MONOGRAPHIE DU PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]ACH-FÉSOTÉRODINE

Comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée à 4 mg et à 8 mg pour la voie orale

Agent Anticholinergique – Antispasmodique

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation initiale :
le 7 mars 2023

Date de révision :
le 22 novembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 288158

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.3 Reconstitution 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose omise 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Femmes qui allaitent 10

7.1.3 Pédiatrie 10

7.1.4 Gériatrie 10

8 EFFETS INDÉSIRABLES 10

8.1 Aperçu des effets indésirables 10

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 11

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Pédiatrie 14

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 14
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – Pédiatrie 14
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 14
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 15
9.3 Interactions médicament-comportement 15
9.4 Interactions médicament-médicament 15
9.5 Interactions médicament-aliment 18
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 18
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 18
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 18
10.1 Mode d'action 18
10.2 Pharmacodynamie 19
10.3 Pharmacocinétique 20
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 23
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 24
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 24
14 ÉTUDES CLINIQUES 25
14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude 25
14.2 Résultats de l'étude 26
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 30
14.4 Immunogénicité 33
15 MICROBIOLOGIE 33
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 33
17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN 35
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 36

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACH-Fésotérodine (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) est indiqué pour:

- le traitement symptomatique de la vessie hyperactive, se caractérisant par une fréquence mictionnelle accrue, une urgence mictionnelle, une incontinence d'urgence ou toute combinaison de ces symptômes.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Pédiatrie; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, 8.2.1 Pédiatrie; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Pédiatrie.).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : D'après les études cliniques, il n'y a pas de différence globale apparente entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) quant à l'innocuité de la fésotérodine en comprimés à libération prolongée. Par conséquent, un réglage posologique ne s'impose pas nécessairement chez les patients âgés (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Gériatrie; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, gériatrie).

2 CONTRE-INDICATIONS

ACH-Fésotérodine est contre-indiqué en présence des troubles suivants :

- rétention urinaire
- rétention gastrique
- glaucome à angle fermé non maîtrisé
- Hypersensibilité aux comprimés de L-tartrate de toltérodine, aux capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, au soya, aux arachides, au lactose.
- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie d'ACH-Fésotérodine peut être affectée par les facteurs suivants :

- réponse et tolérance du patient;
- insuffisance hépatique ou rénale;
- emploi simultané d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4.

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2, Posologie recommandée et ajustement posologique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

On recommande d'amorcer le traitement par ACH-Fésotérodine à raison de 4 mg une fois par jour. La dose peut être portée à 8 mg une fois par jour, selon la réponse du patient et la tolérabilité du médicament.

La dose quotidienne de ACH-Fésotérodine ne doit pas dépasser 4 mg chez :

- les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min);
- les patients prenant un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole ou la clarithromycine.

Il est déconseillé d'employer ACH-Fésotérodine en présence d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Un réglage posologique ne s'impose pas nécessairement chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique. Voir : 1 INDICATIONS, 1.1 Pédiatrie; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Pédiatrie; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Pédiatrie.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

ACH-Fésotérodine peut être pris avec ou sans nourriture (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Effet des aliments). Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide, sans

être mâchés, coupés ou écrasés. ACH-Fésotérodine peut être pris pendant la journée ou au coucher (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Jour vs soir).

4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose d'ACH-Fésotérodine, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante; dans ce cas, le patient doit simplement sauter la dose oubliée. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser l'oubli.

5 SURDOSAGE

Comme il peut avoir des effets antimuscariniques sévères, le surdosage par la fésotérodine doit être traité en conséquence.

En cas de surdosage par la fésotérodine, il convient de procéder à un lavage gastrique et à l'administration de charbon activé. Les traitements symptomatiques recommandés sont les suivants : en présence d'effets anticholinergiques centraux sévères (hallucinations, excitation sévère), administrer un inhibiteur de la cholinestérase tel que la physostigmine; si une excitation et des convulsions se produisent, administrer un anticonvulsivant comme le diazépam; en cas d'insuffisance respiratoire, assister la respiration; en cas d'arrêt respiratoire, administrer la respiration artificielle; en présence de tachycardie, traiter le patient au moyen d'un bêtabloquant; s'il se produit une rétention urinaire, mettre une sonde en place; en présence d'une mydriase gênante, installer le patient dans une chambre sombre et/ou lui administrer des gouttes ophtalmiques de pilocarpine. Enfin, il importe de surveiller l'activité cardiaque par ECG.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée dosés à 4 mg	Dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, hypromellose, lactose anhydre, lécithine de soja, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et gomme de xanthane.
Orale	Comprimés à libération prolongée dosés à 8 mg	Dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, hypromellose, laque d'aluminium au carmin d'indigo, lactose anhydre, lécithine de soja, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, et gomme de xanthane.

Description

ACH-Fésotérodine est offert en :

- comprimés dosés à 4 mg (de couleur jaune, de forme ovale, gaufrée avec F I d'un côté et rien sur l'autre);

- comprimés dosés à 8 mg (de couleur bleue, de forme ovale, gaufré avec F ll d'un côté et rien sur l'autre).

ACH-Fésotérodine se présente comme suit :

- en bouteilles de 30 et 90 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité.

Appareil cardiovasculaire

Comme tous les autres antimuscariniques, comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée sont associées à une accélération de la fréquence cardiaque, laquelle est corrélée à une augmentation de la dose (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique). On ne dispose ni de données cliniques ni de données de pharmacovigilance qui confirment que comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée sont susceptible d'aggraver certaines maladies cardiaques. Cela dit, comme ce médicament appartient à la classe des anticholinergiques, qui sont réputés pour entraîner des effets cardiaques, la prudence est de mise lorsqu'on le prescrit à un patient présentant une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque, une arythmie ou une tachycardie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Conseiller au patient d'éviter de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de s'adonner à d'autres activités potentiellement dangereuses tant et aussi longtemps qu'il ne sait pas dans quelle mesure ACH-Fésotérodine peut affecter ses capacités. Veuillez consulter la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.

Système endocrinien et métabolisme

CYP3A4 : La prudence est de mise lorsqu'on prescrit la fésotérodine ou qu'on fait passer la dose de 4 à 8 mg chez des patients prédisposés à une exposition accrue au métabolite actif en raison notamment de la prise concomitante d'inhibiteurs de la CYP3A4.

On déconseille d'administrer ACH-Fésotérodine à des doses supérieures à 4 mg en présence d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole et la clarithromycine.

Aucun réglage posologique n'est recommandé en présence d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 tels que le fluconazole.

Bien qu'on n'ait pas étudié les effets des inhibiteurs faibles de la CYP3A4 telle la cimétidine, certaines interactions pharmacocinétiques sont à prévoir, mais dans une moindre mesure qu'avec les inhibiteurs modérés de cette isoenzyme (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme).

CYP2D6 : Un sous-ensemble d'individus présentent une carence en CYP2D6 fonctionnelle et sont, de ce fait, considérés comme des métaboliseurs lents (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme).

On a constaté que l'exposition au métabolite actif de la fésotérodine était plus importante chez les métaboliseurs lents sous kétoconazole (un inhibiteur puissant de la CYP3A4) que chez les métaboliseurs rapides qui ne prenaient pas de kétoconazole (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Appareil digestif

Puisque ACH-Fésotérodine, comme tous les autres antimuscariniques, peut entraîner une rétention gastrique, il faut l'administrer avec prudence aux patients qui présentent une réduction de la motilité gastro-intestinale, y compris une constipation sévère, ou qui souffrent de troubles digestifs obstructifs, telle une sténose pylorique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Appareil génito-urinaire

Risque de rétention urinaire: ACH-Fésotérodine, comme tout autre antimuscarinique, doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'une obstruction vésicale d'importance clinique, en raison du risque de rétention urinaire (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

ACH-Fésotérodine doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire de régler la posologie en présence d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'usage de la fésotérodine chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère n'est toutefois pas recommandé (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; *et* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Système immunitaire

Des cas d'œdème angioneurotique de la face, des lèvres, de la langue et/ou du larynx ont été rapportés par suite de l'emploi de la fésotérodine, parfois après l'administration de la première dose. Lorsqu'il touche les voies respiratoires supérieures, l'œdème angioneurotique peut s'avérer mortel. En cas d'atteinte de la langue, de l'hypopharynx ou du larynx, il faut cesser sans tarder le traitement par la fésotérodine et instaurer un traitement approprié et/ou prendre les mesures qui s'imposent pour dégager rapidement les voies aériennes du patient (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Lactose : Les comprimés ACH-Fésotérodine à libération prolongée contiennent du lactose. Les patients qui présentent des troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la

déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Système nerveux

Comme dans le cas des autres antimuscariniques, il faut administrer ACH-Fésotérodine avec prudence aux patients souffrant de myasthénie grave.

Comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée sont associées à des effets anticholinergiques sur le système nerveux central (SNC). Divers effets anticholinergiques sur le SNC ont été rapportés, y compris des céphalées, des étourdissements et de la somnolence (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe d'effets anticholinergiques sur le SNC, en particulier après l'instauration du traitement ou une augmentation de la dose. Il faut prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent à ACH-Fésotérodine. Si un patient subit des effets anticholinergiques sur le SNC, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Fonction visuelle

Comme tous les antimuscariniques, ACH-Fésotérodine doit être employé avec prudence chez les patients recevant un traitement contre un glaucome à angle fermé (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Fonction rénale

Il faut administrer ACH-Fésotérodine avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun réglage posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. On déconseille cependant d'administrer la fésotérodine à des doses supérieures à 4 mg en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

  Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer les effets de la fésotérodine sur la fertilité humaine.

