

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr****BIO-SOLIFENACIN**

Comprimés de succinate de solifénacine

5 mg et 10 mg

Antispasmodique urinaire  
ATC : G04BD08

Biomed Pharma  
1B-9450 Boulevard Langelier  
Montréal, Québec  
H1P 3H8

**Date de révision:**  
Le 1 juin 2021

Numéro de contrôle: 251422

## 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 .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	18
ÉTUDE COMPARATIVE DE BIODISPONIBILITÉ .....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	21
TOXICOLOGIE .....	23
RFFÉRENCES.....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>31</b>

# Pr **BIO-SOLIFENACIN**

Comprimés de succinate de solifénacine

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

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les Ingrédients non médicamenteux</b>
Orale	comprimé pelliculé / 5 mg, 10 mg	Monohydrate de lactose, , amidon de maïs, hypromellose, stéarate de magnésium, talc, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane et, soit de l'oxyde ferrique jaune (5 mg) ou de l'oxyde ferrique rouge (10 mg).

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

BIO-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 au moyen de 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**

BIO-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.

BIO-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. K'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 BIO-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 BIO-SOLIFENACIN, tels que :

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

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Le succinate de solifénacine ne s'est pas révélé mutagène lors des tests de 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 BIO-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**

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

### **Hépatique**

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

BIO-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 succinate de solifénacine. On ignore pour l'instant à quel risque potentiel ces femmes sont exposées. Par conséquent, BIO-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'immaturité utérine ont été observés chez des chiennes traitées au moyen de 3 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DHMR) ou plus de succinate de solifénacine lors d'une étude de toxicité de 13 semaines.

Le succinate de solifénacine n'a exercé aucun effet sur la fonction reproductive, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce du fœtus de souris mâles et femelles traitées au moyen de 250 mg/kg/jour (13 fois l'exposition à la 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, BIO-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  $^{14}\text{C}$  à des souris gravides, des éléments du médicament ont franchi la barrière placentaire. Aucune embryotoxicité ni tératogénéicité 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 périnatal et postnatale réduite, à des réductions du gain pondéral et à un retard du développement physique (ouverture des yeux et du vagin). Une augmentation du pourcentage des rejetons de sexe masculin a aussi été observée dans les portées provenant des rejetons exposés à des doses maternelles de 250 mg/kg/jour. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez des rats jusqu'à 50 mg/kg/jour (< 1 fois l'exposition à la DHMR) ou chez des lapins jusqu'à 50 mg/kg/jour (1,8 fois l'exposition à la DHMR).

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

**Femmes qui allaitent :** On ignore si la solifénacine est excrétée dans le lait maternel chez l'être humain. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, BIO-SOLIFENACIN ne doit pas être administré durant l'allaitement. Il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser BIO-SOLIFENACIN chez les mères allaitantes.

Lors de l'administration orale de succinate de solifénacine marqué au  $^{14}\text{C}$  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 humaine maximum recommandée [DHMR]). Les rejetons des souris femelles traitées au moyen de 100 mg/kg/jour (3,6 fois l'exposition à la DHMR) ou plus ont présenté une réduction de leur masse corporelle, une mortalité post-partum ou un retard des réflexes et du développement physique durant la période d'allaitement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables prévisibles des agents antimuscariniques sont la sécheresse de la bouche, la constipation, la vision trouble (anomalies de l'accommodation), la rétention urinaire et la

sécheresse 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 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 du médicament lors 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.*

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 (un fécalome, une 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**

<b>CLASSE PAR SYSTÈME ET ORGANE Terme MedDRA préférée</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>succinate de solifénacine 5 mg (%)</b>	<b>succinate de solifénacine 10 mg (%)</b>
Nombre de patients	1 216	578	1 233
Nombre de patients ayant manifesté des effets indésirables liés au traitement	634	265	773
<b>Troubles oculaires</b>			
Vision trouble	1,8	3,8	4,8
Sécheresse oculaire NSA	0,6	0,3	1,6

<b>CLASSE PAR SYSTÈME ET ORGANE Terme MedDRA préfééré</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>Succinate de solifénacine 5 mg</b>	<b>Succinate de solifénacine 10 mg</b>
<b>Troubles digestifs</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>Malaises généraux et problèmes au point 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
Influenza	1,3	2,2	0,9
Pharyngite NSA	1,0	0,3	1,1
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	1,8	1,9	1,8
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Dépression NSA	0,8	1,2	0,8
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Rétention urinaire	0,6	0	1,4
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Toux	0,2	0,2	1,1
<b>Troubles 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 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 de succinate de solifénacine depuis sa commercialisation à l'échelle mondiale, bien que l'on n'ait pas toujours pu en confirmer la fréquence ou le lien causal avec succinate de solifénacine.

