

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SOLIFENACIN

Succinate de solifénacine

Comprimés à 5 mg et 10 mg

Antispasmodique urinaire

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Quebec
H7L 3W9

Date de rédaction:
Le 3 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation: 230014

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..... | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 11 |
| SURDOSAGE..... | 12 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 13 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 16 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 16 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 17 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 17 |
| ESSAIS CLINIQUES | 18 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 21 |
| TOXICOLOGIE..... | 23 |
| RÉFÉRENCES..... | 30 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 31 |

PrSOLIFENACIN

Succinate de solifénacine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Tous les ingrédients non médicamenteux |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| Orale | comprimé pelliculé 5 mg, 10 mg | Amidon de maïs, hypromellose, oxyde ferrique jaune (comprimé de solifénacine de 5 mg) ou oxyde ferrique rouge (comprimé de solifénacine de 10 mg), lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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 fréquence urinaire.

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 au moyen du 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 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

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.

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 opérer de la machinerie, tant qu'ils n'auront pas déterminé l'effet du médicament sur leur vision et leur somnolence.

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, vous devriez promptement cesser de prendre la solifénacine et un traitement et/ou les mesures nécessaires devraient être prises 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 SOLIFENACIN et un traitement et/ou les mesures nécessaires devraient être prises 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 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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le succinate de solifénacine ne s'est pas révélé mutagène lors des tests de mutagenicité 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).

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 de l'agent témoin 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 de SOLIFENACIN à des patients qui ont des antécédents avérés d'allongement du 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 la solifénacine risque d'être plus élevée que chez les sujets plus jeunes) n'a pas fait l'objet d'études.

L'allongement du 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 clients ayant des maladies cardiaques préexistantes.

Gastro-intestinal

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

Hépatique

SOLIFENACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une fonction hépatique ralentie. Les doses de SOLIFENACIN supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les patients qui souffrent de dysfonction hépatique modérée (Child-Pugh B).

SOLIFENACIN n'est pas recommandé chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Rénal

Utiliser avec prudence chez les patients qui souffrent de dysfonction rénale. Les doses de 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.)

Le succinate de solifénacine 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 le succinate de solifénacine. On ignore pour l'instant à quel risque potentiel ces femmes sont exposées. Par conséquent, 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/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 l'immaturation 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, sur 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 MRHD) 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 suffisante 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, 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 observées 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 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 DHMR) ou chez des lapins jusqu'à 50 mg/kg/jour (1,8 fois l'exposition à la DHMR).

L'effet de 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 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, le succinate de solifénacine ne doit pas être administré durant l'allaitement. Il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser SOLIFENACIN chez les mères allaitantes.

Lors de l'administration orale de succinate de solifénacine marqué au ¹⁴C 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 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 au 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 oculaire. Les effets 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 l'incidence de ces effets secondaires a été plus élevée dans le groupe traité au moyen de 10 mg que dans le groupe traité au moyen de 5 mg. Comparativement aux douze 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 a été la sécheresse de la bouche, 1,5 %.

Effets indésirables à un médicament déterminés 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 réactions secondaires associées 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 randomisés 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 de succinate de solifénacine à raison de 10 mg (fécalome, obstruction du côlon et une obstruction intestinale). Le taux global d'incidents 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 lors des essais randomisés contrôlés par placebo, selon une incidence 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 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 MedDRA préféré | 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 |

| CLASSE PAR SYSTÈME ET ORGANE Terme MedDRA préféré | Placebo (%) | Succinate de solifénacine 5 mg (%) | Succinate de solifénacine 10 mg (%) |
|--|----------------|---|--|
| 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 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 développent des anomalies à leurs tests de fonction hépatique après avoir amorcé un traitement par 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 en lien avec l'utilisation du 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.

