors que l'oxybutynine (1,1) et la darifénacine (1,2) n'ont pas montré de sélectivité fonctionnelle à l'endroit de la vessie.

Les effets sur l'appareil respiratoire et le système cardiovasculaire ont été étudiés. Lors des études électrophysiologiques, la solifénacine et la toltérodine ont inhibé le courant potassique dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois exprimant le gène hERG (pour *human ether-a-go-go*) à l'aide de la technique « patch clamp » sur cellules entières, avec des valeurs de CI_{50} de 0,27 et de 0,0089 μ M, respectivement. La valeur de CI_{50} pour la solifénacine est 78 fois plus élevée que la concentration plasmatique humaine maximum non liée ($C_{max, u}$), à la dose humaine maximum recommandée (DHMR). Par contre, à des concentrations allant jusqu'à 0,3 μ M (87 fois plus élevées que la $C_{max, u}$ à la DHMR) la solifénacine n'a exercé aucun effet sur les paramètres du potentiel d'action dans des fibres de Purkinje canines ni sur les muscles papillaires de cobayes. De plus, des études *in vivo* sur des chiens anesthésiés ont démontré que la solifénacine administrée par voie intraveineuse augmentait la fréquence respiratoire, diminuait la tension artérielle et la pression ventriculaire gauche et prolongeait l'intervalle PR à des doses de 1 mg/kg ou plus. Par contre, elle n'a exercé aucun effet sur l'intervalle QT à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg. À une dose de 10 mg/kg, un bloc auriculo-ventriculaire complet a été observé chez 4 animaux sur 5 et un animal sur 4 est décédé.

Les effets de la solifénacine administrée par voie orale sur le système nerveux central, le diamètre des pupilles, l'appareil digestif et l'excrétion urinaire ont fait l'objet d'études. La solifénacine n'a pas affecté nettement le comportement de souris à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg. Chez des souris et des lapins, la solifénacine a provoqué la mydriase attribuée à l'action principale de la molécule sur le récepteur muscarinique, à 10 mg/kg ou plus. La solifénacine à 3 mg/kg ou plus a donné lieu à des vomissements chez des chiens. Par contre, la solifénacine à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg n'a pas affecté le transit gastro-intestinal chez la souris et n'a pas causé d'irritation de la muqueuse gastrique chez les rats. La solifénacine à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg n'a exercé aucun effet sur le volume urinaire ni sur l'excrétion électrolytique chez des rats en surcharge saline.

TOXICOLOGIE

Table 10 : Principales observations toxicologiques chez des animaux de laboratoire ayant reçu du succinate de solifénacine en multiples de la dose thérapeutique maximum chez l'humain

Espèce/ durée	Principales observations	Dose (mg/kg)	Multiples de l'exposition systémique par rapport à la dose clinique	
			C _{max}	ASC
Toxicité des doses subséquentes				
Souris, 13 semaines	Baisse de l'activité, ataxie, tremblements, prostration, décès	250 (mâle)	24,5	12,9
		250 (femelle)	23,1	13,1
Souris, 26 semaines	Lésions de la muqueuse de l'intestin grêle	100 (mâle)	8,4	3,4
		100 (femelle)	7,0	2,4
Rat, 4 semaines	Diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire	25 (mâle)	< 1	< 1
		25 (femelle)	< 1	< 1
Rat, 26 semaines	Tache humide/jaune à la région périgénitale, hausse de l'ALP et du phosphore, baisse de l'ALT et du cholestérol	10 (mâles)	< 1	< 1
		10 (femelle)	< 1	< 1
Chien, 4 semaines	Salivation, vomissements, tremblements, baisse de l'activité locomotrice, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, anomalies ÉCG	30 (mâle)	19,1	12,1
		30 (femelle)	11,8	8,1
Chien, 13 semaines	Salivation, vomissements, ataxie, prostration, tremblements, convulsions, démarche/posture anormale, respiration anormale, anomalies à l'ÉCG	18 (mâle)	5,3	2,5
	Faible poids utérin, immaturité utérine	3 (femelle)	< 1	< 1
Chien, 52 semaines	Salivation, vomissements, anomalies à l'ÉCG	20 (mâle)	11,8	6,0
		20 (femelle)	9,9	5,7
Génotoxicité				
Rat, dose simple	Absence de clastogénéité	1 000 (mâle)	8,2	4,9
Carcinogénéité				
Souris, 2 ans	Absence de carcinogénéité	200 (mâle)	11,9	5,0
		200 (femelle)	14,4	9,0
Rat, 2 ans	Absence de carcinogénéité	20 (mâle)	< 1	< 1
		15 (femelle)	< 1	< 1
Toxicité pour la reproduction et le développement				