**Général :** œdème périphérique

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

**Troubles de l'oeil :** glaucome

**Gastrointestinal :** douleur abdominale, dysgueusie, reflux gastro-oesophagien 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), 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, mal 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 angio-neurotique avec obstruction des voies respiratoires, sécheresse cutanée, 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 BIO-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 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 BIO-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 <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 BIO-SOLIFENACIN lorsqu'il est administré avec des doses thérapeutiques de kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du
Contraceptifs oraux	EC	Aucun effet significatif sur la concentration plasmatique des contraceptifs oraux combinés (éthinyloestradiol/lévonorgestrel).	
Warfarine	EC	Aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la R-warfarine ou de la S-warfarine.	

EC = Essai clinique

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

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

**Interactions du médicament avec les essais de laboratoire :** Les interactions avec les 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 grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min), une dose quotidienne de BIO-SOLIFENACIN supérieure à 5 mg n'est pas recommandée. BIO-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 de dysfonction hépatique modérée (Child-Pugh B), une dose quotidienne de BIO-SOLIFENACIN supérieure à 5 mg n'est pas recommandée. L'utilisation de BIO-SOLIFENACIN chez des patients qui souffrent d'insuffisance hépatique grave (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 BIO-SOLIFENACIN devrait être maintenue ou ramenée à 5 mg par jour.

### **Dose recommandée et modification posologique**

La dose recommandée de BIO-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.

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

**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 BIO-SOLIFENACIN, il faut traiter par lavage gastrique et autres mesures de soutien des fonctions vitales. Une surveillance ÉCG 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 <sub>max</sub> ng/ml	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>0-24h</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 pics plasmatiques (C<sub>max</sub>) 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' $\alpha_1$ -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.

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

**Insuffisance rénale :** BIO-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 BIO-SOLIFENACIN supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les grands insuffisants rénaux ( $CL_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$ ) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). BIO-SOLIFENACIN est contre-indiqué chez les patients qui dépendent de la dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Insuffisants hépatiques :** BIO-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 BIO-SOLIFENACIN supérieures à 5 mg ne sont pas recommandées chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). BIO-SOLIFENACIN 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'ECG 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 ms (IC 90 %) par rapport aux données de départ à T<sub>max</sub> (par rapport au placebo)**

<b>Dose de médicament</b>	<b>Méthode Fridericia (selon la différence médiane)</b>
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

Conserver entre 15 et 30 °C.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BIO-SOLIFENACIN est présenté sous forme de comprimés pelliculés de forme ronde, disponible en boîtes de plaquettes alvéolées à dose unique de 30 comprimés et en bouteilles de 30 comprimés, comme suit :

puissance	5 mg	10 mg
couleur	jaune pâle	rose pâle
marqué en creux	"EG" d'un côté et "1" de l'autre	"EG" d'un côté et "2" de l'autre

Chaque comprimé BIO-SOLIFENACIN renfermant 5 ou 10 mg de succinate de solifénacine (équivalant à 3,8 mg et 7,5 mg de solifénacine, respectivement) est destiné à l'administration orale. En plus du principe actif, le succinate de solifénacine, chaque comprimé de succinate de solifénacine renferme aussi les ingrédients inertes suivants : monohydrate de lactose, amidon de maïs, hypromellose, stéarate de magnésium, talc, polyéthylène glycol 6000 et dioxyde de titane avec oxyde ferrique jaune (comprimé BIO-SOLIFENACIN 5 mg) ou oxyde ferrique rouge (comprimé BIO-SOLIFENACIN 10 mg).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