Général : œdème périphérique

Cardiovasculaire : fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, torsades de pointes

Troubles de l'œil : glaucome

Gastrointestinal : douleur abdominale, dysgueusie, reflux gastro-œsophagien pathologique, iléus, malaise abdominal et vomissements

Hépatobiliaire : 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)

Système immunitaire : réaction anaphylactique et réactions d'hypersensibilité incluant éruptions cutanées, prurit et urticaire

Investigations : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

Métabolisme et nutrition : perte d'appétit et hyperkaliémie

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : faiblesse musculaire

Système nerveux : étourdissement, maux de tête et somnolence

Psychiatrique : état confusionnel, délire, désorientation et hallucination

Rénal et urinaire : insuffisance rénale et rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dysphonie et sécheresse nasale

Peau et tissus sous-cutanés : œdème angioneurotique avec obstruction des voies respiratoires, dermatite exfoliative et 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 1 semaine doit être prévu après l'arrêt du traitement par le succinate de solifénacine 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 CYP 3A4 : Des études sur le métabolisme 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 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 de SOLIFENACIN 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

| 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 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 CYP 3A4. |
| 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 de SOLIFENACIN pourrait augmenter les taux sériques de solifénacine.

Interactions médicament-herbe médicinale

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 essais 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 sévère (CL_{cr} < 30 ml/min), une dose quotidienne de SOLIFENACIN supérieure à 5 mg n'est pas recommandée. Le succinate de solifénacine 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 de dysfonction hépatique modérée (Child-Pugh B), une dose quotidienne de SOLIFENACIN supérieure à 5 mg n'est pas recommandée. L'utilisation de succinate de solifénacine chez des patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) n'est pas recommandée.

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

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

Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de 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.

SOLIFENACIN doit être pris avec des liquides et avalé entier. 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

Aigu : Le surdosage par le succinate de solifénacine peut éventuellement donner lieu à de sévères 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 5 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.

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 sont rentrés dans l'ordre dans les sept jours suivants l'arrêt du médicament.

Traitement du surdosage : Dans l'éventualité d'un cas de surdosage avec le succinate de solifénacine, il faut traiter par lavage gastrique et autres mesures de soutien des fonctions vitales. 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) | ASC _{0-24h} 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 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 de plasma humain, principalement à l' α_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.

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 quiniclidine 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 ¹⁴C 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 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.)

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 sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Insuffisance rénale : SOLIFENACIN 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 (CL_{cr} < 30 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).

Insuffisance hépatique : SOLIFENACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent de dysfonction 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'atteinte 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 (Child-Pugh B). Le succinate de solifénacine n'est pas recommandé chez les grands insuffisants hépatiques (Child-Pugh C) (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 randomisé, à double insu, avec témoins sous placebo et sous médicament actif (moxifloxacine 400 mg). Les patients ont été assignés aléatoirement à l'un des deux groupes traités 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 lors de la coadministration de 10 mg de succinate de solifénacine avec 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 du 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 le QTc, les effets sur le QTc ont été analysés à l'aide du volet parallèle avec témoins sous placebo plutôt que par l'analyse intrapatient préspécifiée. Les résultats représentatifs sont présentés au tableau 4.

Tableau 4 : Changements du QTc en msec (IC 90 %) par rapport aux données de départ à T_{max} (par rapport au placebo)

| Dose de médicament | 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 représentent la comparaison entre le groupe 1 et les effets du placebo assortis dans le temps pour le groupe 2.

L'effet de la moxifloxacine sur l'intervalle QT a été évalué lors de trois séances différentes au cours 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 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 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

Conservez les comprimés SOLIFENACIN à la température ambiante (de 15 à 30°C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SOLIFENACIN 5 mg est offert en comprimés pelliculés, jaune pâle, de forme ronde, portant l'inscription en creux « 05 » sur une face. Chaque comprimé contient 5 mg de succinate de solifénacine (équivalent à 3,8 mg de solifénacine).

SOLIFENACIN 10 mg est offert en comprimés pelliculés, rose pâle, de forme ronde, portant l'inscription en creux « 10 » sur une face et une rainure de l'autre côté. Chaque comprimé contient 10 mg de succinate de solifénacine (équivalent à 7,5 mg de solifénacine).

SOLIFENACIN est disponible en bouteilles PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3x10).

