

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Solifenacin Krka 5 mg comprimés pelliculés
Solifenacin Krka 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Solifenacin Krka 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de succinate de solifénacine, équivalent à 3,8 mg de solifénacine.

Solifenacin Krka 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de succinate de solifénacine, équivalent à 7,5 mg de solifénacine.

Excipient à effet notoire:

Solifenacin Krka 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 137,5 mg du lactose monohydraté.

Solifenacin Krka 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 132,5 mg du lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Solifenacin Krka 5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à bruns blancs, ronds, légèrement convexes, aux bords biseautés.

Diamètre du comprimé: 7,5 mm.

Solifenacin Krka 10 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs rosés, ronds, légèrement convexes avec des bords biseautés. Diamètre du comprimé: 7,5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes d'incontinence par impériosité et/ou de pollakiurie/impériosité, typiques notamment chez les patients présentant une hyperactivité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes, y compris personnes âgées

La posologie recommandée est de 5 mg de succinate de solifénacine une fois par jour. Au besoin, on

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 2 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

peut porter la dose à 10 mg de succinate de solifénacine une fois par jour.

Populations spéciales

Population pédiatrique

À ce jour, ni la sécurité d'emploi ni l'efficacité de Solifenacin Krka n'ont été établies chez l'enfant. Par conséquent, Solifenacin Krka ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), utiliser le traitement avec prudence et ne pas dépasser la dose de 5 mg une fois par jour (voir la section 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), utiliser le traitement avec prudence et ne pas dépasser la dose de 5 mg une fois par jour (voir la section 5.2).

Inhibiteurs puissants du cytochrome P4503A4

La dose maximale de Solifenacin Krka ne doit pas dépasser 5 mg en cas de traitement concomitant avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 administrés à doses thérapeutiques, comme le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole (voir la section 4.5).

Mode d'administration

Solifenacin Krka doit être pris par voie orale, et être avalé entier avec du liquide. Le médicament peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- La solifénacine est contre-indiquée chez les patients souffrant de rétention urinaire, d'une affection gastro-intestinale grave (notamment du mégacôlon toxique), de myasthénie gravis ou d'un glaucome à angle fermé, et chez les patients à risque de manifester l'une de ces affections.
- Patients hypersensibles au principe actif ou à l'un des excipients (voir la section 6.1).
- Patients hémodialysés (voir la section 5.2).
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir la section 5.2).
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée, traités par un inhibiteur puissant du CYP3A4 comme le kétoconazole (voir la section 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou néphropathie) doivent être évaluées avant l'instauration du traitement par Solifenacin Krka. Si la présence d'une infection urinaire est constatée, il est nécessaire d'instaurer un traitement antibactérien approprié.

Il faut utiliser Solifenacin Krka avec prudence dans les situations suivantes:

- obstruction cliniquement significative à l'évacuation de la vessie, avec risque de rétention

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 3 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- urinaire.
- troubles digestifs obstructifs.
- risque de diminution de la motilité gastro-intestinale.
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min; voir les sections 4.2 et 5.2); chez ces patients, la dose ne doit pas dépasser 5 mg.
- insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9; voir les sections 4.2 et 5.2); chez ces patients, la dose ne doit pas dépasser 5 mg.
- prise concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, comme le kétoconazole (voir 4.2 et 4.5).
- hernie hiatale/reflux gastro-œsophagien et/ou prise concomitante de médicaments (comme les bisphosphonates) qui peuvent provoquer ou exacerber une œsophagite.
- neuropathie autonome.

Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été observés chez les patients présentant des facteurs de risque tels que long QT syndrome préexistant et hypokaliémie.

À ce jour, ni la sécurité ni l'efficacité ne sont établies en cas d'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique.

Un œdème de Quincke avec obstruction des voies respiratoires a été rapporté chez certains patients sous succinate de solifénacine. Si un œdème de Quincke se produit, le succinate de solifénacine doit être interrompu et un traitement et/ou des mesures approprié(es) doit(vent) être instauré(es).

Une réaction anaphylactique a été rapportée chez certains patients traités avec le succinate de solifénacine. Chez les patients qui développent des réactions anaphylactiques, le succinate de solifénacine doit être arrêté et un traitement approprié et / ou des mesures doivent être pris.