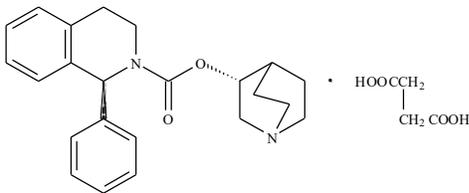
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**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 acétique glacial, le diméthyl sulfoxyde et le méthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### ÉTUDE COMPARATIVE DE BIODISPONIBILITÉ

L'étude comparative de biodisponibilité à jeun a porté sur BIO-SOLIFENACIN 10 mg Comprimés (succinate de solifénacine, Biomed Pharma) comparé au produit de référence canadien, Vesicare® 10 mg tablets (Solifenacin Succinate, Astellas Pharma Canada Inc.). Il s'agissait d'une étude de bioéquivalence à l'insu, balancée, à répartition aléatoire, sur deux traitements, deux séquences, deux périodes, avec inversion de traitement et à dose unique qui portait sur les comprimés de succinate de solifénacine à 10 mg et menée sur 30 hommes volontaires adultes en santé. Les résultats de l'étude sont présentés ci-dessous.

Solifenacin (1×10 mg) À partir de valeurs mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72h</sub> (ng.h/mL)	763,107 786,675 (26,4)	771,286 794,498 (23,9)	98,9	93,6 – 104,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	19,274 19,572 (18,1)	19,235 19,593 (20,0)	100,2	95,4 – 105,3
T <sub>max</sub> § (h)	5,500 (2,000 - 8.500)	5,750 (2,000 – 8,500)		
T <sub>½</sub> ε (h)	56,485 (42,4)	58,664 (52,0)		

\* Comprimés de BIO-SOLIFENACIN à 10 mg, Biomed Pharma.

† Comprimés de Vesicare® à 10 mg – Commercialisé par: Astellas Pharma Canada. Inc., Canada, ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane seulement

### 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	Sex (%)	e	
						F	M
905-CL-015	Randomisé, double insu, contrôlé par placebo avec groupe parallèle, sur une dose fixe	Placebo, 5 et 10 mg de solifénacine et 4 mg de toltérodine	Total : 1 077	Placebo : 58	Placebo :	F	M
			Placebo : 267	Solifénacine			
		12 semaines	5 mg : 279,	10 mg : 57	5 mg :	7	27
			10 mg : 268,	Toltérodine :	10 mg :	3	29
			Toltérodine : 263	57	Toltérodine	8	20
905-CL-018	"	Placebo, 5 et 10 mg de solifénacine	Total : 907	Placebo : 56	Placebo :	8	19
			Placebo : 301	5 mg : 55	5 mg :	8	17

		12 semaines	5 mg : 299 10 mg : 307	10 mg : 56	10 mg :	8 2	18
905-CL-013	"	Placebo, 10 mg de	Total : 672	Placebo : 59	Placebo :	8	17
		solifénacine	Placebo : 332	10 mg : 58	10 mg :	8	20
		12 semaines	10 mg : 340			0	
905-CL-014	"	"	Total : 634	Placebo : 60	Placebo :	8	18
			Placebo : 316	10 mg : 60	10 mg :	8	17
			10 mg : 318			3	

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  $\geq 3$  mois. Ces études ont regroupé 3 027 patients (1 811 sous 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 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 succinate de solifénacine 5 mg (2,3;  $p < 0,001$ ) et succinate de solifénacine 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 succinate de solifénacine 5 mg (1,5;  $p < 0,001$ ) et succinate de solifénacine 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 succinate de solifénacine 5 mg (32,3 ml;  $p < 0,001$ ) et succinate de solifénacine 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 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 succinate de solifénacine (5 mg et 10 mg par jour) et le placebo : 905-CL-015**

Paramètre	Placebo (n = 253)	Succinate de solifénacine 5 mg	Succinate de solifénacine 10 mg	Toltérodine (n = 250)
	Moyenne (É.-T.)	Moyenne (É.-T.)	Moyenne (É.-T.)	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 succinate de solifénacine (5 mg et 10 mg par jour) et le placebo : 905-CL-018**

Paramètre	Placebo (n = 281)	Succinate de solifénacine 5 mg	Succinate de solifénacine 10 mg
	Moyenne (É.-T.)	Moyenne (É.-T.)	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 succinate de solifénacine (10 mg par jour) et le placebo : 905-CL-013**