Les comprimés de SOLIFENACIN sont formulés pour une administration orale. En plus de l'ingrédient actif (succinate de solifénacine), chaque comprimé de SOLIFENACIN contient les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon de maïs, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimé de SOLIFENACIN de 5 mg) ou oxyde de fer rouge (comprimé de SOLIFENACIN de 10 mg), lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

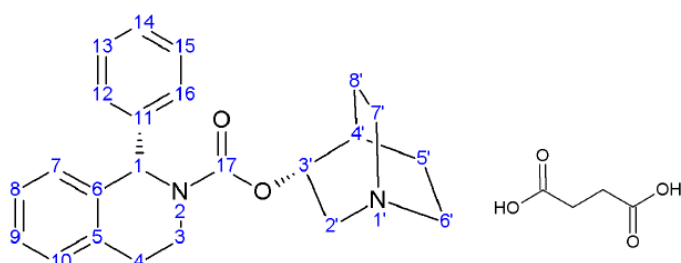
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre : Succinate de solifénacine

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

Masse moléculaire : 480,55 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : D'un point de vue chimique, le succinate de solifénacine est de l'acide butanedioïque mis en composé avec du (1*S*)-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl 3,4-dihydro-1-phényl-2(1*H*)-isoquinolinecarboxylate (1:1). Le succinate de solifénacine est un cristal ou une poudre cristalline de blanc à jaunâtre-blanc.

Solubilité : Facilement soluble à la température ambiante dans l'eau, l'acide acétyle glacial, le diméthyl sulfoxyde et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude ouverte de biodisponibilité comparative, randomisée, à deux périodes, deux séquences, deux traitements, à essai croisé, de comprimés de SOLIFENACIN 10 mg et de comprimés de Vesikur[®] 10 mg, (référence) (succinate de solifénacine, Astellas Pharma GmbH, Allemagne), administré en 1 x 10 mg, a été menée auprès de 24 sujets masculins en santé (âgés de 18 à 55 ans), à jeun. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et figurent dans le tableau suivant.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Solifénacine (1 x 10 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|---|--|---|--------------------------------|
| Paramètre | Test SOLIFENACIN [*] | Référence Vesikur [†] | Rapport des moyennes géométriques (%) | 90% Intervalle de confiance |
| ASC ₇₂ (ng*h/mL) | 444,774 | 432,997 | 102,72 | 97,39 – 108,34 |
| | 475,280 (39,615) | 459,682 (36,663) | | |
| C _{max} (ng/mL) | 12,187 | 11,980 | 101,73 | 98,25 – 105,32 |
| | 12,776 (32,800) | 12,485 (29,400) | | |
| T _{max} [§] (h) | 6,02 (22,10) | 5,71 (28,05) | | |

^{*}SOLIFENACIN (succinate de solifénacine) comprimés de 10 mg fabriqués pour Pro Doc Ltée.

[†]Vesikur[®] (succinate de solifénacine) comprimés de 10 mg fabriqués par Astellas Pharma GmbH, Allemagne.

[§]Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

En raison de la longue demi-vie rapporté de la solifénacine, les Kel élimination terminale constante ne peut pas être estimé de manière fiable dans cette étude, et donc ASC₁ et T_{1/2}, qui sont dérivés de Kel, ne sont pas fournis dans le tableau sommaire.

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 | Randomisé, 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, randomisés, 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 sous toltérodine. Selon les critères d'admissibilité, les patients devaient présenter des symptômes d'hyperactivité vésicale depuis ≥ 3 mois. Ces études ont regroupé 3 027 patients (1 811 sous le succinate de solifénacine et 1 216 sous 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 du nombre d'épisodes d'incontinence/24 heures et du volume moyen des mictions comparativement aux données de départ après 12 semaines. L'efficacité de 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 5 mg (2,3; $p < 0,001$) et le succinate de solifénacine de 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 de 5 mg (1,5; $p < 0,001$) et le succinate de solifénacine de 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 de 5 mg (32,3 ml; $p < 0,001$) et le succinate de solifénacine de 10 mg (42,5 ml; $p < 0,001$) qu'avec le placebo (8,5 ml).

