

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

Pr **SANDOZ® FESOTERODINE FUMARATE**

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

Anticholinergique – Antispasmodique

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :
25 octobre 2021
Date de révision :
26 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281797

Page 1 de 42

Sandoz Fesoterodine Fumarate (fumarate de fésotérodine)

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable

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 DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 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 | 8 |
| 7.1 Populations particulières..... | 11 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 11 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent..... | 11 |
| 7.1.3 Enfants | 11 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 11 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 11 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 11 |
| 8.2 Effets indésirables observées au cours des études cliniques..... | 12 |
| 8.2.1 Effets indésirables observées au cours des étude cliniques – enfants..... | 14 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ... | 15 |
| 8.3.1 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants | 15 |
| 8.4 | Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives | 15 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation | 15 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| 9.1 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 16 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement | 16 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 16 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 18 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 18 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 19 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 19 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 19 |
| 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 | 31 |
| 14.4 | Immunogénicité | 33 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 33 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 33 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 35 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | | 36 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Fesoterodine Fumarate (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 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la fésotérodine 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 Enfants; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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 Personnes âgées; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 de Sandoz Fesoterodine Fumarate (fumarate de 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

Veillez consulter les sections [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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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)

Veillez consulter les sections suivantes : [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 approuvé une indication chez les enfants. Veuillez consulter les sections suivantes : [1, INDICATIONS, 1.1, Enfants](#); [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3, Enfants](#); [10, PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#).

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Sandoz Fesoterodine Fumarate 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. Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 de Sandoz Fesoterodine Fumarate, 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, communiquez avec le centre antipoison de votre 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 médicamenteux |
|-----------------------|--|---|
| Orale | Comprimés à libération prolongée dosés à 4 et à 8 mg | Acide fumarique, cellulose microcristalline, dibéhénate de glycérol, hypromellose (méthocel K4M et K100M premium CR), hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, pullulane, talc,. En outre, l'enrobage par film renferme les ingrédients non médicinaux suivants: Alcool polyvinylique partie hydrolysé, bleu FD&C # 2 / carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, lécithine (soya) , macrogol / PEG, talc. |

Description

Sandoz Fesoterodine Fumarate (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) est offert en

- comprimés dosés à 4 mg (comprimés pelliculés bleu clair, ovales, biconvexes, gravés I11 sur un côté et plains de l'autre..)
- comprimés dosés à 8 mg (comprimés pelliculés bleus, ovales, biconvexes, gravés I17 sur un côté et plains de l'autre.),

Sandoz Fesoterodine Fumarate (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) lesquels sont disponibles :

- en flacons de 30 et 100 comprimés; ou

- en plaquette alvéolée de 10 comprimés (boîte de 30 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogenèse et mutagenèse

Veillez consulter la section [16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

Appareil Cardiovasculaire

Comme tous les autres antimuscariniques, la fésotérodine est associée à une accélération de la fréquence cardiaque, laquelle est corrélée à une augmentation de la dose 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 la fésotérodine est 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate peut affecter ses capacités. Veillez 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée), 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 : Sandoz Fesoterodine Fumarate, 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

Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate

avec prudence aux patients souffrant de myasthénie grave.

Sandoz Fesoterodine Fumarate est associé 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate. 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, Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la fésotérodine 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 – enfants; et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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, Personnes âgées](#)).

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 peuvent 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 de comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée a 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 la fésotérodine. De ce nombre, 782 et 785 ont reçu la fésotérodine 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 la fésotérodine pendant plus de 10 semaines.

Les deux études de phase III d'une durée de 12 semaines sur l'efficacité et l'innocuité de la fésotérodine, de même que les études ouvertes de prolongation qui ont suivi ont réuni au total 1964 patients. Parmi eux, 554 ont reçu la fésotérodine 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 la fésotérodine à la dose de 4 mg et de 2,9 % chez ceux qui ont reçu la fésotérodine 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 la fésotérodine 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 la fésotérodine. 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, la fésotérodine à 4 mg/jour et la fésotérodine 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 la fésotérodine à 4 mg/jour et 6 % des patients sous la fésotérodine à 8 mg/jour.