Paramètre	Placebo (n = 309)	Succinate de solifénacine 10 mg
	Moyenne (É.-T.)	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 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 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 M<sub>3</sub> humain, avec une constante d'affinité (valeur K<sub>i</sub>) de 9,9 nM. Elle possède une sélectivité marginale à l'endroit du récepteur muscarinique M<sub>3</sub> par rapport au récepteur M<sub>1</sub> (2,4 fois) et une sélectivité modérée à l'endroit du récepteur muscarinique M<sub>3</sub> par rapport au récepteur M<sub>2</sub> (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 M<sub>3</sub>. 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<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) davantage dans les cellules musculaires lisses vésicales que dans les cellules de glandes salivaires. En outre, la sélectivité de la solifénacine à l'endroit de la vessie chez les singes s'est révélée significativement plus marquée que celle d'autres antimuscariniques, comme l'illustrent les rapports de sélectivité (vessie/glandes salivaires) de 2,1, 0,51, 0,65 et 0,46 pour la solifénacine, l'oxybutynine, la toltérodine et la darifénacine, respectivement. Chez des souris anesthésiées, la solifénacine n'a pas inhibé la sécrétion salivaire induite par le carbachol à des doses qui inhibaient fortement les augmentations de pression intravésicale induites par le carbachol. De plus, la solifénacine administrée par voie intraveineuse s'est révélée significativement plus puissante pour ce qui est

d'inhiber les augmentations de la pression intravésicale induite par le carbachol ( $DI_{30} = 0,023$  mg/kg) que pour ce qui est d'inhiber la sécrétion salivaire ( $DI_{30} = 0,15$  mg/kg) chez des rats anesthésiés, la sélectivité à l'endroit de la vessie étant de 6,5. La sélectivité de la toltérodine à l'endroit de la vessie estimée à partir de sa capacité d'inhiber la vessie et les glandes salivaires a été de 2,4, 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' $IC_{50}$  de 0,27 et de 0,0089 mcM, respectivement. La valeur d' $IC_{50}$  pour la solifénacine est 78 fois plus élevée que la concentration plasmatique humaine maximum non liée ( $C_{max,u}$ ), à la dose humaine maximum recommandée (DHMR). Par contre, à des concentrations allant jusqu'à 0,3 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 <sub>max</sub>	ASC
<b>Toxicité des doses subséquentes</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
Rat, 26 semaines	Tache humide/jaune à la région périgénitale, hausse de l'ALP et du phosphore, baisse de l'ALT et du cholestérol	25 (femelle)	< 1	< 1
		10 (mâles)	< 1	< 1
Chien, 4 semaines	Salivation, vomissements, tremblements, baisse de l'activité locomotrice, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, anomalies ÉCG	10 (femelle)	< 1	< 1
		30 (mâle)	19,1	12,1
Chien, 13 semaines	Salivation, vomissements, ataxie, prostration, tremblements, convulsions, démarche/posture anormale, respiration anormale, anomalies ÉCG	30 (femelle)	11,8	8,1
		18 (mâle)	5,3	2,5
Faible poids utérin, immaturité utérine		3 (femelle)	< 1	< 1
Chien, 52 semaines	Salivation, vomissements, anomalies ÉCG	20 (mâle)	11,8	6,0
		20 (femelle)	9,9	5,7
<b>Génotoxicité</b>				
Rat, dose simple	Absence de clastogénéité	1 000 (mâle)	8,2	4,9
<b>Carcinogénéité</b>				
Souris, 2 ans	Absence de carcinogénéité	200 (mâle)	11,9	5,0
		200 (femelle)	14,4	9,0
Rat, 2 ans	Absence de carcinogénéité	20 (mâle)	< 1	< 1
		15 (femelle)	< 1	< 1
<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 embry- o-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 <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 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,
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/sexes	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
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 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

**Tableau 12 : Résultats des études sur la toxicité des doses subséquentes de succinate de solifénacine (suite)**

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)  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 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 établie
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
Clastogénéicité <i>in vitro</i>	Lymphocytes de sang humain	0, 20,97-160 mcg/ml	Négatif
Clastogénéicité <i>in vivo</i>	Érythrocytes de moelle osseuse de rats F344	0, 250, 500, 1 000 mg/kg	Négatif