Les résultats des paramètres primaires 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.) | Toltéroline (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 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) Moyenne (É.-T.) | Succinate de solifénacine 5 mg (n = 286) Moyenne (É.-T.) | Succinate de solifénacine 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 p 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 p 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 p 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) Moyenne (É.-T.) | Succinate de solifénacine 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 p 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 p 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 p 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)* | | |
| Départ | 11,8 (0,18) | 11,5 (0,18) |
| Réduction | 1,3 (0,16) | 2,4 (0,15) |
| Valeur p 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 p 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 p vs placebo | | < 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 démontré 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 antagonisé compétitivement 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 ($[Ca^{2+}]_i$) 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 (DI₃₀ = 0,023 mg/kg) que pour ce qui est d'inhiber la sécrétion salivaire (DI₃₀ = 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, contre 1,1 pour l'oxybutynine et 1,2 pour la darifénacine qui n'ont pas montré de sélectivité fonctionnelle à l'endroit de la vessie.

Les effets sur les appareils respiratoire et 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 d'IC₅₀ de 0,27 et de 0,0089 mcM, respectivement. La valeur d'IC₅₀ 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 mcM (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 auriculoventriculaire 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

Tableau 10 : Principales observations toxicologiques chez des animaux de laboratoire ayant reçu du succinate de solifénacine en multiples de la dose thérapeutiques 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 | 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 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 ÉCG Faible poids utérin, immaturité utérine | 18 (mâle) | 5,3 | 2,5 |
| | | 3 (femelle) | < 1 | < 1 |
| Chien, 52 semaines | Salivation, vomissements, anomalies ÉCG | 20 (mâle) | 11,8 | 6,0 |
| | | 20 (femelle) | 9,9 | 5,7 |
| Génotoxicité | | | | |
| Rat, dose simple | Absence de clastogénicité | 1 000 (mâle) | 8,2 | 4,9 |
| Carcinogénicité | | | | |
| Souris, 2 ans | Absence de carcinogénicité | 200 (mâle) | 11,9 | 5,0 |
| | | 200 (femelle) | 14,4 | 9,0 |
| Rat, 2 ans | Absence de carcinogénicité | 20 (mâle) | < 1 | < 1 |
| | | 15 (femelle) | < 1 | < 1 |

| Espèce/ durée | Principales observations | Dose (mg/kg) | Multiples de l'exposition systémique par rapport à la dose clinique | |
|---|---|------------------|---|-----|
| | | | C _{max} | ASC |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | | | | |
| 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

| Espèce | Voie | Dose (mg/kg/j) | N ^{bre} d'animaux | Durée | Observations |
|-------------------|--------------------|--|-------------------------------|--------|---|
| Rat (F344) | Orale (gavage) | Mâles : 0, 250, 500, 1000, 2000 Femelles : 0, 125, 250, 500, 1000 | 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. |
| 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) | 0, 30, 100, 250, 400 Orale (gavage) 13 semaines | ≥ 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. | 100 |
| 6 (après récupération) | 0, 250, 400 Orale (gavage) 13 semaines, suivies de 5 semaines de récupération | 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. | |
| 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) | 0, 5, 10, 25, 50 Orale (gavage) 4 semaines | ≥ 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. | 10 |
| 6 (après récupération) | 0, 25, 50 Orale (gavage) 4 semaines, suivies de 4 semaines de récupération | 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. | |

| 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) 15-18 (groupe principal) | Mâles : 0, 3, 10, 30, 100/75* Femelles : 0, 3, 10, 30, 60/45* Orale (gavage) 26 semaines | ≥ 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. | 3 |
| 6 (après récupération) | 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 | ≥ 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 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. | 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 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 |
| 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 anomalies ÉCG (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 établi |
| Chiens (Beagle) 4 | 0, 3, 6, 12, 20 Orale (capsule) 52 semaines | 20 : Salivation, vomissements, anomalies 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.

Tableau 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, 5-1 250 mcg/plateau | 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, 1000 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.

