

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>**APO-SOLIFENACIN**

Succinate de solifénacine

Comprimés à 5 mg et 10 mg

Antispasmodique urinaire

ATC : G04BD08

**APOTEX INC.**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto (Ontario)**  
**M9L 1T9**  
**Numéro de contrôle : 226161**

**DATE DE PRÉPARATION : 05 avril 2019**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
 <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	 <b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	29
 <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	 <b>30</b>

## Pr APO-SOLIFENACIN

### Succinate de solifénacine

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimé pelliculé à 5 mg et 10 mg	Lactose anhydre. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-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.

#### Gériatrie :

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

#### Pédiatrie :

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

### CONTRE-INDICATIONS

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

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

APO-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 cliniquement significative en raison du risque de rétention urinaire.

APO-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 faire fonctionner des machines, tant qu'ils n'auront pas déterminé l'effet du médicament sur leur vision et leur somnolence.

On a rapporté des cas d'œdème angioneurotique atteignant le visage, les lèvres, la langue et/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, vous devriez cesser immédiatement de prendre la solifénacine et un traitement et/ou les mesures nécessaires devraient être prises rapidement afin de dégager les voies aériennes.

Une réaction anaphylactique a été rapportée chez certains patients traités par le succinate de solifénacine. Chez les patients développant des réactions anaphylactiques, il faut cesser le traitement par APO-SOLIFENACIN et un traitement et/ou les mesures nécessaires devraient être prises rapidement 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 APO-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, procainamide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol), ou les patients qui prennent de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

### **Cancérogénicité 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 de 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 à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], 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 DMRH).

### **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 la plus forte de solifénacine (trois fois la dose

thérapeutique maximale) étudiée n'a pas semblé aussi marqué que celui du témoin positif, la moxifloxacine à sa dose thérapeutique, il y a eu recouvrement des intervalles 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 de succinate de solifénacine à des patients qui ont des antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT ou chez les 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 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 digestif**

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

### **Fonction hépatique**

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

### **Fonction rénale**

Utiliser avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est réduite. Les doses d'APO-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).

APO-SOLIFENACIN est contre-indiqué chez les patients qui dépendent de la dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Fonction sexuelle/reproduction**

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur des femmes fertiles ayant reçu un traitement prolongé par APO-SOLIFENACIN. On ignore pour l'instant à quel risque potentiel ces femmes sont exposées. Par conséquent, le succinate de solifénacine 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 menée chez des souris auxquelles on a administré 400 mg/kg/jour (15 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]) de succinate de solifénacine et lors d'une étude de toxicité de 26 semaines menée chez des rats traités au moyen de 30 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DMRH) ou plus de succinate de solifénacine, une dégénérescence folliculaire/réduction du corps jaune dans les ovaires et/ou une atrophie utérine ont été observées chez les animaux de sexe féminin qui sont décédés ou qui ont été sacrifiés *in extremis*. Un poids utérin faible et une immaturité utérine ont été observés chez des chiennes traitées au moyen de 3 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DMRH) 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 DMRH) 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 DMRH) pendant 4 semaines et chez des rates traitées au moyen de 100 mg/kg/jour (1,7 fois l'exposition à la DMRH) pendant 2 semaines.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée visant à évaluer les effets du succinate de solifénacine auprès de femmes enceintes n'a été menée. Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, APO-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 <sup>14</sup>C à des souris gravides, des éléments du médicament ont franchi la barrière placentaire. Aucune embryotoxicité ni tératogénicité n'ont été observées chez les souris traitées au moyen de 30 mg/kg/jour (1,2 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]). 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 DMRH), 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 DMRH) à des souris gravides a donné lieu à une fréquence 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 DMRH) ont donné lieu à une survie péripartum et postnatale réduite, à une réduction du gain pondéral et à un retard du développement physique (ouverture des yeux et du vagin). Une augmentation du pourcentage des rejets de sexe masculin a aussi été observée dans les portées provenant des rejets 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 DMRH) ou chez des lapins jusqu'à 50 mg/kg/jour (1,8 fois l'exposition à la DMRH).

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 DMRH). L'administration de succinate de solifénacine à raison de

100 mg/kg/jour (3,6 fois l'exposition à la DMRH) ou plus a fait augmenter la mortalité péripartum des rejets.

**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, APO-SOLIFENACIN ne doit pas être administré durant l'allaitement. Il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser le traitement par APO-SOLIFENACIN chez les mères allaitantes.