## Carcinogénéicité

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 carcinogénéicité 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 embryono-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)	Dose sans effet nocif observé (DSENO) (mg/kg/jour)
Segment I Fertilité et développement embryonnaire précoce	Souris (CD-1) 24 mâles et 24 femelles	0, 30, 100, 250 Orale (gavage) Mâles : 4 semaines avant et durant la saillie Femelles : 2 semaines avant et durant la saillie, jusqu'au jour 6 de la gestation	≥ 100 : Baisse de la consommation alimentaire chez les mâles. 250 : 3 mâles et 2 femelles décédés. Aucune réaction indésirable sur la fertilité des mâles ou des femelles ni sur le développement embryonnaire précoce.	F <sub>0</sub> mâles : 30 F <sub>0</sub> femelles : 100 F <sub>1</sub> 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 <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 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 <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 l'incidence 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 embryo-fœtal.	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 embryo-fœtal.	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 postpartum des rejetons, retard du redressement et déploiement du pavillon de l'oreille.	F <sub>0</sub> femelles : 30 F <sub>1</sub> mâles : 30 F <sub>1</sub> 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.

## REFFÉRENCES

1. Monographe de produits pour PrVesicare™ (comprimés de succinate de solifénacine 5mg and 10 mg). Astellas Pharma Canada Inc., Numéro de contrôle: 220842. Date de révision: 31 décembre 2018.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr **BIO-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 BIO-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 BIO-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 :

BIO-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 :

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

##### L'ingrédient médicinal est :

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

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Un comprimé BIO-SOLIFENACIN contient les

ingrédients inertes suivants : monohydrate de lactose, amidon de maïs, hypromellose, stéarate de magnésium, talc, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et, soit de l'oxyde ferrique jaune (comprimés BIO-SOLIFENACIN à 5 mg) ou de l'oxyde ferrique rouge (comprimé BIO-SOLIFENACIN à 10 mg).

##### Le médicament revêt la forme posologique suivante

BIO-SOLIFENACIN est présenté en comprimés à 5 mg et à 10 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Présentez des troubles d'estomac affectant le passage et la digestion d'aliments, ou une grave constipation.
- Avez le glaucome.
- Avez une maladie du cœur.
- Avez de la difficulté à uriner ou que votre débit ou jet urinaire est faible.
- Avez un trouble cardiaque rare appelé prolongation 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 devenir enceintes devraient utiliser une méthode sûre de contraception lors de la prise de BIO-SOLIFENACIN.
- Allaitiez ou avez l'intention d'allaiter.

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

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

L'œdème angioneurotique (les symptômes incluent l'enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer) et les réactions anaphylactiques (les symptômes incluent l'urticaire, difficulté à respirer,

crampes abdominales, accélération du rythme cardiaque et sensations de faiblesse), qui peuvent mettre la vie en danger, ont été signalés chez certains patients prenant le succinate de solifénacine. Si un de ces symptômes survient, cessez de prendre BIO-SOLIFENACIN et communiquez immédiatement avec votre médecin.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Avant de commencer un traitement avec BIO-SOLIFENACIN ou lorsque vous prenez BIO-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).

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

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

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de BIO-SOLIFENACIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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.

**PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

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

Effets secondaires les plus fréquents : sécheresse buccale et constipation.

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

Les effets suivants ont été signalés 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 :

Reflux gastrique, altération du goût, diminution de l'appétit, délire, étourdissement, peau sèche, 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, 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 avec BIO-SOLIFENACIN, y inclut les effets secondaires non mentionnés ci-haut.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, RÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Rare	Douleur abdominale	✓		
	Constipation durant plus de 3 jours		✓	
	Rétention urinaire		✓	

Très rare	Enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer			✓
	Rythme cardiaque accéléré ou irrégulier			✓
	Réactions anaphylactiques			✓

Ce dépliant a été préparé par:  
Biomed Pharma

Dernière révision: le 1 juin 2021

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez plus d'information à propos de BIO-SOLIFENACIN:

- Parler à votre professionnel de santé
- Consulter sur le site de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui inclut des informations utiles sur la façon de traiter le patient ou Appeler Biomed Pharma au 1-888-731-6703 ou [info@biomed-pharma.ca](mailto:info@biomed-pharma.ca).