Espèce/ durée	Principales observations	Dose (mg/kg)	Multiples de l'exposition systémique par rapport à la dose clinique	
			C _{max}	ASC
Souris, gravide	Faibles poids maternel et fœtal, augmentation de la mortalité péripartum des rejets, retard du développement des rejets	100 (femelle)	11,9	3,6
Lapine, gravide	Aucun effet sur le développement embryo-fœtal	50 (femelle)	4,9	1,8
Données pharmacocinétiques humaines à la dose thérapeutique maximum recommandée (10 mg/jour) aux fins de comparaison				
Humain (état d'équilibre)		10	1	1

Toxicité des doses uniques

Des études sur la toxicité des doses uniques ont été effectuées chez les rats et les chiens. Les doses létales approximatives ont été évaluées à 1 000 mg/kg pour les rats mâles, 500 mg/kg pour les rats femelles et 60 mg/kg pour les chiens. Les résultats sont présentés au tableau 11.

Tableau 11 : Résultats des études de toxicité sur une dose unique de succinate de solifénacine

Espèces	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N° d'animaux	Durée	Observations
Rat (F344)	Orale (gavage)	Mâles : 0, 250, 500, 1 000, 2 000 Femelles : 0, 125, 250, 500, 1 000	5/sexe	1 jour	≥ 125 : Mydriase. ≥ 250 : Perte de masse corporelle ou ralentissement du gain pondéral chez les mâles et les femelles. Réduction de l'activité locomotrice chez les femelles. 500 : 1 femelle décédée. ≥ 500 : Réduction de l'activité locomotrice chez les mâles. Réduction de la taille du thymus chez les femelles. 1 000 : 2 mâles et 4 femelles décédés. Position couchée et écoulement oculaire chez les mâles et les femelles. Salivation et convulsions chroniques chez les femelles. 2 000 : 5 mâles décédés. Position couchée, position latérale, salivation, soubresauts, convulsions cloniques, œdème et nécrose de la muqueuse glandulaire de l'estomac.

Espèces	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N° d'animaux	Durée	Observations
Chien (Beagle)	Orale (capsule)	0, 10, 30, 60	1/sexe	1 jour	≥ 10 : Vomissements et haut-le-cœur chez le mâle et la femelle. 30 : Selles muqueuses chez le mâle. 60 : Femelle décédée. Soubresauts, mydriase, démarche anormale, incontinence urinaire et convulsions toniques chez la femelle qui est décédée.

Toxicité des doses subséquentes

Des études sur la toxicité des doses subséquentes ont été menées chez les souris, les rats et les chiens. Compte tenu des résultats des études de métabolisme, il est devenu apparent que la souris, le chien et l'humain ont des profils métaboliques similaires. Ainsi, la souris et le chien sont considérés comme des espèces appropriées pour l'évaluation toxicologique du succinate de solifénacine. Les résultats sont résumés au tableau 12.