L'effet maximal de Solifenacin Krka ne peut être déterminé qu'à partir de la 4e semaine.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacologiques

La prise concomitante d'autres médicaments dotés de propriétés anticholinergiques peut accentuer les effets thérapeutiques et les effets indésirables. Il faut respecter un intervalle d'environ une semaine après la fin du traitement par Solifenacin Krka, avant d'entreprendre 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 médicaments qui stimulent la motilité gastro-intestinale, tels que métoprololamide et cisapride.

Interactions pharmacocinétiques

Des études menées *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques, la solifénacine n'inhibait pas les iso-enzymes CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 provenant de microsomes de foie humain. Il est donc peu probable que la solifénacine modifie la clairance des médicaments métabolisés par ces enzymes du CYP.

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 4 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de la solifénacine

La solifénacine est métabolisée par le CYP3A4. L'administration simultanée de kétoconazole (200 mg/jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné un doublement de l'ASC de la solifénacine, tandis qu'à la dose de 400 mg/jour de kétoconazole, on a assisté à un triplement de l'ASC de la solifénacine. Par conséquent, la dose maximale de Solifenacin Krka ne doit pas dépasser 5 mg en case de prise simultanée de kétoconazole ou de doses thérapeutiques d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole) (voir la section 4.2). Un traitement concomitant par solifénacine et un inhibiteur puissant du CYP3A4 est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée. Ni les effets de l'induction enzymatique sur la pharmacocinétique de la solifénacine et ses métabolites, ni l'effet des substrats avec une grande affinité pour le CYP3A4 sur l'exposition à la solifénacine n'ont été étudiés. Étant donné que la solifénacine est métabolisée par le CYP3A4, des interactions pharmaceutiques peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP3A4 de plus grande affinité (comme le vérapamil, le diltiazem) et des inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine).

Effet de la solifénacine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Contraceptifs oraux

La prise de Solifenacin Krka n'a donné lieu à aucune interaction pharmacocinétique de la solifénacine sur des contraceptifs oraux combinés (éthynylestradiol/lévonorgestrel).

Warfarine

La prise de Solifenacin Krka ne modifie pas la pharmacocinétique de la *R*-warfarine ou de la *S*-warfarine, et n'a pas d'incidence sur leur effet sur le temps de prothrombine.

Digoxine

La prise de Solifenacin Krka n'affecte pas la pharmacocinétique de la digoxine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques relatives aux femmes ayant entamé une grossesse pendant un traitement par solifénacine. Les études animales ne montrent pas d'effets nocifs directs sur la fertilité, le développement embryonnaire/fœtal ou l'accouchement (voir la section 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. La prudence est de mise lorsque le médicament est prescrit à la femme enceinte.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion de la solifénacine dans le lait maternel. Chez la souris, la solifénacine et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait et ont entraîné un échec de développement dose-dépendant chez les souris néonatales (voir la section 5.3). La prise de Solifenacin Krka est par conséquent à éviter pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Étant donné que la solifénacine, comme les autres anticholinergiques, peut provoquer une vision floue et, plus rarement, une somnolence et une fatigue (voir la section 4.8. Effets indésirables), le traitement peut altérer l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 5 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Compte tenu de l'effet pharmacologique de la solifénacine, Solifenacin Krka peut provoquer des effets indésirables anticholinergiques dont le degré de sévérité est (généralement) léger ou modéré. La fréquence des effets indésirables anticholinergiques dépend de la dose.

La réaction indésirable la plus fréquemment rapportée sous traitement par solifénacine est la sécheresse de la bouche. Elle a été observée chez 11 % des patients traités par 5 mg une fois par jour, 22 % des patients traités par 10 mg une fois par jour et 4 % des patients recevant un placebo. La sécheresse de la bouche était généralement légère et n'a qu'occasionnellement conduit à l'interruption du traitement. En général, l'observance du traitement a été très élevée (environ 99 %), et environ 90 % des patients traités par solifénacine ont participé aux études jusqu'au bout, c'est-à-dire pendant 12 semaines.

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit:

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de diminution de la gravité.