Lors de l'administration orale de succinate de solifénacine marqué au <sup>14</sup>C à des souris allaitantes, 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 maximale recommandée chez l'humain [DMRH]). Les rejets des souris femelles traitées au moyen de 100 mg/kg/jour (3,6 fois l'exposition à la DMRH) 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 secondaires 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 oculaire. Les événements indésirables les plus fréquents signalés chez les patients traités par le succinate de solifénacine ont été la sécheresse de la bouche et la constipation, et la fréquence de ces effets secondaires a été plus élevée dans le groupe recevant la dose de 10 mg que dans le groupe recevant la dose de 5 mg. Comparativement aux douze semaines de traitement par le succinate de solifénacine, la fréquence et la gravité des événements 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 événements indésirables, la raison la plus souvent invoquée pour cesser le traitement a été la sécheresse de la bouche (1,5 %).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux de réactions indésirables qui sont observés risquent de ne pas correspondre aux taux notés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements quant aux effets indésirables d'un médicament observés lors d'essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables associés à la prise de médicaments et pour avoir une approximation de leurs taux.*

Le succinate de solifénacine a été évalué sur le plan de l'innocuité chez 1 811 patients dans le cadre d'essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo. Lors des quatre essais cliniques à double insu de 12 semaines, on a noté trois événements indésirables graves de nature intestinale chez des patients, tous traités au moyen de 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 événements indésirables, peu importe leur lien de cause à effet, qui ont été signalés lors des essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo, selon une fréquence supérieure à celle du placebo et chez 1 % ou plus des patients traités au moyen de succinate de solifénacine à raison de 5 ou 10 mg une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 12 semaines.

**Tableau 1 : Pourcentage de patients présentant des événements indésirables liés au traitement, excédant le taux lié au placebo et signalés chez 1 % ou plus des patients lors d'essais pivots combinés**

<b>CLASSE PAR SYSTÈME ET ORGANE Terme privilégié de MedDRA</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>Succinate de solifénacine à 5 mg (%)</b>	<b>Succinate de solifénacine à 10 mg (%)</b>
Nombre de patients	1 216	578	1 233
Nombre de patients ayant manifesté des événements indésirables liés au traitement	634	265	773
<b>Affections oculaires</b>			
Vision trouble	1,8	3,8	4,8
Sécheresse oculaire NSA	0,6	0,3	1,6
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
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
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Fatigue	1,1	1,0	2,1
Œdème aux membres inférieurs	0,7	0,3	1,1
<b>Infections et infestations</b>			
Infection urinaire NSA	2,8	2,8	4,8
Grippe	1,3	2,2	0,9
Pharyngite NSA	1,0	0,3	1,1
<b>Affections du système nerveux</b>			
Étourdissements	1,8	1,9	1,8
<b>Affections psychiatriques</b>			
Dépression NSA	0,8	1,2	0,8
<b>Affections du rein et voies urinaires</b>			
Rétention urinaire	0,6	0	1,4
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Toux	0,2	0,2	1,1
<b>Affections vasculaires</b>			
Hypertension NSA	0,6	1,4	0,5

Un jeune sujet de sexe masculin a présenté une augmentation réversible de ses taux d'enzymes hépatiques après une seule dose de solifénacine lors 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 obtiennent des résultats anormaux aux tests de la 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 du produit**

Outre les événements indésirables observés au cours des essais cliniques, les événements suivants ont été signalés lors de l'utilisation du succinate de solifénacine dans le cadre de la pharmacovigilance réalisée 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.

**Troubles généraux :** œdème périphérique.



**Effets cardiovasculaires :** fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations et torsades de pointes.

**Troubles oculaires :** glaucome.

**Troubles gastro-intestinaux :** douleur abdominale, dysgueusie, reflux gastro-œsophagien pathologique, iléus, malaise abdominal et vomissements.

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

**Troubles du système immunitaire :** réaction anaphylactique et réactions d'hypersensibilité comprenant éruptions cutanées, prurit et urticaire.

**Épreuves de laboratoire :** allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** perte d'appétit et hyperkaliémie.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** faiblesse musculaire.

**Troubles du système nerveux :** étourdissement, mal de tête et somnolence.

**Troubles psychiatriques :** état confusionnel, délire, désorientation et hallucination.

**Affections du rein et des voies urinaires :** insuffisance rénale et rétention urinaire.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dysphonie et sécheresse nasale.

**Peau et tissus sous-cutanés :** œdème angio-neurotique avec obstruction des voies respiratoires, sécheresse cutanée, 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 effets indésirables. Un intervalle d'environ 1 semaine doit être prévu après l'arrêt du traitement par APO-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 le métoclopramide.

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

**Inhibiteurs du CYP3A4 :** Des études sur la biotransformation du médicament *in vitro* ont montré que la solifénacine est un substrat du CYP3A4. Des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique de la solifénacine. Par conséquent, la dose de solifénacine doit être maintenue ou

ramenée à 5 mg par jour lorsque les patients prennent en concomitance un inhibiteur puissant du CYP3A4 comme, entre autres, le kétoconazole, la clarithromycine, l'érythromycine, le diclofénac, la néfazodone, le vérapamil.

### **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 maximale de succinate de solifénacine doit être limitée à 5 mg lorsqu'il est utilisé simultanément avec le kétoconazole ou aux doses thérapeutiques d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4. Le tableau 2 affiche les interactions médicament-médicament potentielles étudiées.