Tableau 12 : Résultats des études sur la toxicité des doses subséquentes de succinate de solifénacine

Espèces, souche, nombre/sexe	Dose (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations (à mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
Souris (CD-1) 12 (groupe principal) 6 (après rétablissement)	0, 30, 100, 250, 400 Orale (gavage) 13 semaines 0, 250, 400 Orale (gavage) 13 semaines, suivies de 5 semaines de rétablissement	≥ 30 : Mydriase chez les mâles. 250 : 1 femelle décédée. ≥ 250 : Baisse de l'activité, ataxie, tremblement et prostration chez les mâles. Mydriase, poids faible de la glande sous-mandibulaire et de la rate chez les femelles. 400 : 5 mâles et 6 femelles décédés. Posture voûtée, piloérection et respiration anormale chez les mâles et les femelles. Baisse du gain pondéral, triglycérides bas et poids relatif du foie élevé chez les mâles. Baisse de l'activité, ataxie, tremblements, prostration, convulsions, glucose bas, poids relatif des reins élevé, dégénérescence folliculaire, réduction du corps jaune et atrophie utérine chez les femelles. Tous les changements se sont résorbés durant la période de rétablissement.	100

Espèces, souche, nombre/sexe	Dose (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations (à mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
Souris (CD-1) 15	0, 10, 30, 100, 200 Oral (gavage) 26 semaines	100 : Inflammation de l'iléon chez les mâles et les femelles. Régénérescence épithéliale et érosion du duodénum chez les femelles. 200 : Dépôt de pigment dans la glande de Harder, régénérescence épithéliale du duodénum, ulcère de l'iléon chez les mâles et les femelles. Protéines totales et albumine faibles, mobilisation des cellules de Kupffer dans le foie, ulcère et inflammation du jéjunum chez les mâles. Sodium plasmatique élevé, potassium plasmatique faible et érosion du duodénum chez les femelles.	30
Rat (F344) 12 (groupe principal) 6 (après rétablissement)	0, 5, 10, 25, 50 Oral (gavage) 4 semaines 0, 25, 50 Oral (gavage) 4 semaines, suivies de 4 semaines de rétablissement	≥ 10 : Mydriase et bruits respiratoires anormaux chez les mâles et les femelles. Salivation chez les mâles. ≥ 25 : Baisse de la consommation alimentaire chez les mâles et les femelles. Diminution du gain pondéral chez les mâles. Salivation, fourrure souillée autour de l'orifice urétral et pelage souillé autour du nez et du museau des femelles. 50 : 1 femelle décédée. Diminution du gain pondéral et de la consommation d'eau chez les femelles. Tous les changements se sont résorbés ou ont tendu à se renverser durant la période de rétablissement.	10

Espèces, souche, nombre/sexe	Dose (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations (à mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
Rat (F344) 15 à 18 (groupe principal) 6 (après rétablissement)	Mâles : 0, 3, 10, 30, 100/75* Femelles : 0, 3, 10, 30, 60/45* Orale (gavage) 26 semaines Mâles : 0, 30, 100/75* Femelles : 0, 30, 60/45* Orale (gavage) 26 semaines suivies de 10 semaines de rétablissement *dose réduite à partir de la semaine 14	≥ 3 : Mydriase chez les femelles. ≥ 10 : Salivation et taches humides/jaunes à la région périgénitale chez les mâles et les femelles. Mydriase chez les mâles. Taux élevés d'ALP et de phosphore, taux faibles d'ALT et de cholestérol chez les femelles. 30 : 5 femelles décédées. ≥ 30 : Baisse du gain pondéral et augmentation du poids des surrénales chez les mâles et les femelles. Diminution de la consommation alimentaire, taux élevé d'ALP et taux faible d'ALT chez les mâles. Bruits respiratoires; numération leucocytaire, taux de neutrophiles, taux de lymphocytes et pH urinaire élevés, AST, phospholipides et protéines totales faibles, dégénérescence folliculaire et atrophie utérine chez les femelles. 60/45 : 15 femelles décédées. Piloérection, diminution de la consommation alimentaire, taux de plaquettes élevés, glycémie et albumine faibles. 100/75 : 1 mâle décédé. Bruits respiratoires; taux de phosphore élevé; baisse des taux d'AST, de cholestérol, des triglycérides et des phospholipides, du volume urinaire, du taux de potassium urinaire et du poids de la rate. Tous les changements se sont résorbés ou ont eu tendance à se résorber durant la période de rétablissement.	3
Chien (Beagle) 3	0, 1, 3, 10, 30 Orale (capsule) 4 semaines	≥ 10 : Vomissement chez les mâles et les femelles. 30 : Mydriase, salivation, baisse de l'activité locomotrice, baisse de la masse corporelle et de la consommation alimentaire, anomalies à l'ÉCG (amplitude de l'onde P augmentée, allongement de l'onde P et des intervalles PR, QRS, QT et QTc) et involution thymique chez les mâles et les femelles. Tremblements et poids des reins élevé. Enflure des cellules muqueuses superficielles de la région fundique de l'estomac chez les mâles.	3