Tableau 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/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) | Concentration 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. | F ₀ mâles : 30 F ₀ femelles : 100 F ₁ rejetons : 250 |
| | 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 ₀ mâles : 50 F ₁ 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 ₀ femelles : 50 F ₁ rejetons : 100 |
| Segment II Développement embryo-fœtal | 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 l'incidence des fœtus présentant une fissure palatine. | F ₀ femelles : <30 F ₁ 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 l'incidence des fissures palatines chez les fœtus, peu importe la période d'administration. | F ₀ femelles : < 250 F ₁ 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 embryo-fœtal. | F ₀ femelles : 50 F ₁ rejetons : 50 |

| Type d'étude | Espèces, souche, nombre/sexe | Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement | Observations importantes (à mg/kg/jour) | Concentration sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour) |
|--|---------------------------------|---|---|---|
| | 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 ₀ femelles : 25 F ₁ rejets : 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 rejets péripartum, faible poids des rejets, retard de l'ouverture des yeux et du vagin. 250 : 9 femelles décédées. Augmentation de la mortalité postpartum des rejets, retard du redressement et déploiement du pavillon de l'oreille. | F ₀ femelles : 30 F ₁ mâles : 30 F ₁ femelles : 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 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. Astellas Pharma Canada Inc. Monographie de Produit, VESICARE[®], Control No.: 220842, Date de révision: 31 décembre 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SOLIFENACIN Comprimés de succinate de solifénacine

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » en trois parties qui a été publiée lorsque SOLIFENACIN a été homologué pour être vendu au Canada. Il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un résumé et ne vous fournira pas tous les renseignements sur 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 :

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 :

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 SOLIFENACIN si :

- Vous ne pouvez pas vider votre 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 (haute pression et douleur aux yeux).
- Vous êtes allergique au succinate de solifénacine ou aux autres ingrédients contenus dans SOLIFENACIN. Voir « Les ingrédients non médicinaux sont ».

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient médicinal que l'on trouve dans SOLIFENACIN sous forme de comprimé est le « succinate de solifénacine ».

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé de SOLIFENACIN contient les ingrédients inertes suivants : amidon de maïs, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimé de SOLIFENACIN de 5 mg) ou oxyde de fer rouge (comprimé de SOLIFENACIN de 10 mg), lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Présentez des troubles d'estomac affectant le passage et la digestion d'aliments, ou une constipation sévère.
- Avez le glaucome.
- Avez de la difficulté à uriner ou si votre débit ou jet urinaire est faible.
- Avez une maladie du cœur.
- Avez un trouble cardiaque rare appelé prolongation QT/QTc ou des antécédents familiaux de prolongation 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 tomber enceintes devraient utiliser une méthode sûre de contraception lors de la prise de SOLIFENACIN.
- Allaites ou avec l'intention d'allaiter.

SOLIFENACIN ne devrait pas être administré aux enfants ou aux adolescents.

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, SOLIFENACIN peut provoquer un épuisement dû à la chaleur (fièvre et coup de 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 dû à la chaleur, tenez-vous au frais et buvez beaucoup d'eau.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

SOLIFENACIN est connu pour avoir des interactions médicamenteuses avec les médicaments suivants : les médicaments qui prolongent l'intervalle QT/QTc et/ou qui causent la torsade de pointes, les médicaments qui diminuent les niveaux d'électrolytes, les médicaments anticholinergiques,

les médicaments qui stimulent la motilité intestinale tels métoprolopramide, kétoconazole, clarithromycine, érythromycine, diclofénac, néfazodone et vérapamil.

La consommation de jus de pamplemousse durant votre traitement avec 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 SOLIFENACIN peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Surdose :
En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 SOLIFENACIN :

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 en lien avec l'utilisation de SOLIFENACIN 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 SOLIFENACIN :

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), enflure des membres inférieurs et vomissements.

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

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|---|---|---|-------------------|---|
| Symptômes / effets | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence |
| | | Seulement en cas de gravité | Dans tous les cas | |
| Rares | Douleur abdominale | √ | | |
| | Constipation durant plus de 3 jours | | √ | |
| | Rétention urinaire | | √ | |
| Très rares | Enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer | | | √ |
| | Rythme cardiaque accéléré ou irrégulier | | | √ |
| | Réactions anaphylactiques (réactions allergiques sévères) | | | √ |

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conservez SOLIFENACIN à une température comprise entre 15 et 30°C.

Ne gardez pas les médicaments périmés ou inutilisés.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé 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
- 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..

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez :
Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou
info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par
Pro Doc Ltée
Laval, Québec
H7L 3W9.

Dernière révision: 3 septembre 2019