**Tableau 2 : Interactions médicament-médicament potentielles étudiées**

<b>Nom du médicament</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaires cliniques</b>
Digoxine	EC	Aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine chez les sujets en bonne santé.	
Kétoconazole	EC	↑ solifénacine La C <sub>max</sub> moyenne et l'ASC de la solifénacine ont augmenté selon un facteur de 1,5 et de 2,7, respectivement.	Il est recommandé de ne pas excéder une dose quotidienne de 5 mg de succinate de solifénacine 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-aliment :** L'ingestion concomitante de jus de pamplemousse et d'APO-SOLIFENACIN pourrait augmenter les taux sériques de solifénacine.

**Interactions médicament-herbe médicinale :** Les interactions avec les produits à base d'herbes 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 essais de laboratoire n'ont pas été étudiées.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques :**

***Modification posologique en présence d'insuffisance rénale :***

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

***Modification posologique en présence d'insuffisance hépatique :***

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

***Modification posologique lors de l'administration d'inhibiteurs du CYP3A4 :***

Lors de l'administration concomitante de doses thérapeutiques de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose quotidienne d'APO-SOLIFENACIN devrait être maintenue ou ramenée à 5 mg par jour.

**Dose recommandée et modification posologique**

La dose recommandée d'APO-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.

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

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

**Dose manquée**

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**

**Aigu :** Le surdosage par APO-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 entraîné des modifications de l'état mental. Le patient a reçu un traitement au charbon et s'est rétabli sans séquelles.

**Chronique :** Des effets secondaires 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 maximale recommandée) et sont rentrés dans l'ordre dans les sept jours suivants l'arrêt du médicament.

**Traitement du surdosage :** En cas de surdosage par APO-SOLIFENACIN, il faut traiter par lavage gastrique et instaurer des mesures de soutien appropriées. Une surveillance par ECG est également recommandée.

<p>Pour traiter un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>
--

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Les récepteurs muscariniques jouent un rôle majeur 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 présentant une plus grande sélectivité pour la vessie que pour les glandes salivaires d'après les études *in vitro* et *in vivo* (menées chez des souris, des rats et des 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 vésicale de la solifénacine 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 <sub>max</sub> ng/ml	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>0-24 h</sub> ng•h/ml
5 mg, 1 f.p.j.	32,3 (11,2)	64,4 (18,6)	637 (239)
10 mg, 1 f.p.j.	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 concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) de solifénacine ont été atteintes 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 humaines, principalement à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. La solifénacine est fortement distribuée dans les tissus n'appartenant pas au SNC et a un volume moyen de distribution à l'état d'équilibre de 600 l.

**Biotransformation :** La solifénacine est fortement métabolisée par le foie. Sa principale voie d'élimination passe par le CYP3A4, mais il existe d'autres voies métaboliques. Les principales voies métaboliques de la solifénacine sont la *N*-oxydation du noyau quinuclidine et la 4*R*-hydroxylation du noyau tétrahydroisoquinoline. Un métabolite pharmacologiquement actif (la 4*R*-hydroxy solifénacine), obtenu avec des concentrations faibles 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 4*R*-hydroxy-*N*-oxyde de solifénacine) ont été récupérés dans le plasma humain après administration orale.

**Excrétion :** Après l'administration de 10 mg de succinate de solifénacine marqué au  $^{14}\text{C}$  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 dans l'urine ont été le *N*-oxyde de solifénacine, la 4*R*-hydroxy solifénacine et le 4*R*-hydroxy-*N*-oxyde de solifénacine et dans les selles, la 4*R*-hydroxy solifénacine. La demi-vie d'élimination de la solifénacine après une administration prolongée est d'environ 45 à 68 heures.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Gériatrie :** Des études à doses multiples sur le succinate de solifénacine menées chez des volontaires âgés (65 à 80 ans) ont montré que la  $C_{\text{max}}$ , 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.)

**Pédiatrie :** 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 :** Le succinate de solifénacine doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux. 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 grands insuffisants rénaux. Les doses de succinate de solifénacine supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les grands insuffisants rénaux ( $\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$ ) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le succinate de solifénacine est contre-indiqué chez les patients qui dépendent de la dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Insuffisants hépatiques :** APO-SOLIFENACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une fonction hépatique réduite. 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 de succinate de solifénacine supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh). APO-SOLIFENACIN n'est pas recommandé chez les grands insuffisants hépatiques (catégorie C de Child-Pugh) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Électrophysiologie cardiaque**

L'effet des doses 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 à doses multiples, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et témoin positif (moxifloxacin à 400 mg). Les patients ont été affectés aléatoirement à l'un des deux groupes traités après avoir reçu un placebo et de la moxifloxacin de façon séquentielle. Un groupe ( $n = 51$ ) a terminé trois périodes séquentielles additionnelles durant lesquelles de la solifénacine leur a été administrée à raison de 10, 20 et 30 mg, alors que parallèlement, le second groupe ( $n = 25$ ) a terminé une séquence de placebo et de moxifloxacin. 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 lors de la coadministration de 10 mg de succinate de solifénacine avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole à 400 mg). En raison des paliers de doses croissants selon les séquences successives de

l'étude, les mesures de l'ECG 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 l'intervalle QTc ont été analysés à partir des données du groupe témoin recevant le placebo dans la portion parallèle de l'étude plutôt que par l'analyse intrapatient préspécifiée. Les résultats représentatifs sont présentés au tableau 4.