Espèces, souche, nombre/sexe	Dose (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations (à mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
Chien (Beagle) 3 à 4	0, 3, 6, 12, 25/18* Orale (capsule) 13 semaines * dose réduite à partir de la semaine 7	≥ 3 : Faible poids utérin et immaturité utérine chez les femelles. 25/18 : Salivation, vomissements, ataxie, prostration, tremblements, convulsions, démarche/posture anormale, respiration anormale et anomalies à l'ÉCG (allongement de l'onde P et des intervalles PR et QTc) chez les mâles et les femelles. Hausse transitoire de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine chez les mâles et de l'azote uréique chez les femelles.	Mâle : 12 Femelle : Non établie
Chien (Beagle) 4	0, 3, 6, 12, 20 Orale (capsule) 52 semaines	20 : Salivation, vomissements, anomalies à l'ÉCG (allongement de l'onde P et des intervalles PR, QRS, QT et QTc) chez les mâles et les femelles. Accumulation lymphoïde périvasculaire, œdème, hyperplasie cellulaire transitionnelle et vacuolation dans la sous-muqueuse ou la couche sous-muqueuse/musculaire de la vessie chez les femelles.	12

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique du succinate de solifénacine a été évalué dans le cadre d'études *in vitro* et *in vivo*. Le succinate de solifénacine ne s'est pas révélé mutagène ni clastogène lors des études *in vitro* et *in vivo*. Les résultats sont présentés au tableau 13.

Table 13 : Résultats des études de génotoxicité du succinate de solifénacine

Type d'étude	Espèces ou type cellulaire	Doses	Résultats
Mutagenicité bactérienne <i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 <i>E. coli</i> WP2uvrA	0, 5, jusqu'à 1 250 µg/plateau	Négatif
Clastogénicité <i>in vitro</i>	Lymphocytes de sang humain	0; 20,97; jusqu'à 160 µg/mL	Négatif
Clastogénicité <i>in vivo</i>	Érythrocytes de moelle osseuse de rats F344	0, 250, 500, 1 000 mg/kg	Négatif

Carcinogénicité

Le potentiel carcinogène du succinate de solifénacine a été étudié chez des souris et des rats. L'administration du succinate de solifénacine pendant une période allant jusqu'à 104 semaines chez des souris et des rats n'a pas donné lieu à des augmentations significatives de l'un ou l'autre des types de tumeurs chez les mâles ou chez les femelles. Les résultats sont présentés au

tableau 14.

Table 14 : Résultats des études de carcinogénicité du succinate de solifénacine

Espèce, souche, nombre/sexe	Dose (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Résultats
Souris (CD-1) 70	0, 10, 30, 100, 200 Orale (gavage) 2 ans	≥ 100 : Mortalité accrue, faible poids corporel et réduction de la consommation alimentaire chez les mâles et les femelles. Aucune augmentation de l'un ou l'autre des types de tumeurs chez les mâles ou les femelles.
Rat (F344) 60	Mâles : 0; 3; 10; 20 Femelles : 0; 3; 7,5; 15 Orale (gavage) 2 ans	≥ 10 : Faible poids corporel chez les mâles et les femelles. 15 : Mortalité accrue chez les femelles. 20 : Réduction de la consommation alimentaire chez les mâles. Aucune augmentation de l'un ou l'autre des types de tumeurs chez les mâles ou chez les femelles.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Des études de toxicité sur la reproduction et le développement ont été menées chez des souris, des rats et des lapins afin d'évaluer les effets du succinate de solifénacine sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, le développement embryo-fœtal et le développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle. Les résultats sont résumés au tableau 15.