Le tableau 2 énumère les manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par la fésotérodine (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 | Placebo N=554 % | Fésotérodine 4 mg/jour N=554 % | Fésotérodine 8 mg/jour N=566 % |
|---|-----------------------|---|---|
| Troubles digestifs | | | |
| Sécheresse buccale | 7,0 | 18,8 | 34,6 |
| Constipation | 2,0 | 4,2 | 6,0 |
| Dyspepsie | 0,5 | 1,6 | 2,3 |
| Nausées | 1,3 | 0,7 | 1,9 |
| Douleur épigastrique | 0,5 | 1,1 | 0,5 |
| Infections | | | |
| Infection des voies urinaires | 3,1 | 3,2 | 4,2 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 2,2 | 2,5 | 1,8 |
| Troubles oculaires | | | |
| Sécheresse oculaire | 0 | 1,4 | 3,7 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | |
| Dysurie | 0,7 | 1,3 | 1,6 |
| Rétention urinaire | 0,2 | 1,1 | 1,4 |
| Troubles respiratoires | | | |
| Toux | 0,5 | 1,6 | 0,9 |
| Sécheresse de la gorge | 0,4 | 0,9 | 2,3 |
| Troubles généraux | | | |
| OEdème périphérique | 0,7 | 0,7 | 1,2 |
| Troubles de l'appareil locomoteur | | | |
| Dorsalgie | 0,4 | 2,0 | 0,9 |
| Troubles psychiatriques | | | |
| Insomnie | 0,5 | 1,3 | 0,4 |
| Épreuves de laboratoire | | | |
| Augmentation du taux d'ALAT | 0,9 | 0,5 | 1,2 |
| Augmentation du taux de GGT | 0,4 | 0,4 | 1,2 |
| Troubles cutanés | | | |
| Éruption cutanée | 0,5 | 0,7 | 1,1 |

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

Des patients ont également reçu la fésotérodine 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 la fésotérodine 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 la fésotérodine 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 fésotérodine 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 la fésotérodine 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 la fésotérodine 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.

La fésotérodine a été associée 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 [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 1567 patients qui ont reçu la fésotérodine 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 – enfants

Enfants (< 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

fésotérodine 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 – enfants

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, Enfants](#).

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 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

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée et d'autres médicaments dotés de propriétés anticholinergiques peut entraîner une augmentation des effets indésirables et/ou de l'effet thérapeutique. La fésotérodine est 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 la fésotérodine. 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 %). La 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 2 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Dénomination commune | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---|--------------------|---|---|
| Kétoconazole (inhibiteurs puissants de la CYP3A4) | EC | <p>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 fésotérodine chez des métaboliseurs rapides qui avaient reçu 8 mg de la fésotérodine par voie orale.</p> <p>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.</p> | 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. |
| 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. | |

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Dénomination commune | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|---------------------------------------|--------------------|---|---|
| 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. |
| 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 Toviaz (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.

La fésotérodine a été associée 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 la fésotérodine 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 fésotérodine chez des métaboliseurs rapides (MR) et des métaboliseurs lents (ML) pour la CYP2D6 à jeun

| Paramètre | fésotérodine à 4 mg | | fésotérodine à 8 mg | |
|--------------------------|---------------------|------------|---------------------|------------|
| | 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%] |

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 fésotérodine chez des métaboliseurs rapides (MR) et des métaboliseurs lents (ML) pour la CYP2D6 à jeun

| Paramètre | fésotérodine à 4 mg | | fésotérodine à 8 mg | |
|-----------------------------------|---------------------|------------|---------------------|------------|
| | MR (n=16) | ML (n=8) | MR (n=16) | ML (n=8) |
| AUC _{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

Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 de la fésotérodine 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 la 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