**Tableau 4 : Variations de l'intervalle QTc en ms (IC à 90 %) par rapport aux données de départ à T<sub>max</sub> (par rapport au placebo)**

Médicament/dose	Méthode Fridericia (selon la différence médiane)
Solifénacine, 10 mg	0 (-5,5)
Solifénacine, 30 mg	7 (2,12)

Les résultats affichés proviennent de la portion parallèle du protocole de l'étude et permettent d'évaluer l'effet du médicament en comparant les valeurs obtenues dans le groupe 1 et les valeurs appariées dans le temps obtenues avec le placebo dans le groupe 2.

L'effet de la moxifloxacine sur l'intervalle QT a été évalué lors 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 variations moyennes 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, 14), 12 (8, 17) et 16 (12, 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 à 90 % était supérieure à zéro avec la dose de 30 mg de solifénacine. Cette 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 à 30 °C.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-SOLIFENACIN est présenté sous forme de comprimés pelliculés de forme ronde, offerts dans des bouteilles et des plaquettes alvéolées comme suit :

Teneur	5 mg	10 mg
Couleur	jaune pâle	rose pâle
Portant les inscriptions	« APO » et « S 5 »	« APO » et « S 10 »
Plaquettes alvéolées	10 comprimés	10 comprimés
Bouteilles	30 100 comprimés	ou 30 ou 100 comprimés

Chaque comprimé APO-SOLIFENACIN renfermant 5 ou 10 mg de succinate de solifénacine (équivalent à 3,8 mg et 7,5 mg de solifénacine, respectivement) est destiné à l'administration orale. En plus de l'ingrédient actif, le succinate de solifénacine, chaque comprimé APO-SOLIFENACIN renferme aussi les ingrédients inertes suivants : lactose anhydre, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (APO-SOLIFENACIN en comprimés à 5 mg), oxyde de fer rouge Euroxide (APO-SOLIFENACIN en comprimés à 10 mg) et eau purifiée.

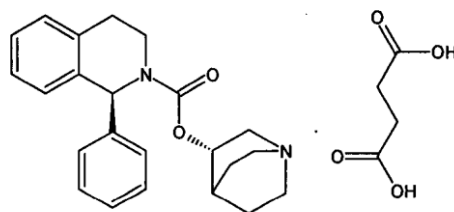
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Nom propre :** Succinate de solifénacine

**Nom chimique :** (1*S*)-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl 3,4-dihydro-1-phényl-2(1*H*)-isoquinoline carboxylate succinate ou 1-Azabicyclo[2.2.2]octane-8-yl(1*S*)-1-phényl-3,4-dihydro-1*H*-isoquinoline-2-acide butanedioïque carboxylate

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :**  $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$

**Masse moléculaire :** 480,55 g/mol<sup>-1</sup>

#### Propriétés physicochimiques

**Description :** Le succinate de solifénacine est une poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé.

**Solubilité :** Il est très soluble à température ambiante dans l'eau, l'acide acétique glacial, le diméthylsulfoxyde et le méthanol.



## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutations, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de la solifénacine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 10 mg) d'APO-SOLIFENACIN (succinate de solifénacine) en comprimés à 10 mg (Apotex Inc.) et de VESICARE® (succinate de solifénacine) en comprimés à 10 mg (Astellas Pharma Canada Inc.). Sur les vingt-deux sujets qui ont reçu la dose à l'étude, dix-huit sujets ont terminé l'étude. Les résultats observés chez les 18 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau 5 : Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative pour APO-SOLIFENACIN en comprimés (à jeun)**

<b>Solifénacine</b> <b>(1 x 10 mg)</b> <b>Données d'observation</b> <b>Moyenne géométrique<sup>#</sup></b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Substance à l'essai*</b>	<b>Substance de référence<sup>†</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 % (%)</b>
ASC <sub>72</sub> (ng•h/ml)	729,7 760,5 (29)	772,5 796,4 (28)	94,5	88,4 – 100,9
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	1 247,0 1 362,0 (44)	1 353,4 1 485,4 (45)	92,1	83,3 – 101,9
C <sub>max</sub> (ng/ml)	17,8 18,2 (25)	19,2 19,6 (27)	92,3	85,7 – 99,3
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	6,8 (32)	6,2 (22)	–	–
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	57,5 (32)	60,3 (38)	–	–
* APO-SOLIFENACIN (succinate de solifénacine) en comprimés à 10 mg (Apotex Inc.) † VESICARE® (succinate de solifénacine) en comprimés à 10 mg (Astellas Pharma Canada, Inc.) a été acheté au Canada. # Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC). § Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.				