Classification par système d'organes, selon le MedDRA	Très fréquents $\geq 1/10$	Fréquents $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquents $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Rares $\geq 1/10000$, $< 1/1000$	Très rares $< 1/10\ 000$	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Infection urinaire Cystite			
Affections du système immunitaire						Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diminution de l'appétit* Hyperkaliémie*
Affections psychiatriques					Hallucinations*, état de confusion*	Délire*
Affections du système nerveux			Somnolence Dysgueusie	Étourdissements*, céphalées*		
Affections		Vision	Sécheresse			Glaucome*

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

oculaires		floue	oculaire			
Affections cardiaques						Torsade de pointes* Electrocardiogramme QT prolongé* Fibrillation auriculaire* Palpitations* Tachycardie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Sécheresse nasale			Dysphonie*
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche	Constipation Nausées Dyspepsie Douleur abdominale	Reflux gastro-œsophagien Sécheresse de la gorge	Obstruction du côlon Fécalome Vomissements*		Iléus* Gêne abdominale*
Affections hépatobiliaires						Troubles du foie* Test de la fonction hépatique anormal*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Sécheresse de la peau	Prurit*, Eruption*, urticaire*	Érythème polymorphe*, Urticaire, Oedème de Quincke*	Dermatite exfoliative*
Affections musculo-squelettiques et systémiques						Faiblesse musculaire*
Affections du rein et des voies urinaires			Difficulté à uriner	Rétention urinaire		Insuffisance rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue Œdème périphérique			

* observés en pharmacovigilance

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage en succinate de solifénacine, il existe une possibilité d'effets anticholinergiques graves. La dose la plus élevée de succinate de solifénacine administrée accidentellement à un même patient a été de 280 mg sur une période de 5 heures; elle a eu pour conséquence des changements de l'état mental ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Traitement

En cas de surdosage en succinate de solifénacine, il faut traiter le patient par du charbon activé. Un lavage d'estomac est utile s'il est pratiqué dans l'heure, mais il ne doit pas y avoir induction de vomissements.

Comme dans le cas des autres anticholinergiques, il convient de traiter les symptômes de la façon suivante:

- Effets anticholinergiques centraux sévères, tels qu'hallucinations ou excitation prononcée: traiter par la physostigmine ou le carbachol.
- Convulsions ou excitation prononcée: traiter par des benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire: traiter par ventilation artificielle.
- Tachycardie: traiter par des bêtabloquants.
- Rétention urinaire: traiter par sondage.
- Mydriase: traiter par un collyre de pilocarpine et/ou placer le patient dans une pièce sombre.

Comme pour les autres antimuscariniques, il faut, en cas de surdosage, accorder une attention particulière aux patients présentant un risque avéré d'allongement de l'intervalle QT (par exemple en cas d'hypokaliémie, de bradycardie ou d'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT), et aux patients présentant des cardiopathies préexistantes pertinentes (par exemple ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: Antispasmodiques urinaires, code ATC: G04BD08.

Mécanisme d'action

La solifénacine est un antagoniste compétitif et spécifique des récepteurs cholinergiques.

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 8 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La vessie est innervée par des nerfs cholinergiques parasympathiques. L'acétylcholine provoque la contraction du muscle lisse du détrusor par le biais des récepteurs muscariniques, avec une implication prédominante du sous-type M3. Des études pharmacologiques in vitro et in vivo démontrent que la solifénacine est un inhibiteur compétitif du récepteur muscarinique de sous-type M3. De plus, il a été démontré que la solifénacine était un antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques du fait qu'elle présentait une affinité faible ou inexistante pour divers autres récepteurs et canaux ioniques testés.

Effets pharmacodynamiques

Plusieurs essais cliniques contrôlés, randomisés, en double aveugle, chez des patients des deux sexes souffrant d'hyperactivité vésicale, ont permis d'évaluer le traitement par solifénacine aux doses de 5 mg et 10 mg par jour.