- **Enfants** : 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, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#)).
- **Personnes âgées** : 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 $3,8 \pm 1,7$ ng/mL, respectivement. Dans la même étude, ces deux paramètres mesurés chez 12 femmes âgées (moyenne de 68 ans) étaient de $56,0 \pm 28,8$ h*ng/mL et de $4,6 \pm 2,3$ 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 (\pm écart type) du métabolite actif étaient de $73,0 \pm 27,8$ h*ng/mL et $6,1 \pm 2,7$ ng/mL, respectivement, chez les sujets de race blanche, et de $65,8 \pm 23,2$ h*ng/mL et $5,5 \pm 1,9$ 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 Toviaz 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 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 Sandoz Fesoterodine fumarate

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)

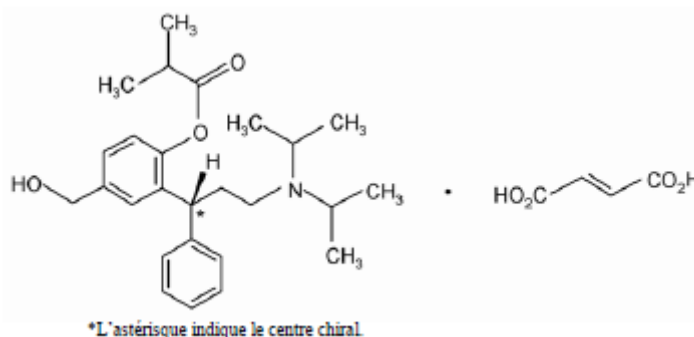
Nom CAS : 2-Méthyl propanoate de 2-[(1R)-3-[bis(1-méthyléthyl)amino]-1-phénylpropyl]-4-(hydroxyméthyl)phényle, sel (1:1) de l'acide (2E)-2-butènedioïque

Numéro CAS : 286930-03-8

Formule moléculaire : C₃₀H₄₁NO₇

Masse moléculaire : 527,66 daltons (sel); 411,59 daltons (base)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

- Aspect physique : Le fumarate de fésotérodine est une poudre blanche à blanc cassé.
- Point de fusion : Généralement 105 °C.
- pKa : Fésotérodine : pKa = 10,31 ± 0,01 à une température de 23,4 °C. Acide fumarique dibasique : pKa,1 = 2,94; pKa,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 :

| <u>Solvants</u> | <u>Fumarate de fésotérodine [mg/mL]</u> | <u>Solubilité</u> |
|-----------------|---|------------------------|
| 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° 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 | 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 |

| | | | | | | |
|-------------------------|--|---|-------------------------------|-------------------|------------------|--|
| | actifs et témoins | | | | | |
| 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 <i>p</i> 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 <i>p</i> 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 = |
| Au départ | 150 | 160 | 154 | 154 | 159 | 152 | 156 |
| Variation par rapport au départ | 10 | 27 | 33 | 24 | 8 | 17 | 33 |
| Valeur <i>p</i> vs placebo | - | < 0,001 | < 0,001 | 0,002 | - | 0,150 | < |