Le succinate de solifénacine a été étudié dans le cadre de quatre essais cliniques multicentriques à double insu de douze semaines, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et avec groupes parallèles 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 également un groupe recevant de la toltérodine. Selon les critères d'admissibilité, les patients devaient présenter des symptômes d'hyperactivité vésicale depuis  $\geq 3$  mois. Ces études ont regroupé 3 027 patients (parmi eux, 1 811 ont reçu du succinate de solifénacine et 1 216 ont reçu un placebo) et environ 90 % de ces patients ont terminé 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 paramètre d'évaluation principal des quatre essais était la variation moyenne du nombre de mictions/24 heures comparativement aux données de départ après 12 semaines. Les paramètres secondaires étaient la variation moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence/24 heures et du volume moyen des mictions comparativement aux données de départ après 12 semaines. L'efficacité 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 les doses de 5 mg de succinate de solifénacine (2,3;  $p < 0,001$ ) et de 10 mg de succinate de solifénacine (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 les doses de 5 mg de succinate de solifénacine (1,5;  $p < 0,001$ ) et de 10 mg de succinate de solifénacine (1,8;  $p < 0,001$ ) qu'avec le placebo (1,1). L'augmentation moyenne du volume des mictions a été significativement plus marquée avec les doses de 5 mg de succinate de solifénacine (32,3 ml;  $p < 0,001$ ) et de 10 mg de succinate de solifénacine (42,5 ml;  $p < 0,001$ ) qu'avec le placebo (8,5 ml).

Les résultats des paramètres d'évaluation 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 : Variation moyenne 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 à 5 mg (n = 266)  Moyenne (É-T)	Succinate de solifénacine à 10 mg (n = 264)  Moyenne (É-T)	Toltérodine (n = 250)  Moyenne (É-T)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h)*				
Départ	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 $p$ vs placebo		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h**				
Départ	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 $p$ vs placebo		$< 0,01$	$< 0,01$	s.o.
Volume urinaire/miction [ml]**				
Départ	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 $p$ vs placebo		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

\* Paramètre d'évaluation principal.

\*\* Paramètre secondaire.

**Tableau 7 : Variation moyenne 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) Moyenne (É-T)	Succinate de solifénacine à 5 mg (n = 286) Moyenne (É-T)	Succinate de solifénacine à 10 mg (n = 290) Moyenne (É-T)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h)*			
Départ	12,3 (0,23)	12,1 (0,23)	12,1 (0,21)
Réduction	1,7 (0,19)	2,4 (0,17)	2,9 (0,18)
Valeur <i>p</i> vs placebo		< 0,001	< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h**			
Départ	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 <i>p</i> vs placebo		< 0,01	0,016
Volume urinaire/miction [ml]**			
Départ	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 <i>p</i> vs placebo		< 0,001	< 0,001

\* Paramètre d'évaluation principal.

\*\* Paramètre secondaire.

**Tableau 8 : Variation moyenne 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) Moyenne (É-T)	Succinate de solifénacine à 10 mg (n = 306) Moyenne (É-T)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h)*		
Départ	11,5 (0,18)	11,7 (0,18)
Réduction	1,5 (0,15)	3,0 (0,15)
Valeur <i>p</i> vs placebo		< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h**		
Départ	3,0 (0,20)	3,1 (0,22)
Réduction	1,1 (0,16)	2,0 (0,19)
Valeur <i>p</i> vs placebo		< 0,001
Volume urinaire/miction [ml]**		
Départ	190,3 (5,48)	183,5 (4,97)
Augmentation	2,7 (3,15)	47,2 (3,79)
Valeur <i>p</i> vs placebo		< 0,001

\* Paramètre d'évaluation principal.

\*\* Paramètre secondaire.

**Tableau 9 : Variation moyenne 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 à 10 mg (n = 298) Moyenne (É-T)
Pollakiurie (Nombre de mictions/24 h)*		
Départ	11,8 (0,18)	11,5 (0,18)
Réduction	1,3 (0,16)	2,4 (0,15)
Valeur <i>p</i> vs placebo		< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence/24 h**		
Départ	2,9 (0,18)	2,9 (0,17)
Réduction	1,2 (0,15)	2,0 (0,15)
Valeur <i>p</i> vs placebo		< 0,001
Volume urinaire/miction [ml]**		
Départ	175,7 (4,44)	174,1 (4,15)
Augmentation	13,0 (3,45)	46,4 (3,73)
Valeur <i>p</i> vs placebo		< 0,001