Tableau 15 : Résultats des études de toxicité du succinate de solifénacine sur la reproduction et le développement

Type d'étude	Espèces, souche, nombre/sexe	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations importantes (à mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
Segment I Fertilité et développement embryonnaire précoce	Souris (CD-1) 24 mâles et 24 femelles	0, 30, 100, 250 Orale (gavage) Mâles : 4 semaines avant et durant la saillie Femelles : 2 semaines avant et durant la saillie, jusqu'au jour 6 de la gestation	≥ 100 : Baisse de la consommation alimentaire chez les mâles. 250 : 3 mâles et 2 femelles décédés. Aucune réaction indésirable sur la fertilité des mâles ou des femelles ni sur le développement embryonnaire précoce.	mâles F ₀ : 30 femelles F ₀ : 100 portées F ₁ : 250

Type d'étude	Espèces, souche, nombre/sexe	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations importantes (à mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
	Rat (SD) 20 mâles	0, 5, 15, 50 Orale (gavage) 4 semaines avant et durant la saillie	50 : Mydriase. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce.	mâles F ₀ : 50 portées F ₁ : 50
	Rat (SD) 20 femelles	0, 15, 50, 100 Orale (gavage) 2 semaines avant et durant la saillie, jusqu'au jour 7 de la gestation	≥ 15 : Mydriase. 100 : Baisse du gain pondéral et de la consommation alimentaire. Aucune réaction indésirable sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce.	femelles F ₀ : 50 portées F ₁ : 100
Segment II Développement embryo-fœtal	Souris (CD-1) 24 femelles	0, 30, 100, 250 Orale (gavage) Jours 6 à 15 de la gestation	≥ 30 : Baisse de la consommation alimentaire des mères. ≥ 100 : Baisse du gain pondéral chez les mères et faible poids fœtal. 250 : 5 femelles décédées. Augmentation de l'incidence des fœtus présentant une fissure palatine.	femelles F ₀ : < 30 portées F ₁ : 30
	Souris (CD-1) 24 femelles (étude additionnelle)	0, 250 Orale (gavage) Jours 6 à 9, 10 à 15 et 6 à 15 de la gestation	250 : Aucune augmentation de l'incidence des fissures palatines chez les fœtus, peu importe la période d'administration.	femelles F ₀ : < 250 portées F ₁ : 250
	Rat (SD) 20 femelles	0, 5, 15, 50 Orale (gavage) Jours 7 à 17 de la gestation	≥ 15 : Mydriase. 50 : Aucune toxicité chez les mères ni réaction indésirable sur le développement embryo-fœtal.	femelles F ₀ : 50 portées F ₁ : 50
	Lapin (NZW) 20 femelles	0, 10, 25, 50 Orale (gavage) Jours 6 à 18 de la gestation	50 : Baisse de la consommation alimentaire chez les mères, aucune réaction indésirable sur le développement embryo-fœtal.	femelles F ₀ : 25 portées F ₁ : 50

Type d'étude	Espèces, souche, nombre/sexe	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations importantes (à mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
Segment III Développement prénatal et postnatal	Souris (CD-1) 24 à 30 femelles	0, 30, 100, 250 Orale (gavage) Jour 6 de la gestation jusqu'au jour 20 de l'allaitement	100 : 3 femelles décédées. ≥ 100 : Baisse de la consommation alimentaire chez les mères. Augmentation de la mortalité des rejets pérupartum, faible poids des rejets, retard de l'ouverture des yeux et du vagin. 250 : 9 femelles décédées. Augmentation de la mortalité post-partum des rejets, retard du redressement et déploiement du pavillon de l'oreille.	femelles F ₀ : 30 mâles F ₁ : 30 femelles F ₁ : 30

Tolérabilité locale et autres études

Le succinate de solifénacine a exercé des effets irritants sur l'œil de lapin. La gravité de l'irritation oculaire s'est révélée dose-dépendante. Les observations oculaires étaient moins nombreuses si les yeux étaient rincés immédiatement après l'exposition. Le succinate de solifénacine n'a provoqué aucune irritation dermique, vasculaire ou périvasculaire chez les lapins.