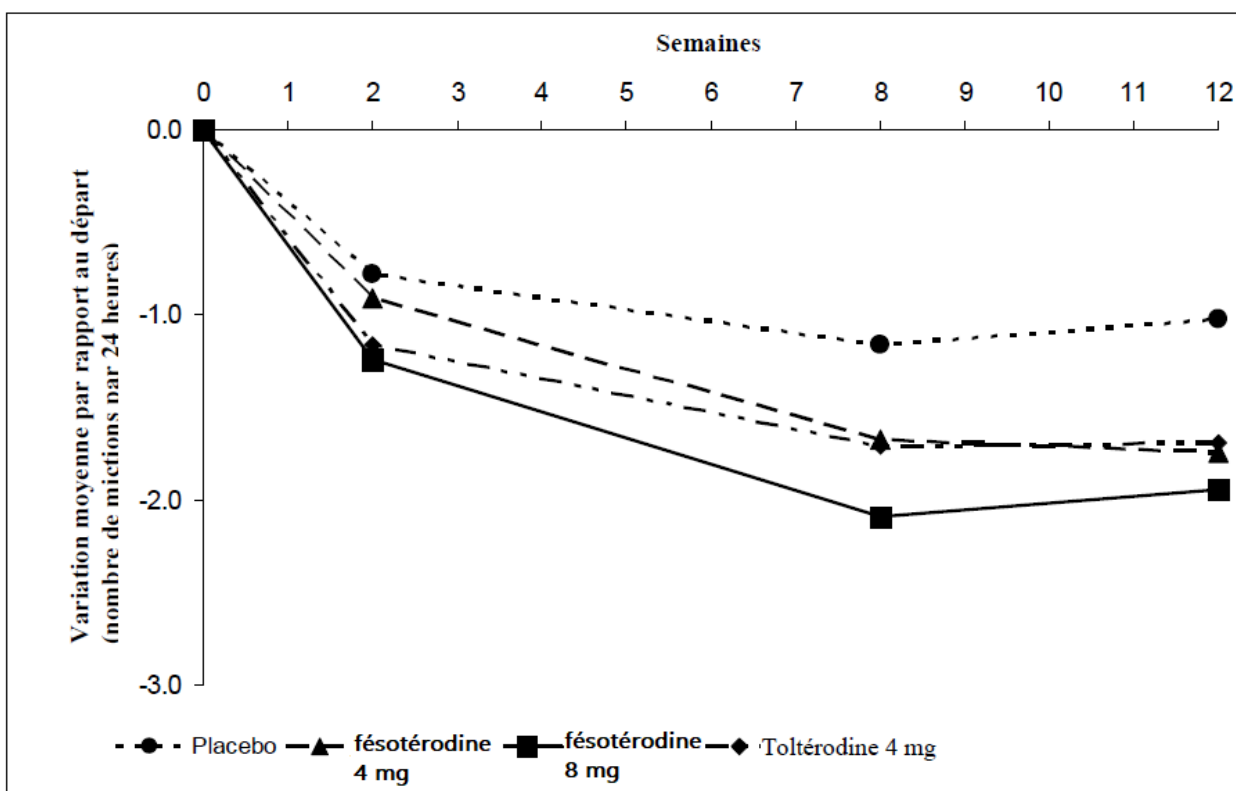
Les variations indiquées sont les variations moyennes par rapport au départ, et la valeur *p* est l'écart observé entre le médicament à l'étude et le placebo, calculé selon la méthode des moindres carrés.

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.