\* Paramètre d'évaluation 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 démontré une forte affinité pour le récepteur muscarinique M<sub>3</sub> humain, avec une constante d'affinité (valeur K<sub>i</sub>) de 9,9 nM. Elle possède une sélectivité marginale pour le récepteur muscarinique M<sub>3</sub> par rapport au récepteur M<sub>1</sub> (2,4 fois) et une sélectivité modérée pour le récepteur muscarinique M<sub>3</sub> par rapport au récepteur M<sub>2</sub> (12 fois). La solifénacine ne manifeste aucune affinité pour d'autres récepteurs et canaux ioniques à l'exception du récepteur sigma et du site 2 des canaux sodiques, mais l'affinité pour ces sites est 100 fois ou plus inférieure à l'affinité manifestée à l'égard du récepteur muscarinique M<sub>3</sub>. Dans les fragments de vessies prélevés chez des rats et des cobayes, la solifénacine a antagonisé compétitivement les réactions contractiles induites par le carbachol de manière proportionnelle à la concentration. Chez des rats anesthésiés, la solifénacine a augmenté la capacité vésicale maximale et réduit la pression intravésicale maximale de façon proportionnelle à la dose.

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 ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) davantage dans les cellules musculaires lisses vésicales que dans les cellules de glandes salivaires. En outre, la sélectivité vésicale de la solifénacine 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<sub>30</sub> = 0,023 mg/kg) que pour ce qui est d'inhiber la sécrétion salivaire (DI<sub>30</sub> = 0,15 mg/kg) chez des rats anesthésiés, la sélectivité vésicale étant de 6,5. La sélectivité vésicale de la toltérodine estimée à partir de sa capacité d'inhiber la vessie et

les glandes salivaires a été de 2,4, contre 1,1 pour l'oxybutynine et 1,2 pour la darifénacine qui n'ont pas montré de sélectivité vésicale fonctionnelle.

On a étudié les effets sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire. 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 d'IC<sub>50</sub> de 0,27 et de 0,0089 mcM, respectivement. Chez l'être humain, la valeur d'IC<sub>50</sub> pour la solifénacine est 78 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximale non liée (C<sub>max,u</sub>), à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Par contre, à des concentrations allant jusqu'à 0,3 mcM (87 fois plus élevées que la C<sub>max,u</sub> à la DMRH) 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 allongeait 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 auriculoventriculaire complet a été observé chez 4 animaux sur 5 et un animal sur 4 est décédé.

On a étudié 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. La solifénacine n'a pas affecté nettement le comportement des souris à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg. Chez des souris et des lapins, la solifénacine a provoqué une mydriase attribuée à l'action principale de la molécule sur le récepteur muscarinique, à des doses de 10 mg/kg ou plus. Des doses de solifénacine de 3 mg/kg ou plus ont 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

**Tableau 10 : Principales observations toxicologiques chez des animaux de laboratoire ayant reçu du succinate de solifénacine en multiples de la dose thérapeutiques maximale recommandée chez l'humain**

Espèce / durée	Principales observations	Dose (mg/kg)	Multiples de l'exposition systémique par rapport à la dose clinique	
			C <sub>max</sub>	ASC
<b>Toxicité de doses répétées</b>				
Souris, 13 semaines	Sédation, 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	30 (mâle)	19,1	12,1

Espèce / durée	Principales observations	Dose (mg/kg)	Multiples de l'exposition systémique par rapport à la dose clinique	
			C <sub>max</sub>	ASC
	locomotrice, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, modifications de l'ECG	30 (femelle)	11,8	8,1
Chien, 13 semaines	Salivation, vomissements, ataxie, prostration, tremblements, convulsions, démarche/posture anormale, respiration anormale, modifications de l'ECG	18 (mâle)	5,3	2,5
	Faible poids utérin, immaturité utérine	3 (femelle)	< 1	< 1
Chien, 52 semaines	Salivation, vomissements, modifications de l'ECG	20 (mâle)	11,8	6,0
		20 (femelle)	9,9	5,7
<b>Génotoxicité</b>				
Rat, dose simple	Absence de clastogénéicité	1 000 (mâle)	8,2	4,9
<b>Carcinogénéicité</b>				
Souris, 2 ans	Absence de cancérogénéicité	200 (mâle)	11,9	5,0
		200 (femelle)	14,4	9,0
Rat, 2 ans	Absence de cancérogénéicité	20 (mâle)	< 1	< 1
		15 (femelle)	< 1	< 1
<b>Toxicité pour la reproduction et le développement</b>				
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
<b>Données pharmacocinétiques humaines à la dose thérapeutique maximale recommandée (10 mg/jour) aux fins de comparaison :</b>				
Humain (état d'équilibre)		10	1	1

### Toxicité de doses uniques

Des études sur la toxicité de 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**

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N <sup>bre</sup> 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