Le succinate de solifénacine ne s'est pas révélé antigénique lors de tests de réaction cutanée de la peau chez le cobaye et n'a pas donné lieu à l'hémolyse du sang périphérique humain.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de Vesicare[®], comprimés à 5 mg et 10 mg, fabriqués par Astellas Pharma Canada Inc., Markham (Ontario). N^o de contrôle : 165886; Date de révision : 19 septembre 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ACT SOLIFENACIN** Succinate de solifénacine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente d'ACT SOLIFENACIN au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ACT SOLIFENACIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

ACT SOLIFENACIN est utilisé dans le traitement de la vessie hyperactive chez les adultes présentant des symptômes de besoins fréquents et urgents d'uriner (fréquence urinaire, urgence urinaire) avec fuites d'urine (incontinence urinaire par impériosité).

Les effets de ce médicament

ACT SOLIFENACIN est un médicament antispasmodique urinaire qui aide à relaxer le muscle lisse de la vessie, ce qui donne lieu à une réduction des symptômes occasionnés par une vessie hyperactive.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas ACT SOLIFENACIN si :

- Vous avez la sensation de ne pas pouvoir vider complètement la vessie (également appelé rétention urinaire).
- Vous souffrez d'une maladie rénale au stade terminal et devez avoir recours à la dialyse.
- Votre estomac n'arrive pas à se vider (également appelé gastroparésie).
- Vous avez le glaucome à angle étroit (haute pression et douleur aux yeux).
- Vous êtes allergique au succinate de solifénacine ou aux autres ingrédients contenus dans ACT SOLIFENACIN. Voir « Les ingrédients non médicinaux ».

L'ingrédient médicinal

L'ingrédient médicinal du comprimé ACT SOLIFENACIN est le « succinate de solifénacine ».

Les ingrédients non médicinaux

Le comprimé ACT SOLIFENACIN à 5 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et amidon prégélatinisé. De plus, la pellicule enrobant le comprimé contient les ingrédients suivants : hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, talc et dioxyde de titane.

Le comprimé ACT SOLIFENACIN à 10 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et amidon prégélatinisé. De plus, la pellicule enrobant le comprimé contient les ingrédients suivants : Hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane.

Les formes posologiques

ACT SOLIFENACIN est offert en comprimés de 5 mg et de 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser ACT SOLIFENACIN, assurez-vous de parler à votre médecin ou pharmacien si vous :

- Présentez des troubles d'estomac affectant le passage et la digestion d'aliments, ou une grave constipation.
- Avez le glaucome.
- Avez une maladie du cœur.
- Avez de la difficulté à uriner ou que votre débit ou jet urinaire est faible.
- Avez un trouble cardiaque rare appelé prolongation de l'intervalle QT/QTc ou des antécédents familiaux de prolongation l'intervalle QT/QTc.
- Souffrez d'une maladie du rein ou du foie.
- Présentez une capacité diminuée de transpiration.
- Êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Les femmes qui pourraient devenir enceintes devraient utiliser une méthode sûre de contraception lors de la prise d'ACT SOLIFENACIN.
- Allaites ou avez l'intention d'allaiter.

ACT SOLIFENACIN ne devrait pas être administré aux enfants et aux adolescents.

ACT SOLIFENACIN peut occasionner une vision brouillée et de la somnolence. Abstenez-vous de conduire un véhicule, de faire fonctionner de la machinerie ou d'exécuter des tâches nécessitant une bonne vision et une attention particulière.