  Chez la souris, l'exposition à des doses toxiques pour la mère correspondant à environ 5 à 19 fois (exposition générale totale la plus faible et exposition générale totale la plus élevée) la dose maximale recommandée chez l'humain a affecté la fertilité des femelles; les implications cliniques de ces observations obtenues chez l'animal demeurent toutefois inconnues. Chez la souris, la fésotérodine à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fonction reproductrice des mâles ni sur la fertilité (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

- **Risque tératogène**

  Aucun effet tératogène lié à la dose n'a été observé dans les études sur la reproduction menées

chez la souris et le lapin (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'emploi de la fésotérodine chez la femme enceinte. Comme le risque chez l'humain n'est pas connu, la fésotérodine ne doit être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé. La fésotérodine ne doit être administrée aux femmes aptes à procréer que si ces dernières utilisent une méthode de contraception adéquate. Dans des études de reproduction chez l'animal, l'administration orale de fésotérodine à des souris et à des lapines gravides au cours de la période d'organogenèse s'est révélée fœtotoxique après l'exposition de la mère à des doses correspondant à 7 fois et à 6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, d'après l'exposition générale la plus faible au médicament libre (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la fésotérodine est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé durant un traitement par la fésotérodine.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité des comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée n'ont pas été établies chez l'enfant (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Pédiatrie; *et* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Pédiatrie).

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Dans les études cliniques, aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes. Il faut cependant souligner que les participants à ces études avaient été triés sur le volet et qu'ils étaient en relativement bonne santé. Cela dit, l'âge n'influe pas de façon significative sur la pharmacocinétique de la fésotérodine. Un réglage posologique ne s'impose pas nécessairement chez les patients âgés (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En raison des propriétés pharmacologiques de la fésotérodine, le traitement peut causer des effets antimuscariniques légers ou modérés comme une sécheresse buccale, de la constipation, une sécheresse oculaire et une dyspepsie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité des comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée ont été évaluée essentiellement dans le cadre d'essais comparatifs de phases II et III, auxquels ont pris part un total de 2859 patients qui avaient une vessie hyperactive, dont 2288 ont été traités par les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée De ce nombre, 782 et 785 ont reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg/jour et de 8 mg/jour, respectivement, et ce, pendant 8 ou 12 semaines. Quelque 80 % des participants ont été exposés à les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée pendant plus de 10 semaines.

Les deux études de phase III d'une durée de 12 semaines sur l'efficacité et l'innocuité de les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée, de même que les études ouvertes de prolongation qui ont suivi ont réuni au total 1964 patients. Parmi eux, 554 ont reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg/jour et 566, à la dose de 8 mg/jour.

Si l'on tient compte de tous les essais comparatifs combinés de phases II et III avec placebo, la fréquence des manifestations indésirables graves a été de 1,9 % chez les sujets sous placebo, de 3,5 % chez les patients ayant reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg et de 2,9 % chez ceux qui ont reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à la dose de 8 mg. Les investigateurs ont jugé que ces manifestations n'étaient pas ou vraisemblablement pas liées au médicament à l'étude, sauf chez quatre patients sous les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée qui ont chacun fait état d'une manifestation indésirable grave : angine, douleur thoracique, gastro-entérite et allongement de l'intervalle QT à l'ECG.

La sécheresse buccale était la manifestation indésirable la plus souvent rapportée parmi les patients soumis à les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée. Elle était plus fréquente chez les sujets traités à la dose de 8 mg/jour (35 %) ou de 4 mg/jour (19 %) que chez les sujets recevant le placebo (7 %). Elle a mené à l'abandon du traitement chez 0,4 %, 0,4 % et 0,8 % des patients ayant reçu un placebo, les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 4 mg/jour et les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 8 mg/jour, respectivement. Dans la plupart des cas, elle est apparue moins de 1 mois après la mise en route du traitement.

La constipation venait au deuxième rang des manifestations indésirables signalées le plus fréquemment. Elle a touché 2 % des sujets sous placebo, 4 % des patients sous les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 4 mg/jour et 6 % des patients sous les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 8 mg/jour.

Le tableau 2 énumère les manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée (à 4 ou à 8 mg/jour pendant au plus 12 semaines) et à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo dans l'ensemble des essais comparatifs de phase III avec répartition aléatoire. Toutes les manifestations sont répertoriées,

peu importe le lien de causalité avec le traitement.

Tableau 2 – Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients et à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo dans les essais comparatifs à double insu de phase III d'une durée de 12 semaines

Appareil ou système / Terme privilégié	**comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée 4 mg/jour n = 554 %**	**comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée 8 mg/jour n = 566 %**	**Placebo n = 554** %
Troubles digestifs			
Sécheresse buccale	18,8	34,6	7,0
Constipation	4,2	6,0	2,0
Dyspepsie	1,6	2,3	0,5
Nausée	0,7	1,9	1,3
Douleur épigastrique	1,1	0,5	0,5
Infections			
Infection des voies urinaires	3,2	4,2	3,1
Infection des voies respiratoires supérieures	2,5	1,8	2,2
Troubles oculaires			
Sécheresse oculaire	1,4	3,7	0
Troubles rénaux et urinaires			
Dysurie	1,3	1,6	0,7
Rétention urinaire	1,1	1,4	0,2
Troubles respiratoires			
Toux	1,6	0,9	0,5
Sécheresse de la gorge	0,9	2,3	0,4
Troubles généraux			
Œdème périphérique	0,7	1,2	0,7
Troubles de l'appareil locomoteur			
Dorsalgie	2,0	0,9	0,4
Troubles psychiatriques			
Insomnie	1,3	0,4	0,5
Épreuves de laboratoire			
Augmentation du taux d'ALAT	0,5	1,2	0,9
Augmentation du taux de GGT	0,4	1,2	0,4

Troubles cutanés			
Éruption cutanée	0,7	1,1	0,5

ALAT : alanine aminotransférase, GGT : gamma-glutamyl-transférase

Des patients ont également reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée pendant un maximum de 3 ans dans le cadre de la phase de prolongation ouverte d'un essai de phase II et de deux essais de phase III. Si l'on combine tous les essais ouverts, ce sont 857, 701, 529 et 105 patients qui ont reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée pendant au moins 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans, respectivement.

Les manifestations indésirables observées pendant les essais ouverts de longue durée étaient comparables à celles qui avaient été recensées dans les essais comparatifs avec placebo de 12 semaines, et comprenaient : la sécheresse buccale, la constipation, la sécheresse oculaire, la dyspepsie et les douleurs abdominales. Comme ce fut le cas dans les essais comparatifs, la sécheresse buccale et la constipation ont été la plupart du temps d'intensité légère à modérée. Les manifestations indésirables graves, jugées au mieux comme possiblement liées au médicament à l'étude par l'investigateur, et signalées plus d'une fois pendant la période ouverte de traitement d'une durée maximale de 3 ans sont : la rétention urinaire (3 cas), la diverticulite (3 cas), la constipation (2 cas), le syndrome du côlon irritable (2 cas) et un allongement de l'intervalle QTc (QT corrigé) à l'électrocardiographie (2 cas).

L'innocuité de les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée a par ailleurs été confirmée dans deux autres études à double insu avec répartition aléatoire d'une durée de 12 semaines, qui ont permis de comparer la comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à un placebo et à un agent actif (toltérodine à libération prolongée à 4 mg). Si l'on tient compte des deux études combinées, 1527 patients ont reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 8 mg, 1552 patients, la toltérodine à libération prolongée et 755 patients, le placebo. Les manifestations indésirables survenues le plus souvent pendant le traitement avec les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée au cours de ces deux études (sécheresse buccale, constipation et céphalées) étaient similaires à celles qui avaient été observées dans les études comparatives de 12 semaines avec placebo.

Les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée a été associé à une accélération de la fréquence cardiaque, effet bien connu des antimuscariniques, laquelle était corrélée à une augmentation de la dose. Dans les études comparatives de phase III avec placebo menées auprès de patients ayant une vessie hyperactive, les augmentations moyennes de la fréquence cardiaque par rapport au groupe placebo ont été de 3 à 4 battements par minute dans le groupe fésotérodine recevant la dose de 4 mg/jour et de 3 à 5 battements par minute dans le groupe fésotérodine recevant la dose de 8 mg/jour (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 1567 patients qui ont reçu les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à raison de 4 ou de 8 mg/jour au cours des études comparatives avec placebo de phases II et III ayant porté sur l'efficacité et l'innocuité du médicament, 515 (33 %) avaient 65 ans ou plus, et 140 (9 %) avaient franchi le cap des 75 ans. En matière d'efficacité et d'innocuité, aucune différence globale particulière n'a été observée dans ces études entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus. Cela dit, les effets indésirables antimuscariniques, dont la sécheresse buccale, la constipation, la dyspepsie, l'augmentation du volume résiduel d'urine, les étourdissements (à 8 mg

seulement) et les infections des voies urinaires, ont été plus fréquents chez les patients de 75 ans et plus que chez les plus jeunes

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Une étude de phase II sur la fésotérodine a été menée sans insu auprès d'enfants atteints de vessie hyperactive (n = 10) ou d'hyperactivité neurogène du détrusor (n = 11), âgés de 9 à 17 ans et dont le poids corporel était > 25 kg. Les patients ont reçu 4 mg une fois par jour (n = 21) pendant 4 semaines, puis la dose a été augmentée à 8 mg une fois par jour (n = 20) pendant 4 autres semaines. Un effet indésirable grave lié au traitement est survenu avec la dose de 8 mg une fois par jour chez un patient atteint d'hyperactivité neurogène du détrusor, qui a dû être hospitalisé en raison de constipation et cesser de prendre temporairement la fésotérodine. L'innocuité et l'efficacité de la comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée n'ont pas été établies chez l'enfant.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – Pédiatrie

Des effets indésirables peu fréquents n'ont pas été relevés au cours des essais cliniques chez l'enfant.

Le fumarate de fésotérodine n'est pas autorisé chez l'enfant. Veuillez consulter la section 1 INDICATIONS, 1.1 Pédiatrie.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Dans les essais cliniques ayant comparé la fésotérodine à un placebo, on a rapporté des hausses marquées des taux d'enzymes hépatiques (ALAT et GGT) à une fréquence qui ne différait toutefois pas de celle observée chez les sujets recevant le placebo. Le lien avec la fésotérodine n'a pas été élucidé.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les manifestations suivantes ont été associées à l'utilisation de la fésotérodine dans le monde depuis sa commercialisation :

- Troubles oculaires: Vision trouble.
- Troubles cardiaques: Palpitations.
- Troubles du système nerveux central: Étourdissements, céphalées, somnolence, hypoesthésie.
- Troubles psychiatriques : État confusionnel.
- Troubles cutanés et sous-cutanés: Œdème angioneurotique y compris les cas s'accompagnant d'une obstruction des voies respiratoires, d'un œdème de la face, de réactions d'hypersensibilité, d'urticaire, de prurit, d'une éruption cutanée, d'un œdème pharyngé et d'une enflure du pharynx.

- Troubles rénaux et urinaires: Rétention urinaire.

Étant donné que ces manifestations sont signalées de manière spontanée par des patients de partout au monde, ni leur fréquence, ni leur éventuel lien avec la fésotérodine ne peuvent être établis avec précision.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'ACH-Fésotérodine et d'autres médicaments dotés de propriétés anticholinergiques peut entraîner une augmentation des effets indésirables et/ou de l'effet thérapeutique. Comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée sont rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques en 5-hydroxyméthyl toltérodine (5-HMT), son métabolite actif, lequel est par la suite métabolisé sous l'effet principalement des isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4. Aux concentrations thérapeutiques, la 5-HMT n'est pas un inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ni un inducteur des isoenzymes 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4 du CYP.

Administration en association avec d'autres médicaments : Alphabloquants pour le soulagement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) chez l'homme : Une étude menée auprès d'hommes de 40 ans et plus qui présentaient des symptômes d'hyperactivité vésicale et qui prenaient un alphabloquant pour soulager des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) n'a pas permis d'établir l'efficacité de comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée. Il n'y a pas eu de hausse de la fréquence des cas de rétention urinaire aiguë. Cependant, des manifestations urinaires telles que la rétention urinaire et la dysurie ont été signalées plus souvent pendant le traitement dans le groupe recevant la fésotérodine en traitement d'appoint que dans le groupe recevant le placebo (rétention urinaire : 2,3 % vs 0,4 % et dysurie : 3,2 % vs 0,6 %). ACH-Fésotérodine doit être administré avec prudence aux hommes chez qui on soupçonne une obstruction vésicale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements individuels n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant dans le tableau 3 est fondé sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole (inhibiteurs puissants de la CYP3A4)	EC	L'administration de kétoconazole à raison de 200 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours a eu pour effet de multiplier par 2,0 et par 2,3, respectivement, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée chez des métaboliseurs rapides qui avaient reçu 8 mg de la fésotérodine par voie orale. Chez les métaboliseurs lents, l'administration de kétoconazole à la dose de 200 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours a eu pour effet de multiplier par 2,1 et par 2,5, respectivement, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine. Par ailleurs, chez les métaboliseurs lents sous kétoconazole, la C_{max} et l'ASC ont été multipliées par 4,5 et 5,7, respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides qui ne prenaient pas de kétoconazole. Sous l'effet de l'administration de 200 mg de kétoconazole 1 f.p.j. pendant 5 jours, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont augmenté par un facteur de 2,2 chez les métaboliseurs rapides, et de 1,5 et de 1,9, respectivement, chez les métaboliseurs lents. Par ailleurs, chez les métaboliseurs lents sous kétoconazole, la C_{max} et l'ASC ont augmenté par un facteur de 3,4 et de 4,2, respectivement, comparativement aux métaboliseurs rapides non sous kétoconazole.	On déconseille d'administrer la fésotérodine à des doses supérieures à 4 mg chez les patients prenant un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole et la clarithromycine.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Fluconazole (inhibiteurs modérés de la CYP3A4)	EC	L'administration conjointe de 8 mg de fésotérodine et de 200 mg de fluconazole 2 f.p.j. a eu pour effet d'augmenter la C_{max} et l'ASC_{inf} du métabolite actif de la fésotérodine d'environ 19 % (11 – 28 %) et 27 % (18 – 36 %), respectivement.	Ces augmentations ne sont pas considérées comme pertinentes en clinique. Aucun réglage de la posologie n'est recommandé lorsque la fésotérodine est administrée en concomitance avec un inhibiteur modéré de la CYP3A4.
Cimétidine (inhibiteurs faibles de la CYP3A4)	T	On n'a pas étudié l'effet des inhibiteurs faibles de la CYP3A4, mais on ne prévoit pas qu'il soit supérieur à celui des inhibiteurs modérés.	
Rifampicine (inducteurs de la CYP3A4)	EC	L'induction de la CYP3A4 faisant suite à l'administration de 600 mg de rifampicine 1 f.p.j. a eu pour effet de faire diminuer la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine d'environ 70 % et 75 %, respectivement, après l'administration orale de 8 mg de fésotérodine. La demi-vie terminale du métabolite actif est demeurée inchangée.	L'induction de la CYP3A4 peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique du métabolite actif de la fésotérodine. Si aucun réglage posologique n'est recommandé en présence d'inducteurs de la CYP3A4 comme la rifampicine ou la carbamazépine, leur emploi concomitant est néanmoins déconseillé.
Inhibiteurs de la CYP2D6	T	Chez les métaboliseurs lents, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont été multipliées par 1,7 et 2,0, respectivement.	L'interaction avec les inhibiteurs de la CYP2D6 n'a pas été évaluée en clinique. Aucun réglage posologique n'est recommandé en présence d'inhibiteurs de la CYP2D6.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	Une étude clinique a révélé que l'administration de 8 mg de fésotérodine 1 f.p.j. n'avait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique ni sur l'activité anticoagulante d'une dose unique de 25 mg de warfarine chez des volontaires sains. La surveillance normale des effets thérapeutiques de la warfarine doit être maintenue.	
Contraceptifs oraux	EC	La présence de fésotérodine n'a pas modifié de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux combinés renfermant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel.	

EC : essai clinique; T : théorie; f.p.j. : fois par jour; C_{max} : concentration maximale; ASC : aire sous la courbe

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés de fésotérodine peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les aliments n'exercent pas d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique de la fésotérodine. La prise concomitante d'aliments augmente l'ASC du métabolite actif de 19 %, et la C_{max}, de 18 % (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration; et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Effet des aliments).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La fésotérodine est un antagoniste compétitif unique des récepteurs muscariniques. À la suite de son administration orale, elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases non spécifiques en 5-hydroxyméthyl toltérodine (5-HMT), métabolite actif à l'origine de son activité antimuscarinique. La conversion de comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée en son métabolite actif

ne nécessite pas l'intervention des isoenzymes du cytochrome P450.

Les récepteurs muscariniques jouent un rôle dans la contraction des muscles lisses de la vessie et la stimulation de la sécrétion salivaire. On croit que la fésotérodine exerce son effet en inhibant ces récepteurs dans la vessie.

10.2 Pharmacodynamie

Dans une étude d'urodynamique ayant porté sur des patients aux prises avec des contractions involontaires du détrusor, on a évalué les effets de l'administration de fésotérodine sur la capacité vésicale ainsi que sur le volume atteint par la vessie lorsque se manifeste la première contraction. La fésotérodine a augmenté ces deux paramètres de façon proportionnelle à la dose, ce qui concorde avec un effet antimuscarinique sur la vessie.

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique

Afin d'évaluer l'effet de la fésotérodine à 4 mg (dose thérapeutique) et à 28 mg (dose suprathérapeutique) sur les paramètres électrocardiographiques, on a mené une étude à double insu d'une durée de 3 jours avec répartition aléatoire et groupes parallèles, comportant une comparaison avec un placebo et un agent actif (moxifloxacine à 400 mg une fois par jour) chez 261 hommes et femmes de 44 à 65 ans. Les paramètres électrocardiographiques ont été mesurés durant 24 heures avant et après l'administration de la première dose du médicament à l'étude, ainsi qu'après la troisième. La décision d'administrer 28 mg de fésotérodine avait été motivée par le fait qu'à cette dose, l'exposition au métabolite actif chez les métaboliseurs rapides se compare à celle que l'on observe chez les métaboliseurs lents qui reçoivent la fésotérodine à la dose de 8 mg en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4. L'étude a montré qu'aux doses de 4 et de 28 mg/jour, la fésotérodine ne prolonge pas la durée du complexe QRS et n'allonge pas les intervalles QTc et PR.

Les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée ont été associé à une accélération de la fréquence cardiaque, effet bien connu des antimuscariniques, laquelle était corrélée à une augmentation de la dose. Au troisième jour de l'étude décrite ci-dessus, la fréquence cardiaque était plus élevée, en moyenne de 3 et de 11 battements par minute sur 24 heures, dans les groupes traités par la fésotérodine aux doses de 4 mg/jour et de 28 mg/jour, respectivement, par comparaison avec le groupe placebo (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans cette étude, la surveillance systématique de l'innocuité prévoyait notamment la mesure de la tension artérielle. Ainsi, au troisième jour du traitement, on a mesuré la tension artérielle des patients de 4 à 5 heures après l'administration du médicament à l'étude. Par rapport aux valeurs initiales, la tension artérielle systolique (TAS) avait varié en moyenne de −1,9 mmHg (intervalle de confiance [IC] à 90 % : −4,0 à 0,1) dans le groupe ayant reçu la fésotérodine à 4 mg/jour, de 0,3 mmHg (IC à 90 % : −2,4 à 2,9) dans le groupe ayant reçu la fésotérodine à 28 mg/jour, et de −3,8 mmHg (IC à 90 % : −6,1 à −1,5) chez les témoins. Quant à la tension artérielle diastolique (TAD), les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales s'établissaient comme suit : 1,4 mmHg (IC à 90 % : −0,2 à 3,1) avec la fésotérodine à 4 mg/jour; 3,7 mmHg (IC à 90 % : −1,9 à 5,4) avec la fésotérodine à 28 mg/jour; et −2,9 mmHg (IC à 90 % : −4,7 à −1,1) avec le placebo. Dans les essais cliniques comparatifs de phase III, on a mesuré la TAS et la TAD à l'état d'équilibre à l'occasion de chaque visite à la clinique. On n'a pas observé de différence entre le placebo et la fésotérodine, que ce soit à 4 ou à 8 mg/jour.

Évaluation de la fonction cognitive chez des personnes âgées en santé

Une étude de phase I comportant 4 traitements, menée à double insu avec permutation a comparé la fésotérodine à 4 mg, la fésotérodine à 8 mg, un placebo et l'alprazolam à 1 mg (agent de comparaison actif) administrés à des volontaires sains âgés (n = 20, âge moyen : 72 ans) afin d'en évaluer les effets à l'aide de divers tests cognitifs informatisés et tests de mémoire (tests CogState, comportant des tâches de détection, d'identification, de rappel d'une carte et d'apprentissage continu de paires associées ainsi que le labyrinthe de Groton) et le test RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*). Les analyses n'ont pas permis de déceler de différence statistiquement significative entre la fésotérodine à 4 mg et le placebo (p = 0,1198) ni entre la fésotérodine à 8 mg et le placebo (p = 0,2459) quant au paramètre principal (tâche de détection du CogState). Les résultats de la comparaison avec l'agent de comparaison actif ont confirmé la validité de l'évaluation réalisée. Des résultats comparables ont été obtenus pour tous les autres paramètres pharmacodynamiques, y compris le test RAVLT; ils se sont avérés non significatifs sur le plan statistique entre la fésotérodine et le placebo.

10.3 Pharmacocinétique

Le Tableau 4 résume les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif (5-HMT) mesurés après administration d'une dose unique de 4 mg ou de 8 mg de les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée chez des métaboliseurs rapides (MR) et des métaboliseurs lents (ML) pour la CYP2D6 à jeun.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique – CV) du métabolite actif (5-HMT) mesurés après administration d'une dose unique de 4 mg ou de 8 mg de la comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée chez des métaboliseurs rapides (MR) et des métaboliseurs lents (ML) pour la CYP2D6 à jeun

	comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 4 mg		**comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 8 mg**	
Paramètre	**MR (n = 16)**	**ML (n = 8)**	**MR (n = 16)**	**ML (n = 8)**
C_{max} (ng/mL)	1,89 [43 %]	3,45 [54 %]	3,98 [28 %]	6,90 [39 %]
ASC_{0-t} (ng*h/mL)	21,2 [38 %]	40,5 [31 %]	45,3 [32 %]	88,7 [36 %]
t_{max} (h)[a]	5 [2-6]	5 [5-6]	5 [3-6]	5 [5-6]
$t_{½}$ (h)	7,31	7,31	8,59	7,66

MR : métaboliseurs rapides, ML : métaboliseurs lents, CV : coefficient de variation
C_{max} : concentration plasmatique maximale, ASC_{0-t} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 au temps de la dernière concentration mesurable;
t_{max} : temps correspondant à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale; $t_{½}$: demi-vie terminale
[a] Médiane [minimum-maximum]

Absorption

La fésotérodine est bien absorbée à la suite de son administration orale. Comme elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases non spécifiques en son métabolite actif (5-hydroxyméthyl toltérodine, ou 5-HMT), la fésotérodine ne peut être détectée dans le plasma. La biodisponibilité du métabolite actif est de 52 %. Après administration orale d'une dose unique ou de doses multiples de fésotérodine allant de 4 à 28 mg, les concentrations plasmatiques du métabolite actif sont proportionnelles à la dose et atteignent leur maximum après 5 heures environ. L'administration de doses multiples n'entraîne pas d'accumulation.

Distribution

Le métabolite actif 5-HMT se lie dans une faible proportion (environ 50 %) aux protéines plasmatiques (albumine et α_1-glycoprotéine acide). Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre après perfusion intraveineuse du métabolite actif est de 169 L.

Métabolisme

Après administration orale, la fésotérodine est rapidement et largement hydrolysée en son métabolite actif (5-HMT), lequel est ensuite métabolisé dans le foie pour former les métabolites carboxy, carboxy-N-déisopropyl et N-déisopropyl suivant deux grandes voies faisant intervenir la CYP2D6 et la CYP3A4.

Aucun de ces métabolites ne participe de façon notable à l'activité antimuscarinique de la fésotérodine.

Variabilité de la biotransformation par la CYP2D6 : Un sous-ensemble d'individus (environ 7 % des personnes de race blanche et quelque 2 % des Afro-Américains) présentent une carence en CYP2D6 fonctionnelle et sont, de ce fait, des métaboliseurs lents. Chez ces individus, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif sont multipliées par 1,7 et 2,0, respectivement, par comparaison avec les métaboliseurs rapides.

Élimination

Le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale contribuent de façon significative à l'élimination du métabolite actif. Environ 70 % de la dose de fésotérodine administrée par voie orale se retrouve dans les urines sous forme de métabolite actif (16 %), de métabolite carboxy (34 %), de métabolite carboxy-N-déisopropyl (18 %) ou de métabolite N-déisopropyl (1 %) alors qu'une quantité plus faible (7 %) est récupérée dans les fèces.

La demi-vie terminale apparente est d'environ 7 heures après administration orale.

Jour vs soir

ACH-Fésotérodine peut être pris pendant la journée ou au coucher. Dans une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation, au cours de laquelle on a administré une dose unique de 8 mg de les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à des sujets sains à deux moments distincts, la biodisponibilité relative du métabolite actif de la fésotérodine (rapport des ASC_{inf}) a été estimée à environ 93 %, et l'intervalle de confiance à 90 % des rapports se situait entièrement à l'intérieur des limites de bioéquivalence de 80 à 125 %. Le rapport des C_{max} a été estimé à environ 78 %.

Il est peu probable que la légère baisse de la C_{max} observée lorsque le médicament est pris au coucher plutôt que pendant la journée ait une incidence clinique sur l'effet antimuscarinique de ACH-Fésotérodine.

Effet des aliments

L'ingestion d'aliments n'a pas de portée clinique notable sur la pharmacocinétique de la fésotérodine (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration). Dans une étude ayant examiné les effets des aliments sur la pharmacocinétique de la fésotérodine chez 16 volontaires sains de sexe masculin, l'ingestion concomitante d'aliments a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du métabolite actif de la fésotérodine d'environ 19 % et 18 %, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

- **Pédiatrie :** Une étude de pharmacocinétique de phase II sur la fésotérodine a été menée sans insu auprès de 21 enfants. L'efficacité et l'innocuité du médicament dans cette population n'ont pas été établies. Par conséquent, la fésotérodine ne doit pas être administrée aux enfants (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables des médicaments lors des essais cliniques, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Pédiatrie).

- **Gériatrie :** L'âge n'influe pas de façon marquée sur la pharmacocinétique de la fésotérodine (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- **Sexe :** Le sexe n'influe pas de façon marquée sur la pharmacocinétique de la fésotérodine. Par suite de l'administration d'une dose orale unique de 8 mg de fésotérodine, l'ASC et la C_{max} moyennes (± écart type) du métabolite actif chez 12 hommes âgés (moyenne de 67 ans) étaient de 51,8 ± 26,1 h∗ng/mL et de 3,8 ± 1,7 ng/mL, respectivement. Dans la même étude, ces deux paramètres mesurés chez 12 femmes âgées (moyenne de 68 ans) étaient de 56,0 ± 28,8 h∗ng/mL et de 4,6 ± 2,3 ng/mL, respectivement.

- **Origine ethnique :** L'origine ethnique n'influe pas de façon marquée sur la pharmacocinétique de la fésotérodine. On a évalué les effets de la race sur la pharmacocinétique de la fésotérodine dans une étude menée auprès de 12 jeunes volontaires de sexe masculin de race blanche et 12 autres de race noire d'origine africaine. Chacun de ces sujets a reçu une dose unique de 8 mg de fésotérodine par voie orale. L'ASC et la C_{max} moyennes (± écart type) du métabolite actif étaient de 73,0 ± 27,8 h∗ng/mL et 6,1 ± 2,7 ng/mL, respectivement, chez les sujets de race blanche, et de 65,8 ± 23,2 h∗ng/mL et 5,5 ± 1,9 ng/mL, respectivement, chez les sujets de race noire. Par ailleurs, dans des études auprès de jeunes volontaires de sexe masculin d'origine japonaise ou coréenne, au cours desquelles on a administré des doses uniques ou multiples de 4 et de 8 mg de fésotérodine, l'ASC et la C_{max} du métabolite actif ont varié proportionnellement à la dose, et elles étaient similaires à celles que l'on avait observées dans les études occidentales.

- **Insuffisance hépatique :** Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC du métabolite actif étaient respectivement 1,4 et 2,1 fois plus élevées que chez les sujets sains. Aucun réglage de la dose n'est recommandé en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Comme aucune étude n'a porté sur des

sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), on déconseille l'emploi de ACH-Fésotérodine chez de tels patients (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

- **Insuffisance rénale :** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 80 mL/min), la C_{max} et l'ASC du métabolite actif (5-HMT) étaient respectivement jusqu'à 1,5 et 1,8 fois plus élevées que chez les sujets sains. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), elles étaient respectivement 2,0 et 2,3 fois plus élevées. Il n'est pas nécessaire de régler la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. On déconseille cependant d'administrer ACH-Fésotérodine à des doses supérieures à 4 mg en présence d'insuffisance rénale sévère (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; *et* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante stable (25 °C); écart acceptable : 15 à 25 °C. Craint l'humidité. Éliminer tout produit médicinal inutilisé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ACH-Fésotérodine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

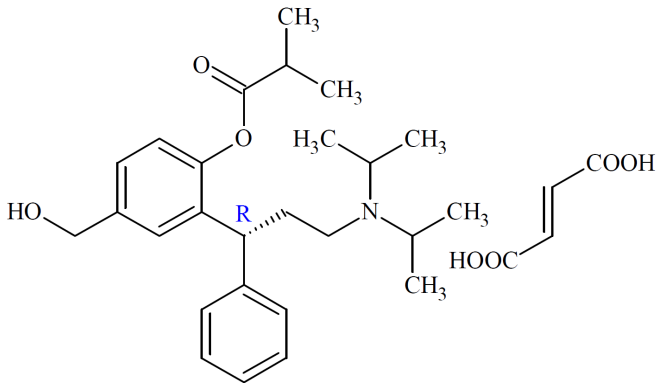
Substance pharmaceutique

Dénomination commune: Fumarate de fésotérodine

Nom chimique: Isobutyrate de 2-((R)-3-diisopropylammonium-1-phénylpropyl)-4-(hydroxyméthyl)phényle hydrogénofumarate (IUPAC)

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{30}H_{41}NO_7$; 527,64 daltons

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

- Aspect physique: Le fumarate de fésotérodine est une poudre blanche à blanc cassé.
- Point de fusion: Généralement 105 °C.
- pK_a: Fésotérodine: pK_a = 10,31 $\pm$ 0,01 à une température de 23,4 °C. Acide fumarique dibasique : $pK_{a,1}$ = 2,94; $pK_{a,2}$ = 4,46 à une température de 20 °C.
- pH: Le pH des solutions aqueuses varie de 4,0 à 3,5 à une concentration variant de 0,0005 à 0,5 mol/L.
- Solubilité:

Solvants	Fumarate de fésotérodine [mg/mL]	Solubilité
NaCl à 0,9 %	551	Entièrement soluble
Eau	542	Entièrement soluble
Toluène	0,14	Très peu soluble
Heptane	0,03	Pratiquement insoluble
Acétone	205	Entièrement soluble
Méthanol	574	Entièrement soluble

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

On a évalué l'efficacité de la fésotérodine à des doses fixes de 4 et de 8 mg prises oralement une fois par jour dans le cadre de deux études de phase III comparatives avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire d'une durée de 12 semaines. Les principaux coparamètres d'évaluation étaient la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures entre le début et la 12^{e} semaine de l'étude, et la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures entre le début et la 12^{e} semaine de l'étude (analyse américaine) ou la réponse au traitement suivant une échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques (analyse européenne). Les paramètres secondaires étaient : la variation du volume mictionnel moyen, du nombre de mictions diurnes, du nombre d'urgences mictionnelles par période de 24 heures, du nombre de jours de continence par semaine et du degré d'impériosité des urgences mictionnelles. Le Tableau 5 présente un résumé des données démographiques des études 1 et 2.

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des études 1 et 2

N^{o} d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe	Origine ethnique
Étude 1 (Europe, Australie, Nouvelle-Zélande, Afrique du Sud)	Étude comparative à double insu avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles actifs et témoins	Fésotérodine à 4 mg Fésotérodine à 8 mg Placebo Toltérodine à libération prolongée	N = 272 N = 288 N = 285 N = 290	57 ans (19-86)	81 % F 19 % M	97 % blanche
Étude 2 (États-Unis)	Étude comparative avec placebo, à double insu, répartition aléatoire et groupes parallèles	Fésotérodine à 4 mg Fésotérodine à 8 mg Placebo	N = 283 N = 279 N = 274	59 ans (21-91)	76 % F 24 % M	82 % blanche 9 % noire 8 % autre

F : féminin; M : masculin

14.2 Résultats de l'étude

À la fin du traitement, le nombre de mictions et d'épisodes d'incontinence d'urgence par période de

24 heures avait diminué en moyenne de façon statistiquement significative chez les patients traités par la fésotérodine, comparativement aux sujets recevant le placebo. De même, le taux de réponse (pourcentage de patients ayant coché « nette amélioration » ou « amélioration » sur une échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques en 4 points) a été significativement plus élevé avec la fésotérodine qu'avec le placebo. L'administration de fésotérodine s'est aussi traduite par des améliorations de la variation moyenne du volume mictionnel et du nombre de jours de continence par semaine (Tableau 6).

Tableau 6 – Variation moyenne des paramètres principaux et de certains paramètres secondaires, entre le début et la fin du traitement

Paramètre	Étude 1				Étude 2		
	Placebo	Féso 4 mg	Féso 8 mg	Toltérodine LP 4 mg	Placebo	Féso 4 mg	Féso 8 mg
Nombre de mictions par 24 heures[#]							
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283	N = 266	N = 267	N = 267
Au départ	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Variation par rapport au départ	−1,02	−1,74	−1,94	−1,69	−1,02	−1,86	−1,94
Valeur *p* vs placebo	-	< 0,001	< 0,001	0,001	-	0,032	< 0,001
Taux de réponse[#] (% de répondeurs)							
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283	N = 266	N = 267	N = 267
Taux de réponse	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
Valeur *p* vs placebo	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures[#]							
	N = 211	N = 199	N = 223	N = 223	N = 205	N = 228	N = 218
Au départ	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Variation par rapport au départ	−1,20	−2,06	−2,27	−1,83	−1,00	−1,77	−2,42
Valeur *p* vs placebo	-	0,001	< 0,001	0,008	-	0,003	< 0,001

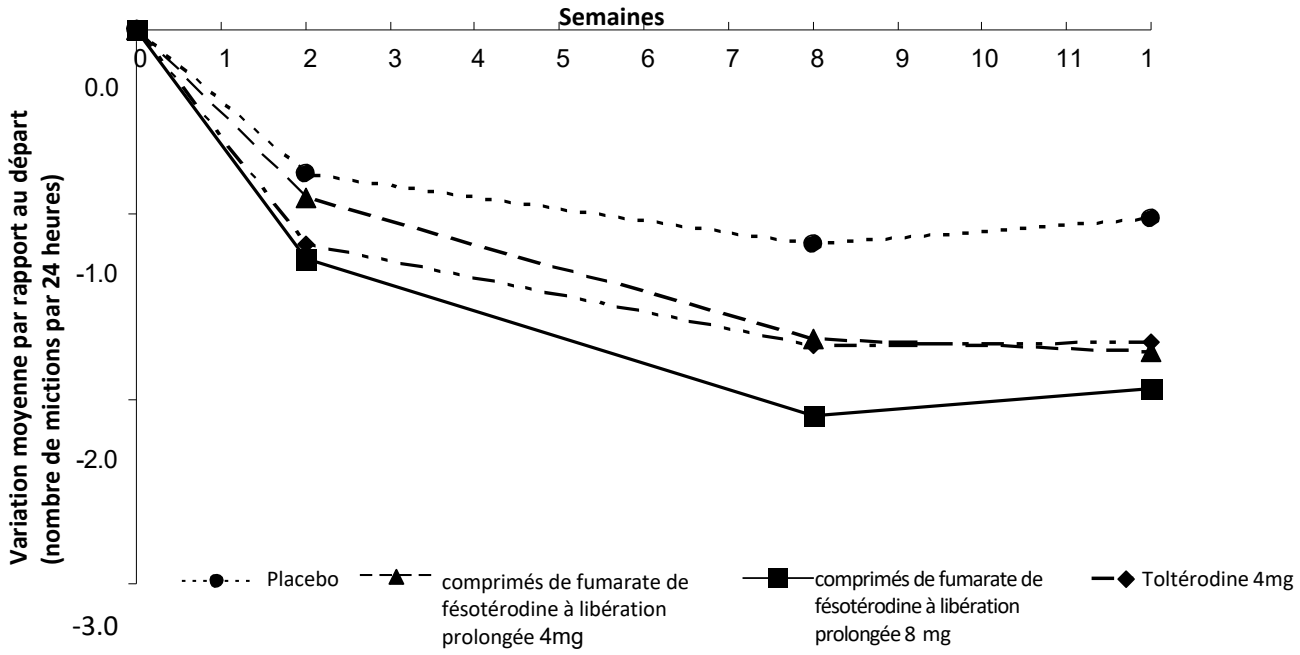
Nombre de jours de continence par semaine							
	N = 211	N = 199	N = 223	N = 223	N = 205	N = 228	N = 218
Au départ	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Variation par rapport au départ	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valeur *p* vs placebo	-	0,007	< 0,001	0,139	-	< 0,001	< 0,001
Volume mictionnel moyen (mL)							
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283	N = 266	N = 267	N = 267
Au départ	150	160	154	154	159	152	156
Variation par rapport au départ	10	27	33	24	8	17	33
Valeur *p* vs placebo	-	< 0,001	< 0,001	0,002	-	0,150	< 0,001

Les variations indiquées sont les variations moyennes par rapport au départ, et la valeur *p* est l'écart observé entre le médicament à l'étude et le placebo, calculé selon la méthode des moindres carrés.
[#] paramètre principal; Féso : fésotérodine; LP : libération prolongée; vs : versus

L'efficacité soutenue de la fésotérodine a par ailleurs été démontrée pendant la phase de prolongation ouverte de 3 ans consécutive à un essai de phase II et à deux essais de phase III. Le traitement prolongé par la fésotérodine a eu pour résultat le maintien ou l'amélioration continue de toutes les mesures d'efficacité et de qualité de vie liée à la santé.

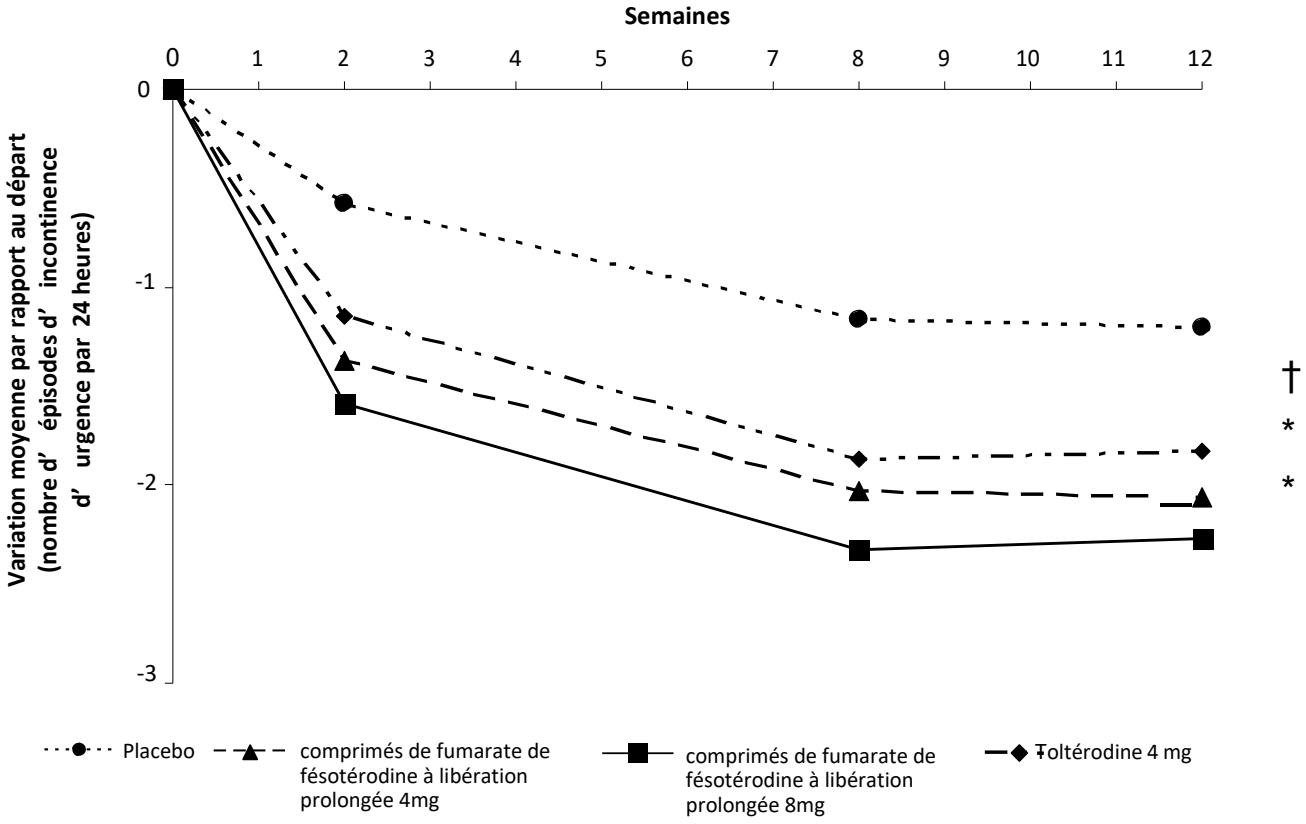
Figures 1-4 : Les figures 1 à 4 décrivent la variation, en fonction du temps, du nombre de mictions et d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures, par rapport au départ, dans les deux études de phase III (étude 1 et étude 2).

Figure 1 – Variation du nombre de mictions par 24 heures (étude 1)



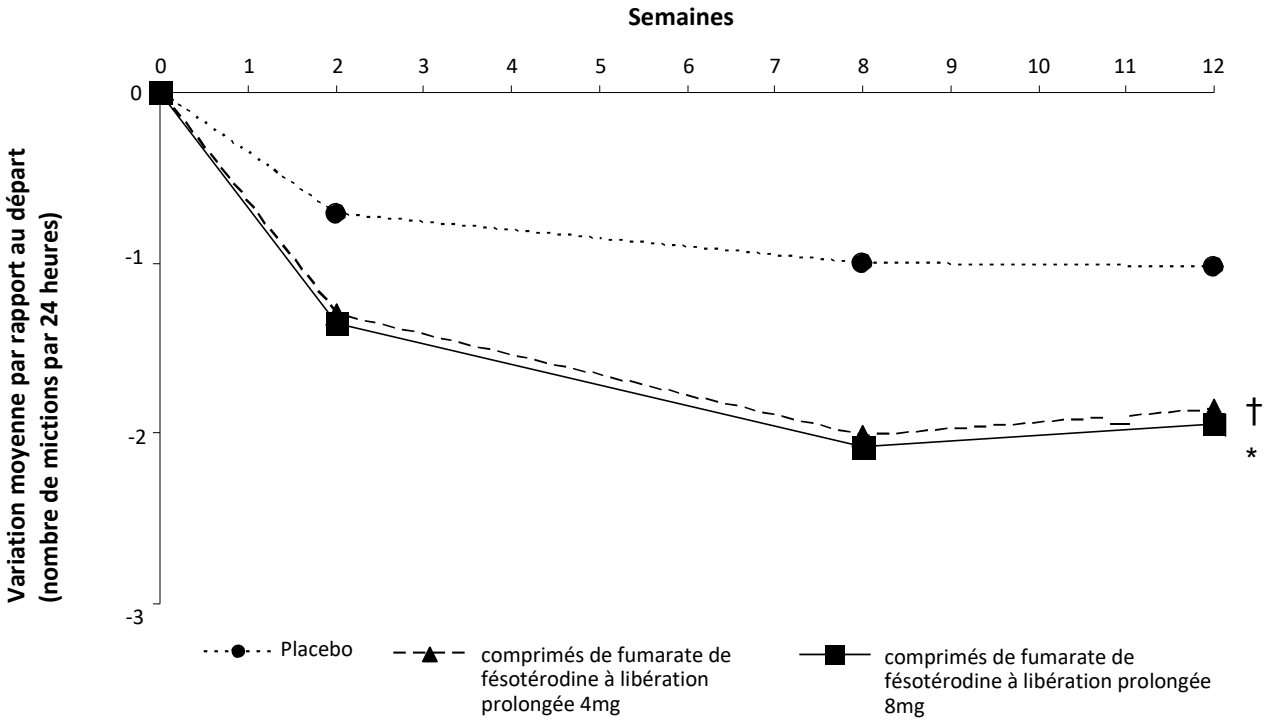
Valeurs *p* vs placebo : * $p < 0{,}001$ pour les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 4 et à 8 mg; † $p = 0{,}008$ pour la toltérodine à libération prolongée à 4 mg

Figure 2 – Variation du nombre d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures (étude 1)



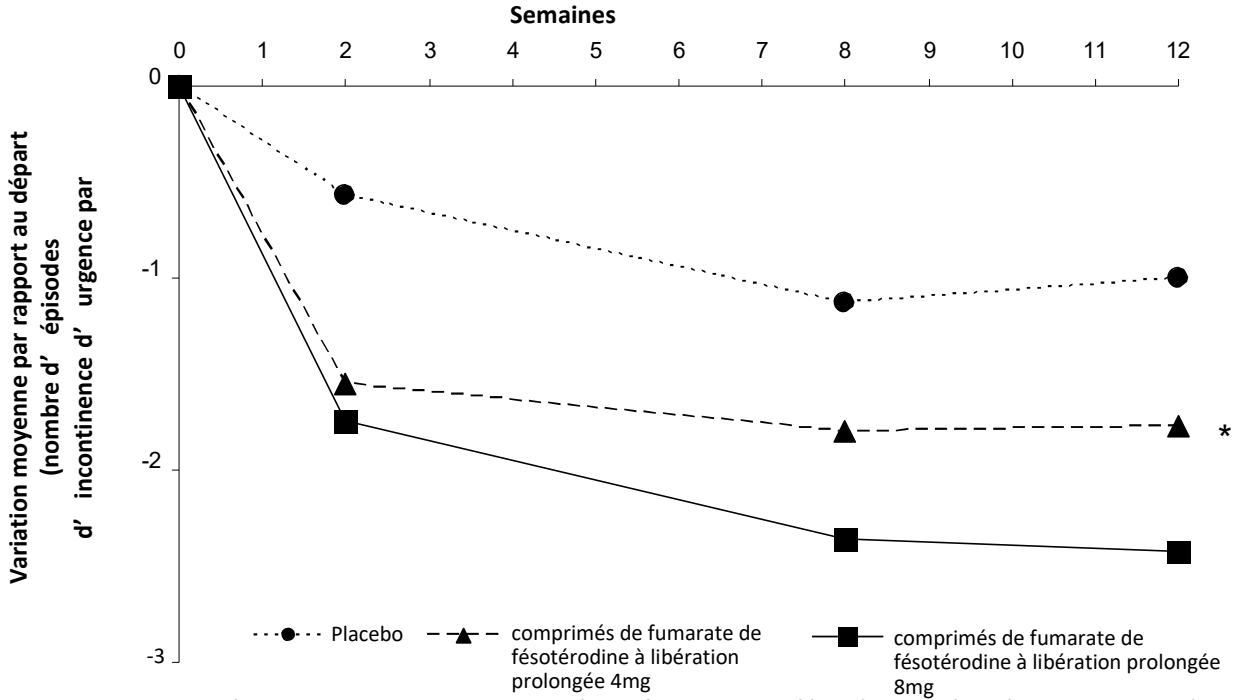
Valeurs *p* vs placebo : * $p < 0{,}001$ pour les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 4 et à 8 mg; † $p = 0{,}008$ pour la toltérodine à libération prolongée à 4 mg

Figure 3 – Nombre de mictions par 24 h (étude 2)



Valeurs *p* vs placebo : * $p < 0{,}001$ pour les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée à 8 mg; † $p = 0{,}032$ pour le fumarate de fésotérodine à 4 mg

Figure 4 – Variation du nombre d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures (étude 2)



Valeurs *p* vs placebo : * $p < 0{,}001$ pour les comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée

à 4 et à 8 mg

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Étude à jeune – 4 mg

Étude de biodisponibilité comparative à dose unique, à double insu, randomisée, bidirectionnelle, croisée d'ACH-Fésotérodine en comprimés à libération prolongée de 4 mg (Accord Healthcare Inc.) avec [Pr]TOVIAZ® en comprimés à libération prolongée de 4 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 54 sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif de la fésotérodine, la 5-hydroxyméthyl toltérodine, ont été mesurées et utilisées pour calculer les paramètres pharmacocinétiques. Les données de biodisponibilité comparative de 49 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

5-hydroxyméthyl toltérodine (1 x 4 mg fumarate de fésotérodine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (pg·h/mL)	26534,82 27934,65 (32,9)	27807,87 29480,42 (35,5)	95,4	90,7 – 100,4
ASC_I (pg·h/mL)	27627,55 28934,03 (31,5)	28803,43 30349,17 (33,8)	95,9	91,3 – 100,8
C_{max} (pg/mL)	2191,62 2317,67 (35,1)	2313,27 2448,95 (35,0)	94,7	87,9 – 102,1
T_{max}[3] (h)	5,00 (2,00 – 7,00)	5,00 (4,00 – 9,00)		
$T_{½}$[4] (h)	6,13 (39,2)	5,72 (28,4)		

[1] ACH-Fésotérodine (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Accord Healthcare Inc.)
[2] TOVIAZ® (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Pfizer Canada Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Étude nourris – 4 mg

Étude de biodisponibilité comparative à dose unique, à double insu, randomisée, bidirectionnelle, croisée d'ACH-Fésotérodine en comprimés à libération prolongée de 4 mg (Accord Healthcare Inc.) avec [Pr]TOVIAZ® en comprimés à libération prolongée de 4 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 28 sujets masculins adultes en bonne santé, dans des conditions d'alimentation riches en graisses et en calories. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif de la fésotérodine, la 5-hydroxyméthyl toltérodine, ont été mesurées et utilisées pour calculer les paramètres pharmacocinétiques. Les données de biodisponibilité comparative de 27 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

5-hydroxyméthyl toltérodine (1 x 4 mg fumarate de fésotérodine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (pg·h/mL)	35609,56 37676,69 (31,5)	35798,62 37712,85 (30,6)	99,5	95,6 – 103,5
ASC_I (pg·h/mL)	36256,40 38263,67 (30,8)	37016,08 38627,65 (28,4)	97,9	94,2 – 101,8
C_{max} (pg/mL)	3049,05 3184,44 (29,7)	2951,40 3060,22 (26,7)	103,3	98,3 – 108,5
T_{max}[3] (h)	5,50 (3,00 – 6,00)	6,00 (3,00 – 9,02)		
$T_{½}$[4] (h)	5,09 (19,8)	5,25 (25,6)		

[1] ACH-Fésotérodine (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Accord Healthcare Inc.)
[2] TOVIAZ® (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Pfizer Canada Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Étude à jeune – 8 mg

Étude de biodisponibilité comparative à dose unique, à double insu, randomisée, bidirectionnelle, croisée d'ACH-Fésotérodine en comprimés à libération prolongée de 8 mg (Accord Healthcare Inc.) avec [Pr]TOVIAZ® en comprimés à libération prolongée de 8 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 28 sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif de la fésotérodine, la 5-hydroxyméthyl toltérodine, ont été mesurées et utilisées pour calculer les paramètres pharmacocinétiques. Les données de biodisponibilité comparative de 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

5-hydroxyméthyl toltérodine (1 x 8 mg fumarate de fésotérodine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (pg·h/mL)	54340,87 56441,20 (28,4)	51627,24 53712,36 (27,9)	105,3	99,0 – 111,9
ASC_I (pg·h/mL)	55256,18 57238,76 (27,5)	52152,75 54240,66 (27,7)	106,0	99,8 – 112,4
C_{max} (pg/mL)	4451,86 4603,99 (26,2)	4279,36 4410,75 (25,3)	104,0	94,0 – 115,1

5-hydroxyméthyl toltérodine (1 x 8 mg fumarate de fésotérodine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
T_{max}[3] (h)	5,00 (3,00 – 6,00)	5,26 (3,00 – 6,50)		
$T_{½}$[4] (h)	6,19 (46,0)	5,38 (21,6)		

[1] ACH-Fésotérodine (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Accord Healthcare Inc.)
[2] TOVIAZ® (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Pfizer Canada Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Étude nourris – 8 mg

Étude de biodisponibilité comparative à dose unique, à double insu, randomisée, bidirectionnelle, croisée d'ACH-Fésotérodine en comprimés à libération prolongée de 8 mg (Accord Healthcare Inc.) avec PrTOVIAZ® en comprimés à libération prolongée de 8 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 28 sujets masculins adultes en bonne santé, dans des conditions d'alimentation riches en graisses et en calories. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif de la fésotérodine, la 5-hydroxyméthyl toltérodine, ont été mesurées et utilisées pour calculer les paramètres pharmacocinétiques. Les données de biodisponibilité comparative de 27 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

5-hydroxyméthyl toltérodine (1 x 8 mg fumarate de fésotérodine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (pg·h/mL)	62253,72 66085,55 (36,4)	59283,46 62758,41 (34,1)	105,0	99,4 – 110,9
ASC_I (pg·h/mL)	62835,13 66721,89 (36,5)	59813,68 63310,58 (34,1)	105,1	99,3 – 111,1
C_{max} (pg/mL)	5324,93 5538,41 (27,5)	4958,33 5136,77 (25,7)	107,4	99,3 – 116,1
T_{max}[3] (h)	5,50 (2,00 – 8,00)	5,50 (2,50 – 9,00)		
$T_{½}$[4] (h)	5,39 (22,7)	5,18 (22,4)		

[1] ACH-Fésotérodine (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Accord Healthcare Inc.)
[2] TOVIAZ® (fumarate de fésotérodine), comprimés à libération prolongée 4 mg (Pfizer Canada Inc.)

[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement

14.4 Immunogénicité

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale:

Des études de toxicologie ont été menées chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Le choix de ces espèces découle des études in vitro et in vivo sur la biotransformation du médicament. La tolérance locale a été évaluée chez le cobaye et le lapin. Toutes les études, à l'exception de celles qui ont porté sur la toxicité aiguë du médicament administré par voie orale et intraveineuse chez la souris et le rat et certaines études de détermination de la gamme posologique, comportaient des groupes témoins négatifs. Des témoins positifs adéquats ont prouvé l'intégrité de la batterie de tests de génotoxicité, du test de sensibilité cutanée et de l'étude d'immunotoxicologie.

Toxicité d'une seule dose:

Chez la souris et le rat soumis à la fésotérodine, la dose sans effet observé (DSEO) et la DL_{50} étaient respectivement de 100 et 316 mg/kg ou plus après administration orale, et de 10 et 31,6 mg/kg après administration intraveineuse.

Toxicité de doses répétées :

- Rongeurs

  Les signes de toxicité qui se sont manifestés chez les souris et les rats après administration orale de fésotérodine étaient différents. La DSEO était de 5 mg/kg après 13 semaines de traitement chez les deux espèces et après 26 semaines chez la souris.

- Chiens

  L'administration orale de fésotérodine à raison de 0, de 0,5, de 2,5 ou de 10 mg/kg pendant 13 semaines ou de 0, de 0,5, de 2,5 ou de 12,5 mg/kg pendant 9 mois n'a entraîné la mort d'aucun chien. Aucune toxicité manifeste n'a été notée, et aucun organe cible spécifique de la fésotérodine n'a été identifié. Les effets observés étaient principalement de type antimuscarinique et prenaient surtout la forme d'une réduction de la sécrétion lacrymale menant à une conjonctivite dans les groupes traités à doses élevées, d'une vésicule biliaire

  remplie à pleine capacité en raison de la fermeture du sphincter (après 9 mois) et d'une hausse de la fréquence cardiaque aux doses de 2,5 mg/kg ou plus (effet qui était fonction de la dose chez les femelles). Aucune altération du tracé de l'ECG n'a été observée. Dans l'étude

de 9 mois, les mâles qui ont reçu 2,5 mg/kg ou plus et les femelles qui ont reçu la dose la plus élevée ont connu une diminution de poids.

Les épreuves d'hématologie et de biochimie cliniques ont révélé une augmentation de la numération plaquettaire et de la concentration d'urée dans le sang des animaux traités à doses élevées. Tous les effets observés pour lesquels on avait établi un lien avec la fésotérodine se sont estompés après 4 semaines de rétablissement. Dans ces études, la DSEO était de 0,5 mg/kg et la DSENO (dose sans effet nocif observé), de 2,5 mg/kg.

Cancérogénicité:

Aucun signe de cancérogénicité liée au médicament n'a été observé dans les études de 24 mois chez les souris et les rats traités oralement. À la dose la plus élevée tolérée par la souris, l'ASC de la 5-HMT libre était de 17 à 31 fois (femelles) et de 6 à 15 fois (mâles) plus élevée que celle que l'on observe (46,2 ng∗h/mL) chez les métaboliseurs lents humains non à jeun par suite de l'administration de 8 mg de fésotérodine, soit la dose maximale recommandée chez l'humain. À la dose la plus élevée tolérée par le rat, l'ASC de la 5-HMT libre était de 4 à 13 fois (femelles) et de 6 à 24 fois (mâles) supérieure à la valeur observée (46,2 ng∗h/mL) chez les métaboliseurs lents humains non à jeun traités à la dose maximale recommandée.

Génotoxicité:

La fésotérodine n'a pas eu d'effet mutagène ni génotoxique in vitro (tests d'Ames, tests d'aberration chromosomique) et in vivo (test du micronoyau sur des cellules de souris).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Chez la souris, la fésotérodine à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fonction reproductrice des mâles ni sur la fertilité. La DSEO sur les mères de même que sur la reproduction et les premiers stades du développement embryonnaire était de 15 mg/kg/jour. À la suite de l'exposition à une dose de 45 mg/kg/jour, correspondant à environ 5 à 19 fois (exposition générale totale la plus faible et exposition générale totale la plus élevée) la dose maximale recommandée chez l'humain, on a observé une baisse du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus viables chez les femelles auxquelles on avait administré la fésotérodine de façon continue pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7^{e} jour de la gestation. Des études de reproduction ont révélé une faible embryotoxicité (augmentation du nombre de cas de résorptions et de pertes préimplantatoires ou postimplantatoires). En ce qui a trait à la DSEO, l'exposition générale au médicament libre chez la souris était de 1 à 2,4 fois plus élevée que chez l'humain traité à la dose maximale recommandée si l'on tient compte de l'ASC de la 5-HMT libre chez l'humain non à jeun (46,2 ng∗h/mL), et de 8 à 15 fois plus élevée si l'on tient compte des concentrations plasmatiques maximales. En ce qui concerne la toxicité maternelle, la dose minimale avec effet observé (DMEO) était de 45 mg/kg/jour.

Aucun effet tératogène lié à la dose n'a été observé dans les études sur la reproduction menées chez la souris et le lapin. Chez les souris traitées à des doses équivalentes à 7 à 30 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (45 mg/kg/jour par voie orale, en fonction de l'ASC de la 5-HMT libre enregistrée chez des métaboliseurs lents humains non à jeun ayant reçu 8 mg de fésotérodine), on a observé une diminution du nombre de fœtus vivants et du poids des fœtus F_1. Des fentes palatines ont été constatées chez des fœtus à chacune des doses (15, 45 et 75 mg/kg/jour), à une fréquence ne

dépassant pas les limites de référence. Une ossification incomplète des sternèbres (retard du développement osseux) a été observée chez les fœtus de lapines ayant reçu de 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain (27 mg/kg/jour par voie orale, en fonction de l'ASC de la 5-HMT libre enregistrée chez des métaboliseurs lents humains ayant reçu 8 mg de fésotérodine). Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, l'administration orale de fésotérodine à raison de

30 mg/kg/jour à des souris a donné lieu à une diminution du poids des mères et à un redressement tardif des oreilles des rejetons. On n'a pas observé d'effets sur l'accouplement ni sur la reproduction des mères F_1 et des rejetons F_2.

Toxicologie particulière:

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

Toxicité juvénile:

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

1. Comprimés à libération prolongée PrTOVIAZ®, 4mg et 8mg, numéro de contrôle de la présentation 282751, Monographie du produit, Pfizer Canada ULC. (23 MAI 2024)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]ACH-FÉSOTÉRODINE

Comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ACH-Fésotérodine** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ACH-Fésotérodine** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ACH-Fésotérodine?

ACH-Fésotérodine sert à traiter les symptômes de la vessie hyperactive chez les adultes, soit l'un ou l'autre ou une combinaison des symptômes suivants :

- les envies fréquentes d'uriner;
- les envies pressantes d'uriner;
- les fuites ou pertes accidentelles d'urine liées aux envies pressantes d'uriner.

Comment ACH-Fésotérodine agit-il?

ACH-Fésotérodine agit en favorisant la détente des muscles de la vessie, ce qui aide à atténuer la plupart des symptômes d'une vessie hyperactive.

Quels sont les ingrédients d'ACH-Fésotérodine?

Ingrédient médicinal : Fumarate de fésotérodine

Ingrédients non médicinaux : Dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, hypromellose, laque d'aluminium au carmin d'indigo (comprimés de 8 mg), lactose anhydre, lécithine de soja, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (comprimés de 4 mg) et gomme de xanthane.

ACH-Fésotérodine se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée :

- à 4 mg (de couleur jaune, de forme ovale, portant l'inscription F I d'un côté et rien de l'autre) ;
- à 8 mg (de couleur bleue, de forme ovale, portant l'inscription F II d'un côté et rien de l'autre).

N'utilisez pas ACH-Fésotérodine dans les cas suivants :

- Vous êtes incapable de vider complètement votre vessie (rétention urinaire).
- Votre estomac digère lentement ou met beaucoup de temps à se vider (rétention gastrique).
- Vous souffrez d'un problème des yeux appelé « glaucome à angle fermé » non maîtrisé, ce qui cause une augmentation de la pression à l'intérieur des yeux.

- vous êtes allergique à ACH-Fésotérodine ou à tout ingrédient entrant dans sa composition. Pour obtenir la liste complète, voir la section **Quels sont les ingrédients de ACH-Fésotérodine?).**
- Vous êtes allergique au lactose, aux arachides ou au soya.
- Vous êtes allergique aux médicaments qui contiennent de la toltérodine (Detrol[MD] ou Detrol[MD] LA).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACH-Fésotérodine, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes cardiaques, par exemple :
  - une augmentation anormale de la fréquence ou du rythme cardiaque (arythmie),
  - une maladie cardiaque ischémique, ou
  - une insuffisance cardiaque,
- si vous prenez des médicaments comme le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole, la clarithromycine ou la cimétidine,
- si vous avez des troubles gastriques nuisant au passage et à la digestion des aliments,
- si vous souffrez de constipation grave,
- si vous souffrez de troubles digestifs obstructifs (p. ex., une sténose pylorique),
- si vous avez du mal à vider votre vessie ou si votre jet d'urine est faible,
- si vous avez des problèmes de foie,
- si vous présentez un trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose, car ACH-Fésotérodine contient du lactose,
- si vous souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire),
- si vous suivez un traitement pour un problème des yeux appelé « glaucome à angle fermé »,
- si vous avez des problèmes de rein,
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir,
- si vous allaitez,
- si vous avez des antécédents familiaux d'intolérance au soya, car ACH-Fésotérodine contient de la lécithine de soya.

Autres mises en garde

Œdème angioneurotique et réactions allergiques : ACH-Fésotérodine peut causer :

- un œdème angioneurotique (enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer);
- des réactions allergiques sévères (urticaire, difficulté à respirer, crampes abdominales, battements cardiaques rapides et sensation d'être sur le point de perdre connaissance).

Si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre ACH-Fésotérodine et consultez votre professionnel de la santé **immédiatement**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses tant et aussi longtemps que vous ne savez pas dans quelle mesure ACH-Fésotérodine peut affecter vos capacités, et tout particulièrement quand vous commencez votre traitement ou que votre dose a été modifiée. ACH-Fésotérodine peut causer des

effets secondaires tels que :

- vision brouillée,
- étourdissements,
- somnolence.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACH-Fésotérodine :

- autres médicaments semblables à ACH-Fésotérodine (antimuscariniques ou anticholinergiques),
- médicaments employés pour le traitement des infections fongiques (comme le fluconazole, le kétoconazole, le miconazole ou l'itraconazole),
- médicaments employés pour traiter les ulcères ou le reflux gastro-œsophagien (comme la cimétidine),
- médicaments employés pour traiter les infections bactériennes (comme l'érythromycine, la clarithromycine),
- médicaments employés pour le traitement de certains cancers (comme la vinblastine),
- médicaments contre la dépression,
- antipsychotiques (stabilisateurs de la pensée et du comportement).

Comment ACH-Fésotérodine s'administre-t-il?

- Prenez ACH-Fésotérodine en suivant les directives de votre professionnel de la santé. Vous ne devez ni augmenter, ni diminuer votre posologie, ni interrompre votre traitement par ACH-Fésotérodine sans consulter un professionnel de la santé.
- Avalez le comprimé avec un liquide, **sans le croquer**. Les comprimés ACH-Fésotérodine ne doivent pas être mâchés, coupés, ni écrasés.

IMPORTANT : Ce médicament a été prescrit à VOTRE intention. N'en donnez à personne d'autre, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres, car ce produit pourrait nuire à sa santé.

Dose habituelle chez l'adulte:

- La dose initiale habituelle est de 4 mg une fois par jour.
- La dose quotidienne maximale d'ACH-Fésotérodine est de 8 mg.
- Il est possible que votre professionnel de la santé vous prescrive la dose de 4 mg si vous souffrez de certains problèmes de santé.
- Selon votre réponse au traitement et votre tolérance, votre professionnel de la santé pourrait porter la dose à 8 mg une fois par jour.

Surdose:

Voici quelques-uns des signes d'une surdose :

- sécheresse de la bouche,
- constipation,

- sécheresse des yeux,
- le fait de voir des choses ou de croire à des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations),
- excitation
- convulsions,
- difficultés à respirer,
- battements cardiaques rapides,
- pupilles dilatées,
- difficulté à vider sa vessie.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris une trop grande quantité d'ACH-Fésotérodine, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose omise:

Si vous avez oublié de prendre votre dose à l'heure habituelle, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser l'oubli.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACH-Fésotérodine?

Lorsque vous prenez ACH-Fésotérodine, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Sécheresse de la bouche. Si vous avez la bouche sèche après avoir pris ACH-Fésotérodine, voici des mesures qui pourraient contribuer à soulager ce symptôme :
    - Ayez une bouteille d'eau avec vous et prenez-en une petite gorgée de temps en temps, ou sucez des glaçons pour hydrater votre bouche;
    - Mâchez de la gomme sans sucre ou sucez des bonbons durs sans sucre pour stimuler la production de salive;
    - Évitez les mets salés ou épicés;
    - Évitez les boissons gazéifiées, caféinées ou alcoolisées;
    - Évitez les rince-bouche qui contiennent de l'alcool, car ils risquent d'assécher la bouche;
    - Utilisez un humidificateur durant la nuit;
    - Demandez à votre professionnel de la santé de vous recommander un substitut de salive ou un lubrifiant buccal.
- constipation,
- maux d'estomac,
- nausées,
- infection des voies urinaires,
- infection des voies respiratoires supérieures,
- sécheresse des yeux,
- douleur quand on urine,
- difficulté à vider sa vessie,
- sécheresse de la gorge, engourdissements, enflure et irritation de la gorge,

- enflure de la partie inférieure des jambes et des mains,
- éruption cutanée,
- vision brouillée,
- étourdissements,
- maux de tête,
- toux,
- maux de dos,
- douleurs abdominales,
- troubles du sommeil,
- somnolence,
- confusions,
- palpitations cardiaques,
- réactions d'hypersensibilité,
- urticaire, démangeaisons,
- perte de sensibilité au toucher, aux variations de température et à la douleur (engourdissement).

Signalez sans délai tout symptôme incommodant ou inhabituel à votre professionnel de la santé pendant votre traitement par ACH-Fésotérodine.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
RARE			
Réactions allergiques sévères : sifflements respiratoires et douleur ou oppression thoracique se manifestant soudainement; ou gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider sa vessie) : douleur			√
Œdème angioneurotique (enflure des tissus sous-cutanés) : difficulté à respirer; enflure du visage, des mains, des pieds, des parties génitales, de la langue, de la gorge; enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation:

Conserver à une température ambiante stable (25 °C); écart acceptable : 15 à 25 °C. Craint l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption imprimée sur la boîte et sur l'étiquette.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ACH-Fésotérodine:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html), le site Web du fabricant (www.accordhealth.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-866-296-0354.

Ce feuillet a été préparé par Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9,
Canada

Dernière révision : le 22 novembre 2024