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N <sup>bre</sup> d'animaux	Durée	Observations
					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.
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 de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses répétées 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 de doses répétées 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 récupération)	0, 30, 100, 250, 400 Orale (gavage) 13 semaines  0, 250, 400 Orale (gavage) 13 semaines, suivies de 5 semaines de récupération	≥ 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 renversés durant la période de récupération.	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 Orale (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 récupération)	0, 5, 10, 25, 50 Orale (gavage) 4 semaines  0, 25, 50 Orale (gavage) 4 semaines, suivies de 4 semaines de récupération	≥ 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 renversés ou ont tendu à se renverser durant la période de récupération.	10
Rat (F344) 15-18 (groupe principal)  6 (après récupération)	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 récupération  *réduit 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, neutrophiles, 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, plaquettes élevées, glycémie et albumine faibles. 100/75 : 1 mâle décédé. Bruits respiratoires, phosphore élevé, baisse de l'AST, du cholestérol, des triglycérides, des phospholipides, du volume urinaire, du	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)
		potassium urinaire et du poids de la rate. Tous les changements se sont corrigés ou ont tendu à se corriger durant la période de récupération.	
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, modifications de l'ECG (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
Chien (Beagle) 3-4	0, 3, 6, 12, 25/18* Orale (capsule) 13 semaines *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 modifications de l'ECG (allongement de l'onde P et des intervalles PR et QTc) chez les mâles et les femelles. Hausse transitoire de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez les mâles et de l'azote uréique chez les femelles.	Mâles : 12 Femelles : non établie
Chiens (Beagle) 4	0, 3, 6, 12, 20 Orale (capsule) 52 semaines	20 : salivation, vomissements, modifications de l'ECG (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.

**Tableau 13 : Résultats des études de génotoxicité sur le 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> WP2 <i>uvrA</i>	0, 5-1 250 mcg/plaque	Négatif
Clastogénicité <i>in vitro</i>	Lymphocytes de sang humain	0, 20,97-160 mcg/ml	Négatif
Clastogénicité <i>in vivo</i>	Érythrocytes de moelle osseuse de rats F344	0, 250, 500, 1 000 mg/kg	Négatif

### Cancérogénicité

Le potentiel carcinogène du succinate de solifénacine a été étudié chez des souris et des rats. L'administration de 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.

**Tableau 14 : Résultats des études de cancérogénicité sur le 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 sur 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/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 (dose en 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	≥ 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	F <sub>0</sub> mâles : 30 F <sub>0</sub> femelles : 100 F <sub>1</sub> rejetons : 250

Type d'étude	Espèces, souche, nombre/sexe	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations importantes (dose en mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
		gestation	des femelles ni sur le développement embryonnaire précoce.	
	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.	F <sub>0</sub> mâles : 50 F <sub>1</sub> rejetons : 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.	F <sub>0</sub> femelles : 50 F <sub>1</sub> rejetons : 100
Segment II Développement embryofœtal	Souris (CD-1) 24 femelles	0, 30, 100, 250 Orale (gavage) Jours 6-15 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 la fréquence des fissures palatines chez les fœtus.	F <sub>0</sub> femelles : < 30 F <sub>1</sub> rejetons : 30
	Souris (CD-1) 24 femelles (étude additionnelle)	0, 250 Orale (gavage) Jours 6-9, 10-15, 6-15 de la gestation	250 : aucune augmentation de la fréquence des fissures palatines chez les fœtus, peu importe la période d'administration.	F <sub>0</sub> femelles : < 250 F <sub>1</sub> rejetons : 250
	Rat (SD) 20 femelles	0, 5, 15, 50 Orale (gavage) Jours 7-17 de la gestation	≥ 15 : mydriase. 50 : aucune toxicité chez les mères ni réaction indésirable sur le développement embryofœtal.	F <sub>0</sub> femelles : 50 F <sub>1</sub> rejetons : 50
	Lapin (NZW) 20 femelles	0, 10, 25, 50 Orale (gavage) Jours 6-18 de la gestation	50 : baisse de la consommation alimentaire chez les mères, aucune réaction indésirable sur le développement embryofœtal.	F <sub>0</sub> femelles : 25 F <sub>1</sub> rejetons : 50
Segment III Développement prénatal et postnatal	Souris (CD-1) 24-30 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 rejetons péripartum, faible poids des rejetons, retard de l'ouverture des yeux et du vagin. 250 : 9 femelles décédées. Augmentation de la mortalité post-partum des rejetons,	F <sub>0</sub> femelles : 30 F <sub>1</sub> mâles : 30 F <sub>1</sub> femelles : 30

Type d'étude	Espèces, souche, nombre/sexe	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations importantes (dose en mg/kg/jour)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
			retard du redressement et déploiement du pavillon de l'oreille.	