Comme le montre le tableau ci-après, les doses de 5 mg et 10 mg de solifénacine ont toutes deux produit des améliorations statistiquement significatives des critères d'évaluation principaux et secondaires, comparativement au placebo. L'efficacité a été observée dès la première semaine suivant l'instauration du traitement, avec une stabilisation sur une période de 12 semaines. Une étude ouverte à long terme a démontré que l'efficacité persistait au moins 12 mois. Au bout de 12 semaines de traitement, environ 50 % des patients souffrant d'incontinence avant le traitement ne présentaient plus d'épisodes d'incontinence; en outre, chez 35 % des patients, le nombre de mictions a diminué à moins de 8 par jour. Le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale a également eu des effets favorables sur un certain nombre de mesures de la qualité de vie, notamment la perception de l'état de santé général, l'impact de l'incontinence, la gêne dans les activités, les limitations physiques, la gêne sociale, les émotions, la sévérité des symptômes, les critères de sévérité, et le sommeil/l'énergie.

Résultats (données compilées) de quatre études contrôlées de phase 3 comportant une durée de traitement de 12 semaines

	Pla ceb o	solifénaci ne 5 mg une fois par jour	solifénaci ne 10 mg une fois par jour	Toltérodin e 2 mg deux fois par jour
Nombre de mictions par 24 h				
Valeur initiale moyenne	11,9	12,1	11,9	12,1
Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	1,4	2,3	2,7	1,9
Évolution en % par rapport à la valeur initiale	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
Valeur de P*		< 0,001	< 0,001	0,004
Nombre d'épisodes de miction impérieuse par 24 h				
Valeur initiale moyenne	6,3	5,9	6,2	5,4
Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	2,0	2,9	3,4	2,1
Évolution en % par rapport à la valeur initiale	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
Valeur de P*		< 0,001	< 0,001	0,031
Nombre d'épisodes d'incontinence par 24 h				
Valeur initiale moyenne	2,9	2,6	2,9	2,3
Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	1,1	1,5	1,8	1,1
Évolution en % par rapport à la valeur initiale	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
Valeur de P*		< 0,001	< 0,001	0,009
Nombre d'épisodes de nycturie par 24 h				
PI_Text033877 1	- Updated:			Page 9 of 13

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Valeur initiale moyenne	1,8	2,0	1,8	1,9
Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	0,4	0,6	0,6	0,5
Évolution en % par rapport à la valeur initiale	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
Valeur de P*		0,025	<0,001	0,199
Volume évacué par miction				
Valeur initiale moyenne	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Évolution en % par rapport à la valeur initiale	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
Valeur de P*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Nombre de protections utilisées par 24 h				
Valeur initiale moyenne	3,0	2,8	2,7	2,7
Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale	0,8	1,3	1,3	1,0
Évolution en % par rapport à la valeur initiale	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
Valeur de P*		< 0,001	< 0,001	0,010

Remarque: Dans 4 des études centrales, solifénacine 10 mg et un placebo ont été utilisés. Dans 2 des 4 études, solifénacine 5 mg a également été utilisé, et l'une des études incluait la toltérodine 2 mg deux fois par jour.

Les paramètres et groupes de traitement n'ont pas tous été évalués dans chacune des études. Par conséquent, les nombres de patients spécifiés peuvent varier au niveau du paramètre et du groupe de traitement.

* Valeur de p pour la comparaison par paires au placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après la prise des comprimés de solifénacine, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de solifénacine sont atteintes au bout de 3 à 8 heures. La valeur de t_{max} est indépendante de la dose. La valeur de C_{max} et celle de l'aire sous la courbe (ASC) augmentent proportionnellement à la dose dans la fourchette de 5 à 40 mg. La biodisponibilité absolue est d'environ 90 %.

La consommation d'aliments n'affecte ni la C_{max} ni l'ASC de la solifénacine.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution de la solifénacine est d'environ 600 l. La solifénacine est fortement liée aux protéines plasmatiques (à hauteur d'environ 98 %), essentiellement à l' α 1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

La solifénacine est largement métabolisée par le foie, principalement par l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Il existe cependant d'autres voies métaboliques qui peuvent contribuer au métabolisme de la solifénacine. La clairance systémique de la solifénacine est d'environ 9,5 l/h, et la demi-vie terminale de la solifénacine est de 45 à 68 heures. Après administration orale, un métabolite exerçant un effet pharmacologique (4R-hydroxy solifénacine) et trois métabolites inactifs (N-glycuronide, N-oxyde et 4R-hydroxy-N-oxyde de solifénacine) ont été identifiés dans le plasma, en

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 10 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

plus de la solifénacine.