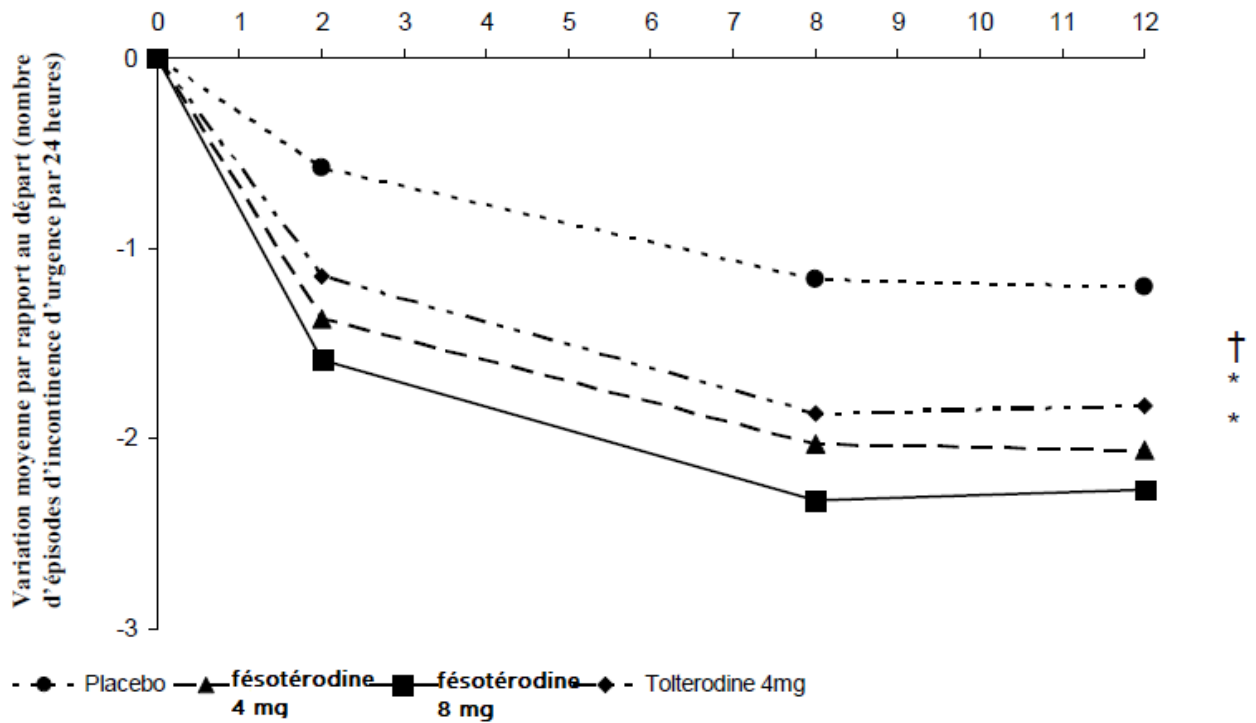
Figures 1-4 : Les figures 1 à 4 décrivent la variation, en fonction du temps, du nombre de mictions et d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures, par rapport au départ, dans les deux études de phase III (étude 1 et étude 2).

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



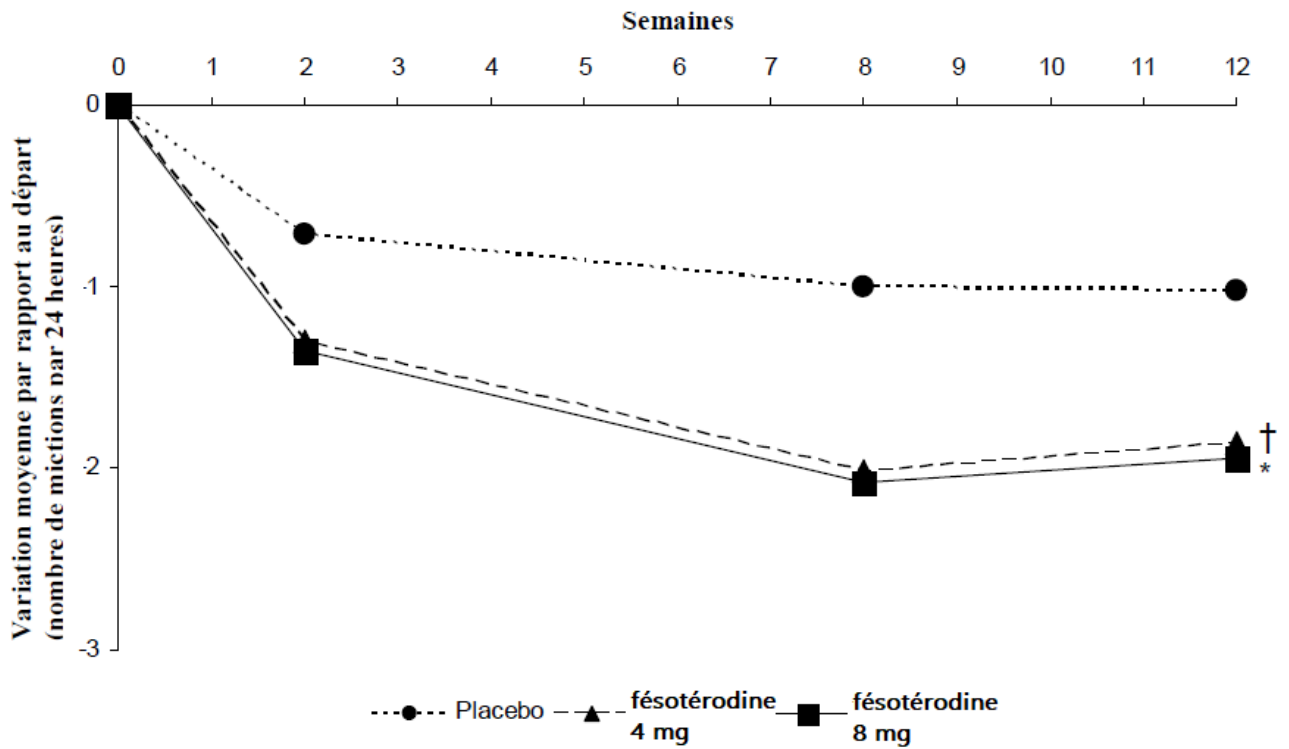
Valeurs p vs placebo : * p < 0,001 pour la fésotérodine à 4 et à 8 mg; † p = 0,001 pour la toltérodine à libération prolongée à 4 mg