### Tolérance 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 proportionnelle à la dose. 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 ou vasculaire/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 <sup>Pr</sup>VESICARE (succinate de solifénacine en comprimés à 5 mg et 10 mg).  
Astellas Pharma Canada Inc. Date de révision : 31 décembre 2018. Control Number: 220842.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr APO-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 pour la vente au Canada d'APO-SOLIFENACIN s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur APO-SOLIFENACIN. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Les raisons d'utiliser ce médicament :** APO-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 :** APO-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 APO-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 dépendez d'un service de dialyse.
- votre estomac n'arrive pas à se vider (également appelé gastroparésie).
- vous avez le glaucome à angle étroit (pression élevée et douleur au niveau des yeux).
- vous êtes allergique au succinate de solifénacine ou aux autres ingrédients contenus dans APO-SOLIFENACIN. Voir « Ingrédients non médicinaux ».

#### L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux que l'on retrouve dans APO-SOLIFENACIN en comprimés est le « succinate de solifénacine ».

**Les ingrédients non médicinaux sont :** Chaque comprimé APO-SOLIFENACIN contient les ingrédients inertes suivants : lactose anhydre, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (APO-SOLIFENACIN en comprimés à 5 mg), oxyde de fer rouge Euroxide (APO-SOLIFENACIN en comprimés à 10 mg).

**Le médicament revêt la forme posologique suivante :** APO-SOLIFENACIN est offert en comprimés à 5 mg et à 10 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser APO-SOLIFENACIN, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- présentez des troubles d'estomac affectant le passage et la digestion d'aliments, ou une constipation grave.
- avez un 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 allongement de l'intervalle QT/QTc ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc.
- souffrez d'une maladie du rein ou du foie.
- présentez une diminution de la capacité à transpirer.
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Les femmes susceptibles de devenir enceintes devraient utiliser une méthode de contraception efficace pendant un traitement par APO-SOLIFENACIN.
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

APO-SOLIFENACIN ne devrait pas être administré aux enfants et aux adolescents.

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

Lorsqu'il fait chaud, APO-SOLIFENACIN peut provoquer un épuisement par la chaleur (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

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

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, une difficulté à respirer) et les réactions anaphylactiques (les symptômes incluent l'urticaire, une difficulté à respirer, crampes abdominales, une accélération du rythme cardiaque et une sensation d'évanouissement), qui peuvent mettre la vie en danger, ont été signalés chez certains patients prenant APO-SOLIFENACIN. Si un de ces symptômes survient, cessez de prendre APO-SOLIFENACIN et communiquez immédiatement avec votre médecin.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de commencer un traitement par APO-SOLIFENACIN ou lorsque vous prenez APO-SOLIFENACIN, vous devriez informer votre médecin des autres médicaments que vous prenez, même s'il s'agit de médicaments en vente libre (y compris les vitamines et les suppléments à base de plantes).

APO-SOLIFENACIN a des interactions médicamenteuses connues avec les médicaments suivants : les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc et/ou causer une torsade de pointes, les médicaments qui diminuent les concentrations d'électrolytes, les médicaments anticholinergiques, les médicaments qui stimulent la motilité intestinale comme la métoclopramide, le kétoconazole, la clarithromycine, l'érythromycine, le diclofénac, la néfazodone, le vérapamil.

La consommation de jus de pamplemousse durant votre traitement par APO-SOLIFENACIN peut avoir pour effet d'accroître votre concentration sanguine de solifénacine.

### BON USAGE DU 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 APO-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.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors d'essais cliniques portant sur APO-SOLIFENACIN : Effets secondaires les plus fréquents : sécheresse de la bouche et constipation.

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

Les effets suivants ont été signalés lors de l'utilisation d'APO-SOLIFENACIN dans le cadre de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale, bien que l'on n'ait pas toujours pu en confirmer la fréquence ou le lien causal avec APO-SOLIFENACIN : Reflux gastrique, altération du goût, diminution de l'appétit, délire, étourdissement, peau sèche, rythme cardiaque accéléré ou irrégulier, somnolence, glaucome, hallucinations, maux de tête, taux élevés de potassium, réactions d'hypersensibilité, blocage intestinal, démangeaisons, maladie du rein, problèmes du foie, faiblesses musculaires, sécheresse nasale, problèmes de la voix, desquamation sévère de la peau et rougeurs, démangeaisons (dermatite exfoliative), éruption cutanée grave, démangeaison et fièvre (érythème polyforme), gonflement des membres inférieurs et vomissement.

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tout effet secondaire que vous pourriez avoir durant votre traitement par APO-SOLIFENACIN, y compris des effets secondaires non mentionnés ci-dessus.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Contactez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	médecin ou à votre pharmacien	
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)			✓

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

### Pour en savoir davantage au sujet d'APO-SOLIFENACIN :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour le consommateur en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 05 avril 2019

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez APO-SOLIFENACIN et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Conservez-le à une température comprise entre 15 à 30 °C.

Ne gardez pas les médicaments périmés ou inutilisés.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou