

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrENABLEX[®]
(darifénacine)

**Comprimés à libération prolongée dosés à
7,5 et à 15 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate de darifénacine)**

Antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques M₃

Searchlight Pharma Inc.
1600 rue Notre-Dame Ouest, suite 312
Montréal, QC
H3J 1M1

Numéro de contrôle:222897

Date de rédaction:
8 novembre 2005

Date de révision:
4 février 2019

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
STABILITÉ ET CONSERVATION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

PrENABLEX

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimé à libération prolongée dosé à 7,5 mg; 15 mg	Hypromellose, phosphate dibasique de calcium anhydre,

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ENABLEX (darifénacine) est indiqué dans le traitement de la vessie hyperactive, terme désignant un ensemble de symptômes urinaires comprenant l'urgence mictionnelle avec ou sans incontinence, généralement associée à une polyurie et à une nycturie, en l'absence d'infection démontrée ou d'autre affection manifeste.

Gériatrie:

> 65 ans

Lors des essais cliniques (31,4 % des patients avaient plus de 65 ans), le profil d'innocuité et d'efficacité de la darifénacine à 7,5 et 15 mg chez les patients de plus de 65 ans s'est révélé comparable à celui ayant été observé dans la population moins âgée et n'a pas été influencé par l'âge.

> 75 ans

Lors des essais cliniques, le profil d'innocuité et d'efficacité de la darifénacine à 7,5 et 15 mg chez les patients de plus de 75 ans s'est révélé comparable à celui ayant été observé dans la population moins âgée et n'a pas été influencé par l'âge. Cette information découle des observations faites auprès de 75 patients âgés de plus de 75 ans ayant pris part aux 4 études de base de phase III sur la darifénacine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Pédiatrie:

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

CONTRE-INDICATIONS

ENABLEX (darifénacine) en comprimés à libération prolongée est contre-indiqué chez les patients qui présentent:

- une rétention urinaire;
- une rétention gastrique;
- un glaucome à angle fermé non maîtrisé;
- une hypersensibilité au principe actif ou à l'un ou l'autre des excipients du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque de rétention urinaire et de troubles digestifs obstructifs

ENABLEX (darifénacine) doit être administré avec prudence aux patients qui présentent:

- une obstruction significative des voies d'élimination de l'urine;
- un risque de rétention urinaire (avec ou sans antécédents de ce trouble);
- des troubles digestifs obstructifs, telle une sténose du pylore;
- une constipation grave (2 selles ou moins par semaine) (*voir CONTRE-INDICATIONS*);
- un risque de diminution de la motilité gastrique.

Comme dans le cas de tout agent antimuscarinique, on doit aviser les patients d'interrompre la prise d'ENABLEX et de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent un œdème de la langue ou du laryngopharynx, ou s'ils éprouvent de la difficulté à respirer (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine

Aucune étude n'a porté sur les effets d'ENABLEX sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. La prise d'ENABLEX, peut cependant causer des étourdissements ou une vision trouble. Par conséquent, les patients ne doivent pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou effectuer des tâches qui exigent de la vigilance s'ils présentent de tels effets.

Glaucome à angle fermé

ENABLEX doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un glaucome à angle fermé.

Maladie cardiovasculaire

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des antimuscariniques/anticholinergiques à un patient présentant une maladie cardiaque préexistante.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation particulière de la posologie n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (stade A de Child Pugh) (*voir RÉFÉRENCES, références 1, 2 et 4 pour les scores de Child Pugh*). La dose quotidienne d'ENABLEX (darifénacine) ne doit pas dépasser 7,5 mg chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (stade B de Child Pugh). L'emploi d'ENABLEX n'a pas été étudié chez des sujets présentant une insuffisance hépatique grave (stade C de Child Pugh) et n'est donc pas recommandé chez ce type de patients (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Insuffisance rénale

On ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer si une réduction de la dose est nécessaire chez les patients qui présentent une atteinte rénale grave.

Populations particulières

Femmes enceintes:

L'emploi d'ENABLEX chez la femme enceinte n'a pas été étudié. On ne doit utiliser ENABLEX durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Femmes qui allaitent:

ENABLEX est excrété dans le lait des rates. On ne sait pas si ENABLEX est excrété dans le lait humain. Il faut donc faire preuve de prudence avant d'utiliser ENABLEX chez la femme qui allaite.

Pédiatrie:

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

Gériatrie:

La dose de départ recommandée chez la personne âgée est de 7,5 mg par jour. Après 2 semaines de traitement, on doit réévaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament chez le patient. Chez les patients qui tolèrent bien le traitement mais qui ont besoin d'un meilleur soulagement des symptômes, la dose peut être augmentée à 15 mg par jour, selon la réponse du patient (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

Lors des essais cliniques, le profil d'innocuité et d'efficacité de la darifénacine à 7,5 et 15 mg chez les patients de plus de 75 ans s'est révélé comparable à celui ayant été observé dans la population moins âgée et n'a pas été influencé par l'âge. Cette information découle des observations faites auprès de 75 patients âgés de plus de 75 ans ayant pris part aux 4 études de base de phase III sur la darifénacine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours du développement clinique d'ENABLEX (darifénacine), un nombre total de 7 271 patients et volontaires sains ont reçu des doses de darifénacine allant de 3,75 à 60 mg, 1 fois par jour (les doses recommandées sont de 7,5 et 15 mg, 1 fois par jour) au cours d'une période de traitement d'une durée pouvant aller jusqu'à 1 an, ce qui correspond à une exposition de plus de 2 000 années-patients; ENABLEX a été administré comme traitement de l'hyperactivité vésicale ou dans d'autres indications.

Le Tableau 1 présente les effets indésirables (sans égard au lien de causalité) qui ont été signalés chez au moins 3 % des patients ayant reçu les comprimés à libération prolongée ENABLEX dosés à 7,5 ou à 15 mg dans le cadre d'études à dose fixe, contrôlées par placebo, de phase III.

La majorité des effets indésirables qui sont survenus chez les sujets traités par ENABLEX étaient d'intensité légère ou modérée, et se sont manifestés principalement au cours des 2 premières semaines de traitement. La fréquence à laquelle se sont produits les effets indésirables graves était semblable aux 2 doses (7,5 et 15 mg) et avec le placebo. Le profil des effets indésirables est demeuré constant dans l'ensemble des populations et à toutes les doses étudiées. Les effets indésirables, et plus particulièrement ceux qui étaient considérés comme légers à modérés, avaient tendance à augmenter proportionnellement à la dose.

Lors des essais de base, les effets indésirables le plus souvent signalés ont été la sécheresse buccale et la constipation. Toutefois, comme l'indique le Tableau 2, les taux d'abandon en raison de ces effets indésirables étaient peu élevés.

En lien avec la sélectivité d'ENABLEX pour le récepteur muscarinique M3, la fréquence des effets indésirables sur le système nerveux central était semblable à celle ayant été observée avec le placebo dans la population à l'étude, et ce, à toutes les doses (*voir ESSAIS CLINIQUES*). La fréquence des effets indésirables cardiovasculaires, telle la tachycardie, s'établissait à moins de 1 % à toutes les doses et n'a pas augmenté proportionnellement à la dose.

Aucune modification cliniquement significative de l'intervalle QT n'a été observée lors des essais cliniques réalisés auprès de volontaires et de patients (n = 964 sujets traités; n = 261 sujets sous placebo) ayant reçu ENABLEX à des doses pouvant atteindre 60 mg (soit 4 fois la dose recommandée).

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables, sans égard au lien de causalité, qui ont été signalés chez au moins 2 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée ENABLEX dans le cadre d'études de phase III à dose fixe, contrôlées par placebo

Effet indésirable	Darifénacine, 7,5 mg N = 337	Darifénacine, 15 mg N = 334	Placebo N = 388
Sécheresse buccale	68 (20,2 %)	118 (35,3 %)	32 (8,2 %)
Constipation	50 (14,8 %)	71 (21,3 %)	24 (6,2 %)
Dyspepsie	9 (2,7 %)	28 (8,4 %)	10 (2,6 %)
Céphalées	15 (4,5 %)	17 (5,1 %)	21 (5,4 %)
Infection des voies respiratoires	9 (2,7 %)	17 (5,1 %)	26 (6,7 %)
Infection des voies urinaires	16 (4,7 %)	15 (4,5 %)	10 (2,6 %)
Douleur abdominale	8 (2,4 %)	13 (3,9 %)	2 (0,5 %)
Asthénie	5 (1,5 %)	9 (2,7 %)	5 (1,3 %)
Syndrome grippal	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)	10 (2,6 %)
Étourdissements	3 (0,9 %)	7 (2,1 %)	5 (1,3 %)
Sécheresse oculaire	5 (1,5 %)	7 (2,1 %)	2 (0,5 %)
Dorsalgie	8 (2,4 %)	5 (1,5 %)	12 (3,1 %)
Nausées	9 (2,7 %)	5 (1,5 %)	6 (1,5 %)
Pharyngite	9 (2,7 %)	4 (1,2 %)	9 (2,3 %)
Diarrhée	7 (2,1 %)	3 (0,9 %)	7 (1,8 %)

Les pourcentages d'abandon du traitement pour cause d'effets indésirables, quels qu'ils soient, s'établissaient comme suit: 1,2 et 4,5 %, respectivement, chez les patients ayant reçu ENABLEX à raison de 7,5 et 15 mg lors des essais à dose fixe contrôlés par placebo, et 1,3 % chez les sujets sous placebo. On n'a noté aucun abandon motivé par des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire.

Tableau 2 Fréquence des abandons dus aux effets indésirables les plus fréquents

	Darifénacine, 7,5 mg N = 337	Darifénacine, 15 mg N = 334	Placebo N = 388
Sécheresse buccale	0 (0,0 %)	3 (0,9 %)	0 (0,0 %)
Constipation	2 (0,6 %)	4 (1,2 %)	1 (0,3 %)

Une rétention urinaire aiguë nécessitant un traitement a été observée chez 16 patients au total lors des essais cliniques de phases I à III sur ENABLEX. Sept de ces 16 cas ont été signalés comme étant des effets indésirables graves, dont ceux de 1 patient présentant une hyperréflexie du détrusor consécutive à un AVC, 1 patient atteint d'hypertrophie bénigne de la prostate, 1 patient atteint du syndrome du côlon irritable et 4 patients atteints d'hyperactivité vésicale traités par la darifénacine à 30 mg par jour. Aucun des 9 autres cas n'a été signalé comme étant un effet indésirable grave. Trois de ces cas mettaient en cause des patients atteints d'hyperactivité vésicale traités aux doses recommandées, et 2 d'entre eux ont dû porter un cathéter vésical durant 1 ou 2 jours.

De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés, sans égard au lien de causalité, chez moins de 2 % des patients traités par ENABLEX à la dose de 7,5 ou de 15 mg, 1 fois par jour, dans le cadre des études de phase III à dose fixe contrôlées par placebo:

Troubles généraux et réactions au point d'administration: douleur, œdème du visage, œdème périphérique, œdème

Trouble vasculaire: hypertension

Troubles gastro-intestinaux: vomissements, flatulences, ulcérations buccales

Paramètres de laboratoire: gain pondéral, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT

Trouble locomoteur: arthralgie

Troubles du système nerveux: insomnie, somnolence, pensées anormales

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: bronchite, rhinite, sinusite, augmentation de la toux, sécheresse nasale, dyspnée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: éruption cutanée, sécheresse de la peau, prurit, hyperhidrose

Troubles sensoriels: troubles visuels, dysgueusie

Troubles rénaux et urinaires: trouble des voies urinaires, vaginite, dysfonction érectile, douleur de la vessie, rétention urinaire

Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions: blessure accidentelle

Au cours d'une étude de détermination de doses variables (n = 395) visant à évaluer la posologie approuvée pour la commercialisation de la darifénacine, le profil d'innocuité global du produit s'est révélé comparable à celui observé lors de l'analyse des données regroupées de 3 études de base à dose fixe, la principale différence pertinente ayant porté sur les effets indésirables les plus fréquents. Une sécheresse buccale a été signalée chez 18,7 % des patients traités par la darifénacine et chez 8,7 % des témoins placebo. L'apparition de constipation a également été signalée chez 20,9 % et 7,9 % des patients recevant respectivement la darifénacine et le placebo. Les taux d'abandon en raison de ces effets indésirables ont été peu élevés chez les patients traités par la darifénacine (sécheresse buccale: 0,7 %; constipation: 2,2 %).

La fréquence des effets indésirables survenus lors de la prise de doses de 7,5 mg et de 15 mg d'ENABLEX a diminué au cours de la période de traitement pouvant atteindre 6 mois. Les données obtenues témoignent d'une tendance similaire en ce qui concerne les taux d'abandon du traitement.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les épreuves de laboratoire n'ont fait état d'aucune augmentation de la fréquence des résultats anormaux chez les patients traités par la darifénacine au cours d'études de longue durée.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément suivant la commercialisation du produit:

- réactions d'hypersensibilité généralisée
- Des cas d'œdème de Quincke, avec ou sans obstruction des voies respiratoires (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), ont également été rapportés.

Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision (fréquence inconnue).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Effets des autres médicaments sur la darifénacine

La biotransformation de la darifénacine dépend essentiellement des isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, les médicaments qui induisent la CYP3A4 ou

qui inhibent l'une ou l'autre de ces isoenzymes peuvent influencer la pharmacocinétique de la darifénacine.

Inhibiteurs de la CYP2D6: Aucune adaptation particulière de la posologie n'est requise en présence d'inhibiteurs de la CYP2D6. L'exposition à la darifénacine après la prise d'une dose quotidienne de 30 mg (soit 2 fois la dose thérapeutique maximale recommandée) était 33 % plus élevée en présence de la paroxétine 20 mg, un puissant inhibiteur de la CYP2D6.

Inhibiteurs de la CYP3A4: La dose quotidienne de darifénacine ne doit pas dépasser 7,5 mg lorsqu'elle est administrée en concomitance avec un puissant inhibiteur de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, miconazole, troléandomycine, clarithromycine, néfazodone et ritonavir) (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). L'exposition moyenne à la darifénacine a été augmentée de 5,3 fois lorsque cette dernière a été administrée à l'état d'équilibre, à raison de 7,5 mg, 1 fois par jour, en même temps que le kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4.

Aucune adaptation particulière de la posologie n'est requise en présence d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4. L'exposition à la darifénacine après la prise d'une dose quotidienne de 30 mg (soit 2 fois la dose thérapeutique maximale recommandée) était 34, 84 et 95 % plus élevée en présence de la cimétidine, du floconazole et de l'érythromycine, respectivement.

Effets de la darifénacine sur d'autres médicaments

Le potentiel de la darifénacine, administrée à des doses cliniques, d'agir en tant qu'inhibiteur de la CYP2D6 ou de substrat de la CYP3A4 a été étudié dans le cadre d'études portant sur des interactions cliniques précises.

Substrats de la CYP2D6: La prudence s'impose lorsque la darifénacine est administrée en concomitance avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par la CYP2D6 et qui ont une marge thérapeutique étroite, tel que la flécaïnide, la thioridazine et les antidépresseurs tricycliques.

L'exposition moyenne à l'imipramine, un substrat de la CYP2D6, a augmenté de 70 % en présence, à l'état d'équilibre, de darifénacine administrée à raison de 30 mg, 1 fois par jour (soit 2 fois la dose thérapeutique maximale recommandée). L'exposition à la désipramine, le métabolite actif de l'imipramine, a également augmenté de 3,6 fois.

Substrats de la CYP3A4: L'administration de darifénacine (à raison de 30 mg, 1 fois par jour) n'a pas influencé de façon cliniquement importante l'exposition au midazolam, substrat de la CYP3A4.

L'administration de darifénacine (à raison de 30 mg 1 fois par jour) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol, deux contraceptifs oraux.

Autres médicaments:

Warfarine

L'effet de la warfarine sur le temps de Quick n'a pas été significativement modifié par l'administration concomitante de darifénacine à raison de 30 mg par jour (soit 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée).

Digoxine

Le contrôle thérapeutique systématique de la digoxine doit se poursuivre. L'administration simultanée de darifénacine à 30 mg, 1 fois par jour (soit 2 fois la dose maximale recommandée) et de digoxine à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation légère (16 %), mais potentiellement significative sur le plan clinique, de l'exposition à la digoxine.

Il importe d'effectuer un contrôle thérapeutique de la digoxine au début et à la fin du traitement par la darifénacine, de même qu'au moment de modifier la dose de darifénacine.

Agents antimuscariniques

L'emploi concomitant d'ENABLEX et d'autres agents antimuscariniques est susceptible d'accroître la fréquence ou l'intensité des effets pharmacologiques de ces derniers, tels que la sécheresse buccale, la constipation et la vision trouble.

Études in vitro: Des études microsomales menées in vitro chez l'être humain ont montré que la darifénacine n'inhibe pas la CYP1A2 ni la CYP2C9 à des concentrations allant jusqu'à $1 \cdot 10^5$ nM. À titre de comparaison, la concentration maximale moyenne de darifénacine non liée à l'état d'équilibre suivant l'administration d'une dose de 15 mg est de 0,24 nM.

Interactions avec les aliments: La prise d'aliments n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la darifénacine lors de l'administration de doses répétées de comprimés à libération prolongée.

Inhibiteurs mixtes du CYP450

On a observé une élévation de 42 % et de 34 %, respectivement de la C_{max} et de l'ASC de la darifénacine à l'état d'équilibre suivant l'administration de doses de 30 mg de ce médicament, à raison de 1 fois par jour, en concomitance avec la cimétidine, un inhibiteur mixte des isoenzymes du CYP450.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P

La darifénacine est un substrat de la glycoprotéine P, un transporteur assurant l'expulsion de nombreux médicaments. L'effet in vivo de l'inhibition de la glycoprotéine P sur le degré d'exposition à la darifénacine n'a pas été étudié.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Emploi chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité d'ENABLEX chez les enfants qui présentent une vessie hyperactive ou un autre état quelconque n'ont pas fait l'objet d'études.

Emploi chez la personne âgée

Aucune adaptation particulière de la posologie n'est requise dans cette population.

Sexe

Aucune adaptation particulière de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe du patient.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation particulière de la posologie n'est requise chez les patients qui présentent une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les insuffisants hépatiques présentent un risque d'exposition accrue au médicament; aucune adaptation particulière de la posologie n'est toutefois requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (stade A de Child Pugh). La dose quotidienne d'ENABLEX ne doit pas dépasser 7,5 mg chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (stade B de Child Pugh) et chez ceux qui prennent en concomitance un puissant inhibiteur de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, miconazole, troléandomycine et néfazodone). L'emploi d'ENABLEX chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de Child Pugh) n'est pas recommandé (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE Populations particulières et états pathologiques**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de départ recommandée d'ENABLEX (darifénacine) en comprimés à libération prolongée est de 7,5 mg, 1 fois par jour. Chez les patients traités à la dose de 7,5 mg par jour qui ont besoin d'un meilleur soulagement des symptômes, la dose peut être portée à 15 mg par jour 2 semaines à peine après le début du traitement, selon la réponse du patient.

Les comprimés à libération prolongée ENABLEX doivent être pris 1 fois par jour, avec ou sans aliments. Ils doivent être avalés entiers, sans être croqués, divisés ni broyés.

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec un centre antipoison. Aucun cas de surdosage n'a été consigné dans le cadre du programme de développement clinique d'ENABLEX (darifénacine), dans lequel des doses allant jusqu'à 60 mg par jour ont été administrées (soit 4 fois la dose quotidienne maximale recommandée). De plus, lors d'une étude ayant pour but d'évaluer l'interaction entre le kétoconazole et la darifénacine administrée à raison de 30 mg par jour, aucun effet indésirable grave n'a été signalé même si l'exposition plasmatique a dépassé de 2 fois l'exposition systémique observée après une dose de 60 mg. Les effets indésirables le plus souvent observés étaient conformes à ceux qui sont typiquement associés aux médicaments qui exercent une activité antagoniste sur le récepteur muscarinique M3.

Le surdosage d'agents antimuscariniques peut provoquer des effets antimuscariniques graves. On doit administrer un traitement symptomatique et utiliser des mesures de soutien au besoin, le but visé étant de faire disparaître les symptômes antimuscariniques sous étroite surveillance médicale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La darifénacine est un puissant antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques M₃ qui démontre, in vitro, une sélectivité de 9 à 59 fois plus grande pour le récepteur M₃ humain que pour les récepteurs M₁, M₂, M₄ et M₅ humains. Le récepteur M₃ est le principal sous-type qui module la contraction musculaire de la vessie.

La darifénacine exerce un effet cliniquement significatif sur le fonctionnement de la vessie.

Pharmacodynamie

Les métaboliseurs rapides sont ceux qui présentent une activité normale en CYP2D6. Chez les métaboliseurs rapides, la biodisponibilité orale moyenne de la darifénacine à l'état d'équilibre est estimée à 15 et 19 % avec les comprimés à libération prolongée dosés à 7,5 et à 15 mg, respectivement.

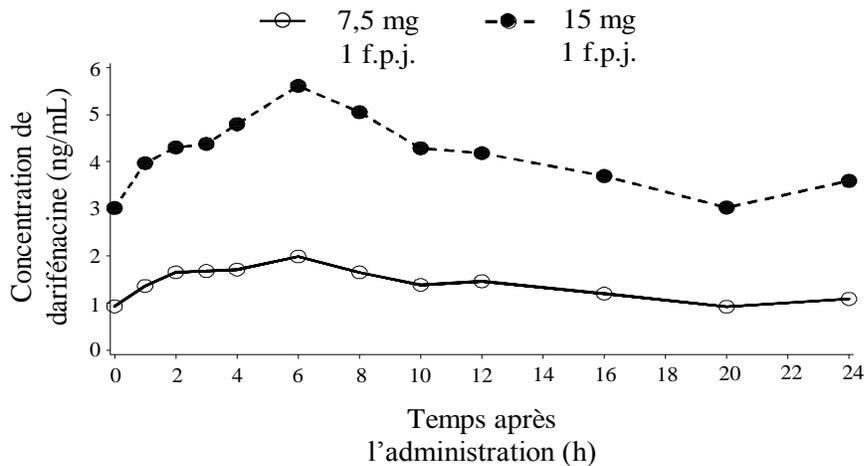
Trois études de cystométrie réalisées chez des patients présentant des contractions involontaires de la vessie ont montré, après le traitement par la darifénacine, une capacité vésicale accrue, démontrée par une augmentation du seuil du volume auquel sont déclenchées les contractions involontaires et par une diminution de la fréquence des contractions anarchiques du détrusor. Ces résultats concordent avec les observations cliniques ayant démontré que la darifénacine accroît la capacité vésicale, diminue l'impériosité mictionnelle, la fréquence des accès d'incontinence et le nombre des mictions.

Conformément à son profil de sélectivité pour le récepteur M₃, la darifénacine n'a démontré aucun effet sur la fréquence cardiaque, la variabilité de la fréquence cardiaque et la fonction cognitive lors de multiples études menées chez des volontaires sains ou des patients ambulatoires en bonne santé atteints d'hyperactivité vésicale. À l'instar de tous les autres agents antimuscariniques, la darifénacine a prolongé le transit colique à l'état postprandial seulement et réduit le débit salivaire de façon proportionnelle à la dose.

Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes approximativement 7 heures après l'administration des comprimés à libération prolongée, et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout du sixième jour d'administration. À l'état d'équilibre, les fluctuations pic-creux des concentrations de darifénacine sont faibles (**Figure 1**), ce qui fait que les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont maintenues du début à la fin de l'intervalle posologique. La demi-vie ($t_{1/2}$) estimée du comprimé à libération prolongée se situe entre 12,8 et 18,7 heures.

Figure 1 Profil des concentrations plasmatiques de darifénacine à l'état d'équilibre correspondant à la prise unique quotidienne de comprimés à libération prolongée



Absorption

Chez des volontaires en bonne santé, la darifénacine a été rapidement et complètement (> 98 %) absorbée après avoir été administrée par voie orale, mais la biodisponibilité orale est limitée par le métabolisme de premier passage (*voir Métabolisme*).

Distribution

La darifénacine est une molécule lipophile et basique qui se lie dans une proportion de 98 % aux protéines plasmatiques (principalement l'alpha 1-glycoprotéine acide). Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est estimé à 163 litres. D'après la concentration de médicament libre qui a été relevée dans le liquide céphalorachidien (LCR) et le plasma chez l'animal, la darifénacine se retrouve en concentration négligeable dans le LCR, ce qui suggère une faible pénétration de la barrière hématoencéphalique.

Biotransformation

Après son administration par voie orale, la darifénacine subit une importante biotransformation dans le foie, sous l'effet des isoenzymes CYP 2D6 et CYP 3A4 du cytochrome P450. Les voies métaboliques principales sont au nombre de trois: (i) monohydroxylation dans le noyau dihydrobenzofurane, (ii) ouverture du noyau dihydrobenzofurane et (iii) N-désalkylation de l'azote de la pyrrolidine.

Les produits initiaux qui résultent des mécanismes d'hydroxylation et de N-désalkylation sont les principaux métabolites circulants, mais aucun ne contribue significativement à l'effet clinique global de la darifénacine. L'un des dérivés hydroxylés est doté d'une certaine activité antimuscarinique à l'endroit des récepteurs M_3 , mais la contribution de ce métabolite à l'activité globale est négligeable.

Métabolisme variable: Certaines personnes (soit environ 7 % de la population de race blanche) sont privées de l'activité de la CYP 2D6. Chez ces métaboliseurs lents, la biotransformation de la

darifénacine s'effectuera principalement par l'intermédiaire de la CYP 3A4. À l'état d'équilibre, le rapport entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides quant à la C_{max} et à l'ASC s'est établi à 1,9 et à 1,7, respectivement, suivant l'administration de doses de 15 mg de darifénacine, 1 fois par jour.

Une analyse pharmacocinétique de population reposant sur des données de phase III a révélé que chez les métaboliseurs lents, l'exposition à l'état d'équilibre était en moyenne 55 % plus élevée que chez les métaboliseurs rapides. Toutefois, il existe un chevauchement considérable entre les degrés d'exposition observés chez les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides, et l'expérience clinique confirme qu'aucune adaptation particulière de la posologie n'est nécessaire chez les métaboliseurs lents.

Excrétion

Après l'administration à des volontaires sains d'une dose orale de solution de darifénacine marquée au ^{14}C , environ 60 % de la radioactivité a été récupérée dans les urines et 40 %, dans les fèces. Un faible pourcentage seulement de la dose excrétée (3 %) était de la darifénacine inchangée. La clairance estimée de la darifénacine est de 40 L/h (11,1 mL/s) chez les métaboliseurs rapides et de 32 L/h (8,9 mL/s) chez les métaboliseurs lents.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie: La pharmacocinétique de la darifénacine n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Gériatrie: Au cours d'une étude pharmacocinétique de population, on a observé une diminution, par décennie, de 23 % de la biodisponibilité de la darifénacine chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Toutefois, il y avait un chevauchement considérable entre les degrés d'exposition observés chez les patients jeunes et les patients âgés. Par ailleurs, lors des essais de base, aucune différence n'a été relevée entre les patients âgés de plus de 65 ans et le reste de la population en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité de la darifénacine.

Sexe: Une analyse pharmacocinétique de population reposant sur des données de patients a indiqué que l'exposition à la darifénacine à l'état d'équilibre était 28 % moins élevée chez l'homme que chez la femme. Lors des essais cliniques de base, on n'a pas noté de différence significative entre les profils d'innocuité et d'efficacité de la darifénacine chez l'homme et la femme.

Race: L'effet de la race sur le comportement pharmacocinétique de la darifénacine n'a pas été caractérisé.

Insuffisance hépatique: La dose quotidienne de darifénacine ne doit pas dépasser 7,5 mg chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (stade B de Child Pugh) (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Aucune adaptation particulière de la posologie n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (stade A de Child Pugh) (**voir RÉFÉRENCES, références 1, 2 et 5 pour le score de Child Pugh**).

La pharmacocinétique de la darifénacine a été étudiée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (stade A de Child Pugh) ou modérée (stade B de Child Pugh) ayant reçu 15 mg de darifénacine, 1 fois par jour, jusqu'à l'état d'équilibre. L'insuffisance hépatique légère n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la darifénacine. On a toutefois observé une modification de la liaison protéique de la darifénacine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée.

Après un ajustement de la dose tenant compte de la liaison aux protéines plasmatiques, l'exposition à la darifénacine non liée a été estimée 4,7 fois plus importante chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée que chez les sujets présentant une fonction hépatique normale.

L'emploi de la darifénacine n'a pas été étudié chez des sujets présentant une insuffisance hépatique grave (stade C de Child Pugh) et n'est donc pas recommandé chez ce type de patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Insuffisance rénale: Une étude réalisée auprès de sujets présentant des degrés variables de fonctionnement rénal [clairance de la créatinine se situant entre 10 et 136 mL/min (0,17 et 2,27 mL/s)] et ayant reçu de la darifénacine à raison de 15 mg, 1 fois par jour, jusqu'à l'état d'équilibre n'a pas démontré de lien entre la fonction rénale et la clairance de la darifénacine. On ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer si une réduction de la dose est nécessaire chez les patients qui présentent une atteinte rénale plus grave.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés à libération prolongée ENABLEX doivent être conservés entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ENABLEX est présenté sous forme de comprimé à libération prolongée à prendre 1 fois par jour par voie orale. Un comprimé contient 7,5 ou 15 mg de darifénacine sous forme de bromhydrate de darifénacine.

Comprimés à libération prolongée ENABLEX (darifénacine) dosés à 7,5 mg: couleur blanche, biconvexe en forme ronde, comprimés pelliculés gravés «DF» sur un côté et "7.5" de l'autre côté. Les ingrédients inactifs sont: phosphate dibasique de calcium anhydre, hypromellose, le dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, l'alcool polyvinylique, PEG 8000 et talc. HDPE pack bouteille de 100 comprimés. Plaquette alvéolée en PVC/PVDC avec pellicule d'aluminium de 7 comprimés.

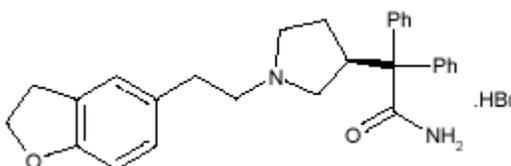
Comprimés à libération prolongée ENABLEX (darifénacine) dosés à 15 mg: couleur orange, biconvexe en forme ronde, comprimés pelliculés gravés «DF» sur un côté et "15" de l'autre côté. Les ingrédients inactifs sont: phosphate dibasique de calcium anhydre, hypromellose, le dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, l'alcool polyvinylique, PEG 8000 et talc. HDPE pack bouteille de 100 comprimés.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune:	bromhydrate de darifénacine
Nom chimique:	bromhydrate de 2-{(3S)-1-[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)éthyl]pyrrolidin-3-yl}-2,2-diphénylacétamide
Formule moléculaire:	$C_{28}H_{30}N_2O_2 \cdot HBr$
Masse moléculaire:	507,5
Formule développée:	



Propriétés physicochimiques

Description:	Le bromhydrate de darifénacine est une poudre cristalline de couleur blanche ou presque blanche.
pKa:	9.20 ± 0.01
Point de fusion:	237 °C
Solubilité:	Soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'eau et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'hexane.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités des essais

Neuf cent trente-neuf (939) patients ont pris part au programme d'essai clinique de phase III d'ENABLEX sur l'hyperactivité vésicale. Ces patients ont reçu, 1 fois par jour, les comprimés à libération prolongée ENABLEX dosés à 7,5 et à 15 mg pour une durée pouvant aller jusqu'à 12 semaines.

L'emploi des comprimés à libération prolongée ENABLEX dans le traitement de la vessie hyperactive a été évalué dans le cadre de 4 études multicentriques, contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines, qui ont été menées à double insu après répartition aléatoire. Le terme vessie hyperactive désigne un ensemble de symptômes urinaires comprenant l'urgence mictionnelle avec ou sans incontinence, généralement associée à une polyurie et à une nycturie, en l'absence d'infection démontrée ou d'autre pathologie manifeste.

La population à l'étude était composée de patients ayant une vessie hyperactive qui étaient capables de tenir un journal électronique et qui n'étaient pas atteints de maladie systémique cliniquement significative. La majorité des patients étaient de race blanche (95,6 %) et de sexe féminin (82,4 %). Ils étaient âgés en moyenne de 57,2 ans (plage de 18 à 89 ans); 31,4 % des patients avaient plus de 65 ans, et 8 % d'entre eux étaient âgés de 75 ans ou plus. Ces caractéristiques étaient bien équilibrées dans les différents groupes de traitement. Cinquante-sept pour cent (57 %) des patients n'avaient jamais reçu auparavant de traitement médicamenteux contre la vessie hyperactive, et la répartition aléatoire intentionnelle de sujets ayant déjà répondu à un traitement anticholinergique ou ayant déjà toléré un tel traitement a été évitée (Tableau 3).

Tableau 3 Résumé des données démographiques des essais cliniques menés chez des patients souffrant de vessie hyperactive

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (N = population traitée)	Âge moyen (tranche)	Sexe Hommes/Femmes n (%)
A137 1041	Essais sur l'innocuité et l'efficacité, réalisés à l'échelle internationale, à double insu, avec répartition aléatoire	7,5 et 15 mg, 1 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines	7,5 mg; N = 229 15 mg; N = 115 Placebo; N = 164	57,5 (19-88)	<u>7,5 mg</u> n = 35/194 (15 %/85 %) <u>15 mg</u> n = 15/100 (13 %/87 %) <u>Placebo</u> n = 26/138 (16 %/84 %)
A137 1002		7,5 et 15 mg, 1 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines	7,5 mg; N = 108 15 mg; N = 107 Placebo; N = 109	55 (21-88)	<u>7,5 mg</u> n = 14/94 (13 %/87 %) <u>15 mg</u> n = 15/92 (14 %/86 %) <u>Placebo</u> n = 19/90 (17 %/83 %)

A137 1001		15 mg, 1 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines	15 mg; N = 112 Toltérodine; N = 223 Placebo; N = 115	60 (21-89)	<u>15 mg</u> n = 23/89 (21 %/79 %) <u>Toltérodine</u> n = 37/186 (17 %/83 %) <u>Placebo</u> n = 12/1030 (10 %/90 %)
A137 1047		7,5 mg → 15 mg, 1 f.p.j., par voie orale, pendant 12 semaines	7,5 mg → 15 mg; N = 268 Placebo; N = 127	58,5 (22-89)	<u>15 mg</u> n = 41/227 (15 %/85 %) <u>Placebo</u> n = 21/106 (17 %/83 %)

Résultats d'étude

Le Tableau 4 expose les données relatives à l'efficacité issues de 2 études à dose fixe contrôlées par placebo, auxquelles ont pris part 832 patients. Ceux-ci ont reçu ENABLEX à raison de 7,5 et de 15 mg, 1 fois par jour, ou un placebo durant 12 semaines. Une diminution significative des symptômes d'incontinence urinaire d'urgence se rajoutant à celle déjà obtenue à l'aide du placebo et de l'effet d'entraînement des essais cliniques a été observée.

Tableau 4 Différence entre ENABLEX (7,5 mg, 15 mg) et le placebo sur le plan de la variation entre les valeurs de départ et celles de la 12^e semaine (études 1041 et 1002)

	Étude 1041			Étude 1002		
	ENABLEX 7,5 mg	ENABLEX 15 mg	Placebo	ENABLEX 7,5 mg	ENABLEX 15 mg	Placebo
N ^{bre} de patients admis	229	115	164	108	107	109
Accès d'incontinence par semaine						
Valeur médiane de départ	16,3	17,0	16,6	14,0	17,3	16,1
Variation médiane par rapport au départ (%)	-9,0 (-68 %)	-10,4 (-73 %)	-7,6 (-56 %)	-8,1 (-69 %)	-10,4 (-77 %)	-5,9 (-46 %)
Différence médiane par rapport au placebo (IC à 95 %)	-1,5* (-3,0,-0,4)	-2,1* (-3,5,-0,3)	-	-2,8* (-4,8 -0,8)	-4,3* (-6,7,-2,2)	-
Mictions par jour [émissions volontaires d'urine]						
Valeur médiane de départ	10,1	10,1	10,1	10,3	11,0	10,1
Variation médiane par rapport au départ (%)	-1,6 (-16 %)	-1,7 (-15 %)	-0,8 (-8 %)	-1,7 (-17 %)	-1,9 (-18 %)	-1,1 (-10 %)
Différence médiane par rapport au placebo (IC à 95 %)	-0,8* (-1,2,-0,4)	-0,9* (-1,4,-0,4)	-	-0,5 (-1,1, 0,0)	-0,7* (-1,4,-0,1)	-

Accès d'urgence mictionnelle par jour						
Valeur médiane de départ	7,7	8,0	8,3	8,5	8,6	8,1
Variation médiane par rapport au départ (%)	-2,0 (-29 %)	-2,0 (-29 %)	-0,9 (-13 %)	-1,8 (-29 %)	-2,3 (-27 %)	-1,2 (-16 %)
Différence médiane par rapport au placebo (IC à 95 %)	-0,9* (-1,5,-0,4)	-0,9* (-1,5,-0,3)	-	-0,5 (-1,3,0,3)	-1,1* (-1,9,-0,2)	-
Volume d'urine évacuée par miction (mL)						
Valeur médiane de départ	160,2	151,8	162,4	161,7	157,3	162,2
Variation médiane par rapport au départ (%)	14,9 (9 %)	30,9 (20 %)	7,6 (5 %)	16,8 (10 %)	23,6 (16 %)	7,1 (4 %)
Différence médiane par rapport au placebo (IC à 95 %)	9,1* (0,4,17,8)	20,7* (9,6,32,6)	-	9,2 (-1,1,18,9)	16,6* (6,8,26,7)	-

* Signale une différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,05$, test de la somme des rangs de Wilcoxon)

Comme on peut le voir aux Figures 2 et 3, une amélioration statistiquement significative du nombre d'accès d'incontinence par semaine a été observée au cours des 2 premières semaines chez les patients ayant reçu ENABLEX à 7,5 et 15 mg, 1 fois par jour, en comparaison du placebo. Ces effets se sont maintenus tout au long de la période de traitement de 12 semaines.

Figure 2 Variation médiane par rapport au départ après 2, 6 et 12 semaines en ce qui a trait au nombre d'accès d'incontinence par semaine (étude 1002)

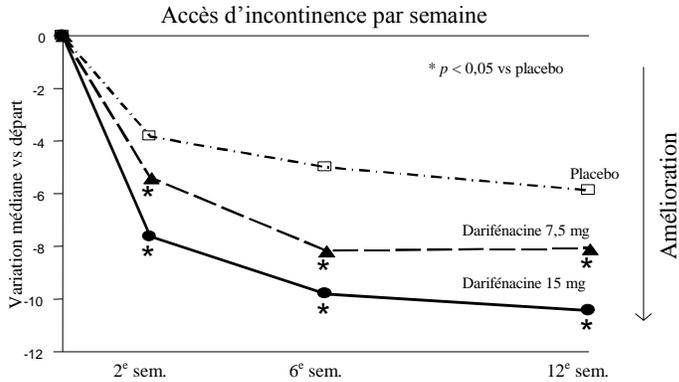
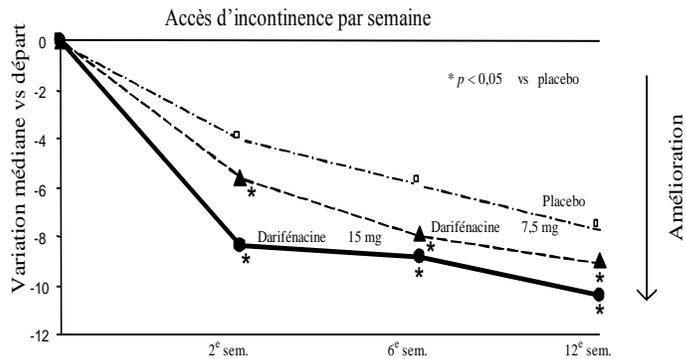


Figure 3 Variation médiane par rapport au départ après 2, 6 et 12 semaines en ce qui a trait au nombre d'accès d'incontinence par semaine (étude 1041)



Lors d'une analyse des données regroupées (études 1001, 1002 et 1041), des améliorations significatives par rapport au départ ont également été notées au pour les principaux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité, y compris le nombre de mictions par jour, le nombre et l'intensité des accès d'urgence, le volume moyen d'urine évacuée par miction et le nombre d'accès d'incontinence ayant nécessité un changement de vêtement ou de protection. L'étude 1002 a fait état d'une diminution significative des réveils nocturnes attribuables à l'hyperactivité vésicale.

ENABLEX a démontré une efficacité soutenue durant une période pouvant aller jusqu'à 1 an. Lors d'une étude clinique de 12 mois réalisée en mode ouvert durant laquelle les sujets ont reçu ENABLEX aux doses de 7,5 et de 15 mg, une amélioration soutenue par rapport au départ a été observée en ce qui a trait au nombre d'accès d'incontinence par semaine et à d'autres importants paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité, y compris la fréquence et le nombre des accès d'incontinence, le nombre de mictions et le volume moyen d'urine évacuée par miction. Durant l'étude de longue durée, le profil d'effets indésirables s'est révélé conforme à celui qui avait été observé lors des études à dose fixe de phase III, et aucun effet indésirable n'étant pas fréquent auparavant n'est devenu fréquent au terme du traitement de longue durée. Par ailleurs, aucun nouvel effet indésirable préoccupant n'a été décelé.

Électrophysiologie

L'effet sur l'intervalle QT/QTc d'un traitement comportant l'administration d'ENABLEX à raison de 15 et de 75 mg durant 6 jours a été évalué dans le cadre d'une étude à doses multiples menée à double insu après répartition aléatoire, avec groupe placebo et groupe parallèle de traitement actif (moxifloxacine à 400 mg). Ont pris part à cette étude 179 adultes en bonne santé (44 % d'hommes et 56 % de femmes) âgés de 18 à 65 ans. Parmi les sujets, 18 % étaient des métaboliseurs lents et 82 %, des métaboliseurs rapides. On a mesuré l'intervalle QT au cours d'une période de 24 heures avant la prise du médicament et à l'état d'équilibre. La dose de 75 mg d'ENABLEX a été choisie, car elle entraîne une exposition semblable à celle qu'on observe chez les métaboliseurs lents de la CYP2D6 ayant reçu la plus forte dose recommandée (15 mg) de darifénacine en présence d'un puissant inhibiteur de la CYP3A4. Aux doses étudiées, le traitement par ENABLEX n'a, à aucun moment, entraîné à l'état d'équilibre la prolongation de l'intervalle QT/QTc, tandis que le traitement par la moxifloxacine s'est soldé par une

augmentation moyenne d'environ 7,0 ms de la valeur QTcF de départ, en comparaison du placebo. Durant cette étude, la darifénacine administrée à raison de 15 et de 75 mg a entraîné une variation moyenne de la fréquence cardiaque de 3,1 et de 1,3 bpm, respectivement, par comparaison au placebo. Cependant, durant les essais cliniques de phase II/III, la variation de la fréquence cardiaque médiane à la suite du traitement par ENABLEX ne différait pas de celle qu'on a observée avec le placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a administré par gavage une dose unique de bromhydrate de darifénacine à des souris CD-1 ainsi qu'à des rats Sprague-Dawley. Chez la souris, des doses orales de 100 et de 200 mg/kg ont entraîné la mort (chez 1/10 et 3/4 des animaux, respectivement). Chez le rat, aucun animal n'est mort après avoir reçu la dose de 100 mg/kg, mais 2 animaux sur 4 sont morts après avoir reçu la dose de 200 mg/kg. Chez les 2 espèces, des signes cliniques semblables ont été observés à tous les paliers de doses. Il s'agissait de la mydriase, de la fermeture partielle des yeux, de dépression, de dyspnée et de tremblements. Après l'administration d'une dose de 200 mg/kg, des convulsions ont précédé la mort chez la souris, et une ataxie a été observée chez le rat. De façon générale, les signes cliniques observés durant ces études ont persisté durant moins de 24 heures tant chez la souris que chez le rat, exception faite de la mydriase qui a persisté entre 24 et 48 heures. Aucune lésion macroscopique n'a été relevée à l'autopsie. L'administration d'une dose de 500 mg/kg a entraîné une hypoactivité, des tremblements, des convulsions cloniques et une mort rapide chez toutes les souris mâles (3) et femelles (3). L'administration d'une dose de 250 mg/kg a provoqué des convulsions cloniques suivies de la mort chez 1 animal sur 3. Cette dose a également entraîné de l'hypoactivité, des tremblements, des convulsions, de l'ataxie, de la ptose et de la prostration chez certains animaux.

Une dose unique de 50 mg/kg de bromhydrate de darifénacine a été administrée par voie intrapéritonéale à des souris CD-1 ainsi qu'à des rats Sprague-Dawley (5 animaux de chaque sexe). Quatre autres souris, soit 2 mâles et 2 femelles, ont reçu une dose unique de 100 mg/kg. Chez la souris, aucun animal n'est mort après avoir reçu la dose de 50 mg/kg, tandis que la dose de 100 mg/kg s'est révélée mortelle chez 3 des 4 animaux. Chez le rat, la dose de 50 mg/kg a entraîné la mort de 1 animal sur 10. Chez les 2 espèces, des signes cliniques semblables ont été observés; il s'agissait de la mydriase, de la fermeture partielle des yeux, de dépression, de dyspnée et de tremblements.

Toxicité chronique et sub-chronique

Rats: On a administré par gavage à des rats Sprague-Dawley du bromhydrate de darifénacine à des doses quotidiennes de 3, 10 et 50 mg/kg durant 1 mois (de 29 à 39 jours consécutifs) et à des doses quotidiennes de 3, 10 et 30 mg/kg durant 6 mois. Les concentrations plasmatiques de darifénacine étaient décelables aux doses moyennes à élevées et ne différaient pas substantiellement en fonction du sexe. Au cours des études de 1 mois et 6 mois menées par voie orale chez le rat, le traitement a produit des concentrations plasmatiques de médicament qui

étaient liées à la dose et qui étaient semblables chez le mâle et la femelle. Une mydriase et une chromodacryorrhée ont été observées aux doses de 3 mg/kg et plus, cette dernière manifestation étant associée à une hypersécrétion/rétention du contenu de la glande de Harder à partir de la dose de 10 mg/kg. De légères diminutions du gain de poids corporel se sont produites aux doses de 30 mg/kg et plus. L'augmentation de poids du foie, en l'absence d'observations histopathologiques, a été considérée comme une réponse adaptative. Durant l'étude de 6 mois, 1 mâle sur 20 et 4 femelles sur 20 sont morts à la dose de 30 mg/kg sans toutefois présenter de signes cliniques. L'examen pathologique a révélé la présence d'aliments compactés dans l'œsophage de certains animaux. Par ailleurs, une prolifération bactérienne a été observée dans l'estomac non glandulaire de plusieurs animaux ayant reçu de fortes doses, laquelle était probablement secondaire aux effets anticholinergiques connus du composé, c'est-à-dire à ses effets antimuscariniques sur la vidange gastrique, la sécrétion d'acide gastrique, la motilité gastro-intestinale et/ou l'assèchement des muqueuses.

Chiens: On a administré par gavage à des chiens du bromhydrate de darifénacine à des doses quotidiennes de 1, 4 et 16 mg/kg durant 36 jours consécutifs et de 1, 3 ou 10 mg/kg durant 6 mois, ainsi qu'en gélules à des doses de 1, 3 et 6 mg/kg par jour durant 12 mois. Au cours des études de 1 mois et 6 mois menées par voie orale, des chiens ont été exposés à des concentrations plasmatiques de darifénacine qui augmentaient avec la dose et qui étaient semblables chez le mâle et la femelle. De légers signes cliniques sont apparus aux doses de 1 mg/kg et plus (sécheresse buccale, mydriase, rougeur conjonctivale, régurgitation et vomissements), aux doses de 3 mg/kg et plus (inhibition du réflexe pupillaire) et de 16 mg/kg et plus (trouble de la déglutition, absence passagère de fèces). Une augmentation du poids relatif du foie a été notée aux doses de 1 mg/kg et plus. Durant l'étude de 6 mois, une kératite s'est manifestée à la dose de 10 mg/kg, accompagnée d'un écoulement mucopurulent. L'administration durant 6 mois de doses de 3 et de 10 mg/kg a provoqué divers changements attribuables aux effets non sélectifs des récepteurs muscariniques déclenchés par des doses suprathérapeutiques. À la dose de 1 mg/kg, seules quelques observations mineures liées aux propriétés pharmacologiques connues du composé ont été faites. Par ailleurs, durant l'étude de 6 mois, un mâle ayant reçu de fortes doses est mort d'une pneumonie d'inhalation provoquée par l'aspiration accidentelle de vomissures; il présentait une entérite grave et un syndrome urémique prérenal concomitants. Durant l'étude de 12 mois, les observations faites étaient semblables à celles qui ont été mentionnées plus tôt, avec en plus une augmentation de la fréquence cardiaque à la dose de 6 mg/kg. Durant cette étude, les altérations de la cornée (néovascularisation et opacités, entre autres) sont apparues aux doses élevées seulement, sauf dans le cas d'un animal ayant reçu une dose intermédiaire.

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité sur la darifénacine ont été réalisées chez la souris et le rat. Aucune indication de carcinogénicité liée au médicament n'a été relevée lors d'une étude de 24 mois au cours de laquelle des souris ont reçu des doses alimentaires pouvant aller jusqu'à 100 mg/kg par jour de darifénacine, produisant environ 32 fois l'ASC₀₋₂₄ estimée de la fraction libre mesurée chez l'être humain après une dose de 15 mg, soit la dose maximale recommandée chez l'humain (ASC à la DMRH), ni lors d'une étude de 24 mois réalisée chez le rat à des doses pouvant aller jusqu'à 15 mg/kg par jour, soit environ 12 fois l'ASC à la DMRH chez les rats femelles et environ 8 fois l'ASC à la DMRH chez les rats mâles. Chez le rat, la fréquence des adénomes

corticosurréaliens était plus élevée chez les femelles traitées par la dose de 15 mg/kg que chez les animaux du groupe témoin. Cette fréquence se situe dans la plage établie par la base de données RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal) pour les adénomes surréaliens chez les animaux témoins. Étant donné que cette manifestation n'était pas accompagnée d'une tendance semblable pour l'hyperplasie corticosurréaliennne et/ou les carcinomes corticosurréaliens, cette variation n'a pas été considérée comme étant liée au traitement. Dans l'ensemble, rien n'indique que la darifénacine possède un potentiel carcinogène chez l'être humain.

Mutagénicité

On a réalisé des épreuves visant à déterminer la capacité du bromhydrate de darifénacine de produire des mutations reverses. Aucun signe d'activité mutagène n'a été décelé dans 4 souches de *Salmonella typhimurium* et dans 2 souches d'*Escherichia coli*. Le tartrate de darifénacine n'a pas démontré de pouvoir mutagène lors des épreuves de mutation bactérienne (test d'Ames) mettant en cause 4 souches de *Salmonella typhimurium*. Le bromhydrate de darifénacine n'a démontré aucun effet mutagène lors d'un essai de mutation génique sur des cellules de mammifères, et aucune aberration chromosomique n'a été décelée lors d'un essai sur lymphocytes humains cultivés, stimulés par des mitogènes, au stade métaphasique. Ensemble, ces études démontrent que la darifénacine ne provoque pas, in vitro, de mutation génique dans les cellules microbiennes ni dans les cellules de mammifères et qu'elle ne produit pas d'aberration chromosomique, et qu'elle n'entraîne pas, in vivo, d'aberration chromosomique.

Reproduction et tératologie

On n'a pas relevé d'effet sur la fécondité de rats mâles et femelles ayant reçu, par voie orale, des doses de darifénacine pouvant aller jusqu'à 50 mg/kg par jour. Les degrés d'exposition utilisés durant cette étude correspondaient à environ 78 fois l'ASC obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'être humain. Le bromhydrate de darifénacine ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin à des doses quotidiennes allant jusqu'à 50 et 30 mg/kg, respectivement. Chez le rat, on a observé un retard dans l'ossification des vertèbres sacrées et caudales à la dose de 50 mg/kg, effet n'ayant pas été relevé aux doses moins élevées de 3 et de 10 mg/kg. À 50 mg/kg, l'exposition correspond à environ 59 fois l'ASC chez l'être humain. Dans le cadre d'études périnatales et postnatales menées chez le rat, une dystocie, une augmentation de la mortalité fœtale intra-utérine et des effets toxiques sur le développement postnatal (faible poids corporel des ratons et retard dans l'atteinte des repères d'évaluation du développement) ont été observés à des degrés d'exposition générale allant jusqu'à 11 fois l'ASC₀₋₂₄ de la concentration plasmatique libre à la DMRH.

Chez le lapin, une augmentation des pertes post-implantation a été associée à la dose de 30 mg/kg de darifénacine, mais non aux doses moins élevées de 3 et de 10 mg/kg. L'exposition au médicament non lié à la dose de 30 mg/kg administrée durant cette étude correspond à environ 28 fois l'ASC que l'on obtient avec la dose maximale recommandée chez l'être humain.

RÉFÉRENCES

1. Chapple C, Steers W, Norton P, Millard R, Kralidis G, Glavind K, Abrams P. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int* 2005 May;95(7):993-1001.
2. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Dans: *The liver and portal hypertension*. Édité par CG Child. Philadelphie: Saunders 1964:50-64.
3. Child-Pugh Score. From Wikipedia, the free encyclopedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Child-Pugh_score. Consulté en août 2005.
4. Evans DF, Benson MJ, Williams S, et al. Specific muscarinic M3 receptor blockade selectively inhibits post-prandial contractile frequency in the human small bowel. *Gastroenterology* 1993;104(4 Part 2):A504.
5. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):420-9.
6. Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ, Lheritier K. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M-3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. *International Urogynecology Journal* 2006;17(3):239-247.
7. Jaup BH, Abrahamsson H, Stockbruegger RW, et al. Effect of selective and non-selective antimuscarinics on rectosigmoid motility and gastrointestinal transit. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(9):1101-9.
8. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:648-52.
9. Serra DB, Affrime MB, Bedigian MP, Greig G, Milosavljev S, Skerjanec A, Wang Y. QT and QTc interval with standard and suprathreshold doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *J Clin Pharmacol* 2005 Sep;45(9):1038-47.
10. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int* 2005 Mar;95(4):580-6.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ENABLEX®

(darifénacine comprimés à libération prolongée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'ENABLEX pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ENABLEX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

ENABLEX est utilisé dans le traitement des symptômes de la vessie hyperactive chez les adultes, une affection caractérisée par le besoin urgent d'aller à la toilette, la nécessité d'aller souvent à la toilette et/ou les fuites d'urine accidentelles. Avant d'entreprendre ce traitement, votre médecin doit exclure les autres états pouvant être à l'origine de ces symptômes, par exemple une infection des voies urinaires, une grossesse et diverses causes touchant les voies urinaires.

Les effets de ce médicament:

ENABLEX fait partie d'une classe de médicaments appelés *agents antimuscariniques*, qui permettent de réduire les contractions anormales de la vessie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Ne prenez pas ENABLEX:

- si vous présentez ou avez déjà présenté une réaction allergique lors de l'emploi de la darifénacine ou de tout autre ingrédient contenu dans ENABLEX;
- si vous avez de la difficulté à uriner (rétention urinaire);
- si vous présentez un retard ou un ralentissement de l'évacuation de l'estomac (rétention gastrique);
- si vous avez une pression oculaire élevée accompagnée d'une perte graduelle de la vision (glaucome à angle fermé).

L'ingrédient médicinal:

La substance active contenue dans les comprimés à libération prolongée ENABLEX dosés à 7,5 et à 15 mg est le bromhydrate de darifénacine.

Les ingrédients non médicinaux importants:

Les comprimés à 7,5 mg contiennent également les ingrédients inactifs suivants: phosphate dibasique de calcium anhydre, hypromellose, le dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, l'alcool polyvinylique, PEG 8000 et talc.

Les comprimés à 15 mg contiennent également les ingrédients inactifs suivants: phosphate dibasique de calcium, hypromellose, le dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, l'alcool polyvinylique, PEG 8000 et talc.

La présentation:

ENABLEX est offert en comprimés à libération prolongée dosés à 7,5 mg ou à 15 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate de darifénacine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ENABLEX:

- si vous avez de la difficulté à uriner ou si vous produisez un faible jet d'urine;
- si vous souffrez de constipation grave;
- si vous présentez un trouble obstructif de la digestion (blocage de l'estomac ou de l'intestin);
- si vous avez une pression oculaire élevée accompagnée d'une perte graduelle de la vision (glaucome à angle fermé);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez une maladie du cœur;
- si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir;
- si vous allaitez;
- Aucune étude n'a porté sur les effets d'ENABLEX sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. La prise d'antimuscariniques, comme ENABLEX, peut cependant provoquer des étourdissements ou une vision brouillée. Les patients qui éprouvent de tels effets doivent donc éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou si vous avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits à base d'herbes médicinales ou des médicaments en vente libre, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Certains médicaments peuvent interagir avec ENABLEX, notamment certains antibiotiques (comme la clarithromycine), certains antifongiques (comme le kétoconazole, l'itraconazole et le miconazole), certains antiviraux (comme le ritonavir), certains antipsychotiques (comme la thioridazine), certains antidépresseurs (comme l'imipramine et la néfazodone), certains médicaments utilisés pour traiter des problèmes cardiaques (comme la flécaïnide et la digoxine), certains médicaments utilisés pour réduire la quantité d'acide produit par l'estomac (comme la cimétidine) et d'autres agents antimuscariniques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin à la lettre. Ne dépassez pas la posologie recommandée. Informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous avez des doutes.

Posologie habituelle chez l'adulte:

ENABLEX est un médicament destiné aux adultes.

Pour tous les patients, la dose de départ recommandée est de 7,5 mg, 1 fois par jour. Après 2 semaines, votre médecin pourra l'augmenter jusqu'à 15 mg, au besoin. On pourrait vous prescrire uniquement la dose la plus faible si vous avez des troubles du foie.

À quel moment et de quelle façon prendre ENABLEX:

Les comprimés ENABLEX doivent être pris 1 fois par jour, à environ la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de l'eau, sans être croqués, divisés ni broyés, et peuvent être pris avec ou sans aliments.

Surdose:

Si vous prenez un plus grand nombre de comprimés que celui qui vous a été prescrit, ou si quelqu'un d'autre prend vos comprimés par erreur, rendez-vous immédiatement chez votre médecin ou à l'hôpital pour une consultation. Vous pourriez devoir recevoir des soins médicaux. Montrez au médecin votre boîte de comprimés.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez de prendre une dose d'ENABLEX, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Si vous vous en rendez compte au moment où il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ENABLEX peut provoquer des effets secondaires. Les effets secondaires dus à ENABLEX sont habituellement légers et temporaires.

ENABLEX peut causer les effets suivants:

Les effets secondaires suivants sont très fréquents (éprouvés par plus de 1 patient sur 10): sécheresse de la bouche; constipation.

Les effets secondaires suivants sont fréquents (éprouvés par 1 à 10 patients sur 100): maux de tête; douleur abdominale; dérangements d'estomac après les repas; nausées; sécheresse des yeux et du nez.

Les effets secondaires suivants sont peu fréquents (éprouvés par 1 à 10 patients sur 1000): faiblesse; blessure accidentelle; enflure du visage; tension artérielle élevée; diarrhée; flatulences; inflammation de la muqueuse de la bouche; augmentation du nombre d'enzymes du foie; enflure des mains, des chevilles ou des pieds; enflure généralisée; étourdissements; insomnie; somnolence; pensées anormales; écoulement ou congestion nasale (rhinite); augmentation de la toux; essoufflement; sécheresse de la peau; démangeaisons; éruptions cutanées; transpiration; troubles visuels; modification du goût; trouble ou infection urinaire; impuissance; pertes et démangeaisons vaginales; douleur de la vessie; difficulté à uriner ou douleur en urinant.

Si un de ces effets vous incommode gravement, dites-le à votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ENABLEX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Rétention urinaire aiguë (incapacité soudaine d'uriner): douleur de la vessie, douleur abdominale			✓
	Réactions allergiques graves, y compris l'enflure principalement du visage et de la gorge, éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements			✓
	Enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge (signes d'un œdème de Quincke)			✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez ce produit entre 15 et 30 °C.
- N'utilisez pas ce produit après la date de péremption indiquée sur la boîte.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse:
<http://www.searchlightpharma.ca>

Ce dépliant a été préparé par:
Searchlight Pharma Inc.
1600 rue Notre-Dame Ouets, suite 312
Montréal, QC H3J 1M1

Dernière révision: 4 février 2019