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



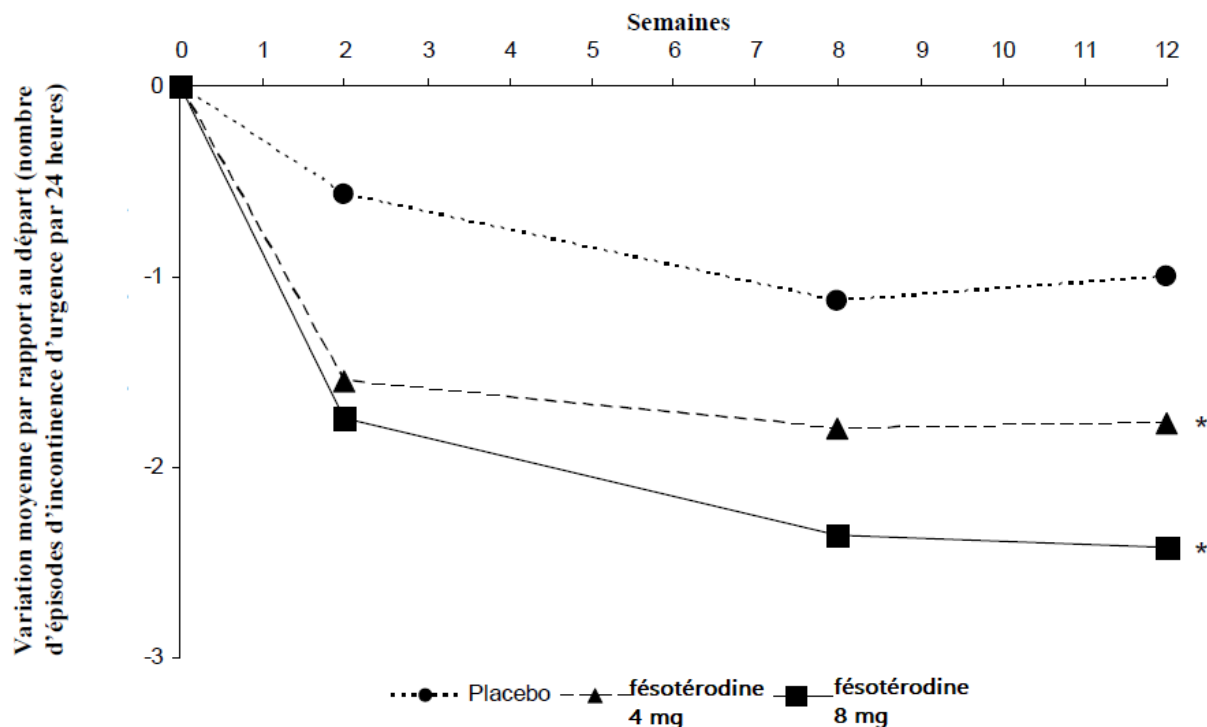
Valeurs p vs placebo : * p < 0,001 pour la fésotérodine à 4 et à 8 mg; † p = 0,008 pour la toltérodine à libération prolongée à 4 mg

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



Valeurs p vs placebo : * p < 0,001 pour la fésoférodine à 8 mg; † p = 0,032 pour la fésoférodine 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 la fésotérodine à 4 et à 8 mg

14.3 Études de biodisponibilité comparatives Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence orale croisée en aveugle, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes et à dose unique de deux formulations de fumarate de fésotérodine, comprimés à libération prolongée, à 8 mg a été réalisée auprès des sujets humains adultes sains et nourris.

TABLEAUX SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| |
|--|
| <p>5-Hydroxy Methyl Tolterodine (5-HMT) (1 X 8 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p> |
|--|

| Paramètre | Test ^a | Référence ^b | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| SSC _T (hr*pg/mL) | 77697.73 80022.26 (24.58) | 74025.76 76972.48 (29.24) | 104.49 | 98.84-110.47 |
| SSC _I (hr*pg/mL) | 78846.91 80981.59 (23.67) | 74887.48 77760.76 (28.78) | 104.87 | 99.18-110.89 |
| C _{max} (pg/mL) | 6174.36 6400.89 (31.29) | 6389.99 6541.12 (21.57) | 96.51 | 85.27-109.24 |
| T _{max} ^c (h) | 4.51 (1.00-7.00) | 4.500 (2.00-6.00) | | |
| T _½ ^d (h) | 4.67 (20.01) | 4.9359 (20.47) | | |

^a Sandoz Fesoterodine Fumarate comprimés à libération prolongée à 8 mg (Sandoz Canada Inc.)

^b Pr[®]TOVIAZ^{TM/MC} fesoterodine fumarate comprimés à libération prolongée à 8 mg (Pfizer Canada Inc.)

^c Représenté sous forme de médiane (étendue).

^d Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Étude de bioéquivalence à jeun : Une étude de bioéquivalence par voie orale, randomisée, croisée, à dose unique (1 × 8 mg) a été menée pour comparer Sandoz Fesoterodine Fumarate (fumarate de fésotérodine) en comprimés à libération prolongée à 8 mg (Sandoz Canada Inc.) et Toviaz[®] (fumarate de fésotérodine) comprimés à libération prolongée à 8 mg (Pfizer Canada Inc.) chez 41 sujets de sexe masculin adultes en bonne santé à jeun. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif de la fésotérodine, la 5-hydroxy méthyl toltérodine, ont été mesurées et utilisées pour calculer les paramètres pharmacocinétiques suivants.

TABLEAUX SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| |
|--|
| <p>5-Hydroxy Methyl Tolterodine (5-HMT) (1 X 8 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p> |
|--|

| Paramètre | Test ^a | Référence ^b | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| SSC _T (hr*pg/mL) | 82740.05 86125.94 (29.58) | 77683.58 80952.35 (30.00) | 106.30 | 103.29-109.40 |
| SSC _I (hr*pg/mL) | 83890.44 87244.06(29.26) | 78578.16 81837.13(29.84) | 106.57 | 103.60-109.62 |
| C _{max} (pg/mL) | 6403.41 6672.97 (30.13) | 6302.21 6555.48(29.41) | 101.22 | 95.79-106.97 |
| T _{max} ^c (h) | 6.50 (1.50-10.00) | 5.00 (4.00-7.50) | | |
| T _½ ^d (h) | 5.60 (22.32) | 5.44 (24.43) | | |

^a Sandoz Fesoterodine Fumarate comprimés à libération prolongée à 8 mg (Sandoz Canada Inc.)

^b Pr[®]TOVIAZTM/MC fesoterodine fumarate comprimés à libération prolongée à 8 mg (Pfizer Canada Inc.)

^c Représenté sous forme de médiane (étendue).

^d Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

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 DL50 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 \cdot 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 \cdot 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 F1. 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 F1 et des rejetons F2.

Toxicologie particulière :

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

Toxicité chez les jeunes animaux :

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Pfizer Canada Inc. Monographie de produit : PrTOVIAZ^{MD} Comprimés à libération prolongée à 4 mg et à 8 mg, Numéro de contrôle 274307, Pfizer Canada Inc. Monographie de produit octobre 12, 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Sandoz Fesoterodine Fumarate

(comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Fesoterodine Fumarate** 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 **Sandoz Fesoterodine Fumarate** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Sandoz Fesoterodine Fumarate ?

Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate agit-il?

Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 dans Sandoz Fesoterodine Fumarate?

Ingrédients médicinaux : Fumarate de fésotérodine

Ingrédients non médicinaux : Acide fumarique, cellulose microcristalline, dibéhénate de glycérol, hypromellose (méthocel K4M et K100M premium CR), hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, pullulane, talc,. En outre, l'enrobage par film renferme les ingrédients non médicinaux suivants: Alcool polyvinylique partie hydrolysé, bleu FD&C # 2 / carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, lécithine (soya) , macrogol / PEG, talc.

Sandoz Fesoterodine Fumarate est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Les comprimés à libération prolongée dosés à 4 mg comprimés pelliculés bleu clair, ovales, biconvexes, gravés I11 sur un côté et plains de l'autre
- Les comprimés à libération prolongée dosés à 8 mg comprimés pelliculés bleus, ovales, biconvexes, gravés I17 sur un côté et plains de l'autre.

N'utilisez pas Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate ou à tout ingrédient entrant dans sa composition. Pour obtenir la liste complète, voir la section [Quels sont les ingrédients de Sandoz Fesoterodine Fumarate?](#)
- 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate, 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate contient de la lécithine de soya.

Autres mises en garde

Œdème angioneurotique et réactions allergiques : Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate peut affecter vos capacités, et tout particulièrement quand vous commencez votre traitement ou que votre dose a été modifiée. Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate:

- autres médicaments semblables à Sandoz Fesoterodine Fumarate (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 Sandoz Fesoterodine Fumarate s'administre-t-il?

- Prenez Sandoz Fesoterodine Fumarate en suivant les directives de votre professionnel de la santé. Vous ne devez ni augmenter, ni diminuer votre posologie, ni interrompre votre traitement par Sandoz Fesoterodine Fumarate sans consulter un professionnel de la santé.
- Avalez le comprimé avec un liquide, **sans le croquer**. Les comprimés Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 de Sandoz Fesoterodine Fumarate 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 qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Sandoz Fesoterodine Fumarate communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate?

Lorsque vous prenez Sandoz Fesoterodine Fumarate, 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.

La sécheresse de la bouche est un effet secondaire très fréquent.

Si vous avez la bouche sèche après avoir pris Sandoz Fesoterodine Fumarate, 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.

Les effets secondaires fréquents sont les suivants :

- 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,
- enflure de la partie inférieure des jambes et des mains,
- éruption cutanée,
- vision brouillée,
- étourdissements,
- maux de tête.

Les effets secondaires peu fréquents sont les suivants :

- toux,
- maux de dos,
- douleurs abdominales,
- troubles du sommeil,
- somnolence.

Parmi les autres effets secondaires signalés depuis la commercialisation du médicament, mentionnons :

- vision floue,
- étourdissements, maux de tête,
- palpitations cardiaques,
- réactions d'hypersensibilité,
- urticaire, démangeaisons,
- engourdissements, enflure et irritation de la gorge,

- 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 Sandoz Fesoterodine Fumarate.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | 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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 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 davantage au sujet de Sandoz Fesoterodine Fumarate:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit 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/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision 26 avril 2024