Elimination

Après une administration unique de 10 mg de solifénacine marquée par le ^{14}C , on a détecté environ 70 % de la radioactivité dans les urines et 23 % dans les selles en l'espace de 26 jours. Dans les urines, environ 11 % de la radioactivité sont retrouvés sous forme de principe actif inchangé, environ 18 % sous la forme du métabolite *N*-oxyde, 9 % sous la forme du métabolite 4*R*-hydroxy-*N*-oxyde et 8 % sous la forme du métabolite 4*R*-hydroxy (métabolite actif).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est linéaire dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Autres populations spéciales

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire. Des études chez la personne âgée ont montré qu'après l'administration de succinate de solifénacine (5 mg et 10 mg une fois par jour), l'exposition à la solifénacine, exprimée par l'ASC, était similaire chez les sujets âgés en bonne santé (âgés de 65 à 80 ans) et chez les sujets jeunes en bonne santé (âgés de moins de 55 ans). Chez la personne âgée, la vitesse moyenne d'absorption exprimée par la t_{\max} a été un peu plus lente et la demi-vie terminale prolongée d'environ 20 %. Ces différences, modestes, ont été considérées comme non cliniquement significatives.

La pharmacocinétique de la solifénacine n'est pas établie chez l'enfant et l'adolescent.

Sexe

Le sexe n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Race

La race n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Insuffisance rénale

Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, l'ASC et la C_{\max} de la solifénacine ne diffèrent pas significativement de celles observées chez des volontaires sains. Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'exposition à la solifénacine est significativement plus importante que chez les témoins, avec des augmentations de la C_{\max} d'environ 30 %, de l'ASC de plus de 100 % et de la $t_{1/2}$ de plus de 60 %. Une relation statistiquement significative a été observée entre la clairance de la créatinine et la clairance de la solifénacine.

La pharmacocinétique chez des patients hémodialysés n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), la C_{\max} reste inchangée, l'ASC augmente de 60 % et la $t_{1/2}$ double. La pharmacocinétique de la solifénacine n'a pas été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, fonctions de reproduction, développement embryo-fœtal, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans l'étude de développement

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 11 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

pré- et post-natal chez la souris, le traitement par solifénacine de la souris-mère pendant l'allaitement a entraîné une baisse du taux de survie post-partum, une diminution du poids des nouveau-nés et un ralentissement du développement physique, à des niveaux cliniquement pertinents. Une augmentation de la mortalité liée à la dose sans signes cliniques précédents est survenue chez les souris juvéniles traitées du 10^e au 21^e jour après la naissance avec des doses qui ont obtenu un effet pharmacologique et les deux groupes avaient une mortalité plus élevée par rapport à des souris adultes. Chez les souris juvéniles traitées à partir du jour 10 après la naissance, l'exposition plasmatique était plus élevée que chez les souris adultes; à partir du jour 21 après la naissance, l'exposition systémique était comparable à des souris adultes. Les implications cliniques de l'augmentation de la mortalité chez la souris juvénile ne sont pas connus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Povidone

Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Triacétine

Oxyde de fer rouge (E172) (uniquement dans les comprimés de 10 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Pilulier de HDPE après la première ouverture

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Durée de conservation après la première ouverture: 12 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/PVDC//feuille d'aluminium): 10, 30, 50, 60, 90 ou 100 comprimés pelliculés dans la boîte.

Pilulier de HDPE avec fermeture PP: 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.

PI_Text033877 1	- Updated:	Page 12 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Solifenacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Solifenacin Krka 5 mg comprimés pelliculés	BE521200 (pilulier)
Solifenacin Krka 5 mg comprimés pelliculés	BE521217 (plaquette)
Solifenacin Krka 10 mg comprimés pelliculés	BE521235 (pilulier)
Solifenacin Krka 10 mg comprimés pelliculés	BE521244 (plaquette)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20/12/2017

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2022

Date d'approbation du texte: 07/2023