Lorsqu'il fait chaud, ACT SOLIFENACIN peut provoquer un choc thermique (fièvre et épuisement par la chaleur en raison d'une diminution de la transpiration). Évitez les longs séjours dans un environnement chaud lorsque vous prenez le médicament. Si vous développez le moindre symptôme d'épuisement par la chaleur, tenez-vous au frais et buvez beaucoup d'eau.

L'œdème angioneurotique (les symptômes incluent l'enflure du visage ou de la langue et la difficulté à respirer) et les réactions anaphylactiques (les symptômes incluent l'urticaire, difficulté à respirer, crampes abdominales, accélération du rythme cardiaque et sensations de faiblesse), qui peuvent mettre la vie en danger, ont été signalés chez certains patients prenant le succinate de solifénacine. Si un de ces symptômes survient, cessez de prendre ACT SOLIFENACIN et communiquez immédiatement avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre ou pendant que vous prenez ACT SOLIFENACIN, vous devriez informer votre médecin des autres médicaments que vous prenez, même les médicaments en vente libre, y compris les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales.

Le succinate de solifénacine est connu pour avoir des interactions médicamenteuses avec les médicaments suivants : les médicaments qui prolongent l'intervalle QT/QTc et(ou) causent la torsade de pointes, les médicaments qui diminuent les taux d'électrolytes, les médicaments anticholinergiques, les médicaments qui stimulent la motilité intestinale tels la métoclopramide, le kétoconazole, la clarithromycine, l'érythromycine, le diclofénac, la néfazodone et le vérapamil.

La consommation de jus de pamplemousse durant votre traitement avec ACT SOLIFENACIN peut avoir pour effet d'accroître votre taux sanguin de solifénacine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

5 mg par jour. La dose quotidienne peut être augmentée à 10 mg après consultation de votre médecin. Avaler le comprimé en entier avec de l'eau.

Les comprimés ACT SOLIFENACIN peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Surdosage

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, et ce, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez le prochain comprimé selon la posologie établie. Ne doublez surtout pas une dose pour rattraper une dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors d'essais cliniques avec le succinate de solifénacine :

Effets secondaires les plus fréquents : sécheresse buccale et constipation.

Effets secondaires fréquents : sécheresse des yeux, rétention urinaire, vision brouillée, nausée, douleurs abdominales, indigestion, infection des voies urinaires.

Les effets suivants ont été signalés avec l'utilisation de succinate de solifénacine depuis sa commercialisation à l'échelle mondiale, bien que l'on n'ait pas toujours pu en confirmer la fréquence ou le lien causal avec le succinate de solifénacine :

Reflux gastrique, œdème angioneurotique (enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer), réactions anaphylactiques (urticaire, difficulté à respirer, crampes abdominales, accélération du rythme cardiaque et sensations de faiblesse), diminution de l'appétit, délire, étourdissement, rythme cardiaque accéléré ou irrégulier, somnolence, glaucome, hallucinations, maux de tête, niveaux élevés de potassium, réactions d'hypersensibilité, blocage intestinal, démangeaisons, maladie du rein, problèmes du foie, faiblesses musculaires, problèmes de la voix, desquamation sévère de la peau et rougeurs, démangeaisons (dermatite exfoliative), éruption cutanée grave, démangeaison et fièvre (érythème polymorphe), gonflement des membres inférieurs et vomissement.

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tout effet secondaire que vous pourriez avoir durant votre traitement avec ACT SOLIFENACIN, y inclut les effets secondaires non mentionnés ci-haut.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Rare	Douleur abdominale	✓		
	Constipation durant plus de 3 jours		✓	
	Rétention urinaire		✓	
Très rare	Enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer			✓
	Rythme cardiaque accéléré ou irrégulier			✓
	Réactions anaphylactiques (réactions allergiques graves)			✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder ACT SOLIFENACIN, comme tous les autres médicaments, hors de la portée des enfants.

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Ne pas conserver de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
 - **par la poste, au :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

NOTE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Company, au 1-866-254-6111.

Ce dépliant a été rédigé par :
6733 Mississauga Road, Bureau 400
Mississauga, Ontario
Canada L5N 6J5

Dernière révision : 24 septembre 2015