

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FESOTERODINE ZENTIVA LP 4 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

| | |
|--------------------------------|-----|
| Fumarate de fésotérodine..... | 4 |
| mg | |
| Équivalent à fésotérodine..... | 3,1 |
| mg | |

Pour un comprimé à libération prolongée

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée de 4 mg contient 127,1 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Les comprimés de 4 mg sont des comprimés pelliculés bleu clair, ovales, biconvexes, mesurant 13 x 7 mm et comportant le chiffre « 4 » gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FESOTERODINE ZENTIVA LP est indiqué chez les adultes pour le traitement des symptômes (pollakiurie et/ou impériosité urinaire et/ou incontinence urinaire par impériosité) pouvant survenir en cas d'hyperactivité vésicale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte (sujets âgés inclus)

La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée à 8 mg une fois par jour. La dose maximale journalière est de 8 mg. L'effet optimal du traitement a été observé après 2 à 8 semaines. Par conséquent, il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité chez les patients après 8 semaines de traitement.

Chez les sujets présentant une fonction hépatique et une fonction rénale normales et recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose maximale journalière de

FESOTERODINE ZENTIVA LP est de 4 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance hépatique et rénale

Le tableau suivant fournit les recommandations de posologie journalière pour les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique, en l'absence et en présence d'inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.2).

| | | Inhibiteurs modérés ⁽³⁾ ou puissants ⁽⁴⁾ du CYP3A4 | | |
|----------------------------|---------|--|-----------------|-----------------|
| | | Aucun | Modéré | Puissant |
| Insuffisance rénale (1) | Légère | 4?8 mg ⁽²⁾ | 4 mg | Doit être évité |
| | Modérée | 4?8 mg ⁽²⁾ | 4 mg | Contre-indiqué |
| | Sévère | 4 mg | Doit être évité | Contre-indiqué |
| Insuffisance hépatique | Légère | 4?8 mg ⁽²⁾ | 4 mg | Doit être évité |
| | Modérée | 4 mg | Doit être évité | Contre-indiqué |

(1) IR légère : DFG = 50?80 mL/min ; IR modérée : DFG = 30?50 mL/min ; IR sévère : DFG = < 30 mL/min
(2) Augmentation de dose prudente. Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2.
(3) Inhibiteurs modérés du CYP3A4. Voir rubrique 4.5.
(4) Inhibiteurs puissants du CYP3A4. Voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5.

FESOTERODINE ZENTIVA LP est contre-indiqué chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de FESOTERODINE ZENTIVA LP chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de FESOTERODINE ZENTIVA LP chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec une boisson. En raison de la libération lente des comprimés, les comprimés à libération prolongée doivent être avalés entiers. FESOTERODINE ZENTIVA LP peut être administré pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Rétention urinaire.
- Rétention gastrique.
- Glaucome à angle fermé non contrôlé.

- Myasthénie grave.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.
- Rectocolite hémorragique sévère.
- Mégacôlon toxique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

FESOTERODINE ZENTIVA LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant :

- Une obstruction de l'écoulement vésical cliniquement significative avec risque de rétention urinaire (par exemple, un élargissement de la prostate cliniquement significatif dû à une hyperplasie bénigne de la prostate, voir rubrique 4.3).
- Des troubles gastro-intestinaux obstructifs (par exemple, sténose pylorique).
- Un reflux gastro-œsophagien et/ou chez les patients prenant de façon concomitante des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) pouvant provoquer ou aggraver une œsophagite.
- Une motilité gastro-intestinale réduite.
- Une neuropathie du système nerveux autonome.
- Un glaucome à angle fermé contrôlé.

La prudence est de rigueur lors d'une prescription ou d'une augmentation de la dose de fésotérodine chez les patients chez qui il est attendu une augmentation de l'exposition au métabolite actif (voir rubrique 5.1) :

- Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).
- Insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).
- Administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.5).
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Augmentations de la dose

Chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, des augmentations supplémentaires de l'exposition sont attendues. Des effets indésirables antimuscariniques dose-dépendants peuvent survenir. Dans les populations pour lesquelles la dose peut être augmentée

à 8 mg une fois par jour, l'augmentation de la dose doit être précédée d'une évaluation individuelle de la réponse et de la tolérance au traitement.

Les causes organiques doivent être écartées avant d'envisager un traitement par un antimuscarinique. La sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les patients présentant une cause neurogène d'hyperactivité du détrusor.

Les autres causes de pollakiurie (traitement d'une insuffisance cardiaque ou d'une affection rénale) doivent être évaluées avant d'entreprendre un traitement par la fésotérodine. En cas d'infection des voies urinaires, une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place/un traitement antibactérien doit être instauré.

?dème de Quincke

Des cas d'?dèmes de Quincke ont été rapportés avec la fésotérodine et sont survenus, dans certains cas, après la première administration. Des cas peuvent être associés à un gonflement des voies respiratoires supérieures et peuvent mettre la vie en danger. Si un ?dème de Quincke survient, la fésotérodine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être mis en place rapidement.

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante de fésotérodine avec un inducteur puissant du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Allongement de l'intervalle QT

FESOTERODINE ZENTIVA LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (par exemple, hypokaliémie, bradycardie et administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT) et des maladies cardiaques pré-existantes importantes (par exemple, ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive) (voir rubrique 4.8). Il en va particulièrement de même lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

Lactose et sodium

Les comprimés à libération prolongée de FESOTERODINE ZENTIVA LP contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à libération prolongée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacologiques

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de fésotérodine avec d'autres antimuscariniques ou avec des médicaments aux propriétés anticholinergiques (par exemple, amantadine, antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques) car elle peut aboutir à une amplification des effets thérapeutiques et des effets indésirables (par exemple, constipation, sécheresse buccale, endormissement, rétention urinaire).

La fésotérodine peut réduire l'effet des médicaments stimulant la motilité du tractus gastro-intestinal, tels que le métoclopramide.

Interactions pharmacocinétiques

Les données in vitro montrent que le métabolite actif de la fésotérodine n'inhibe pas les CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4, et n'a pas d'effet inducteur sur les CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ou 3A4 aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Il est donc improbable que la fésotérodine modifie la clairance des médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes.

Inhibiteurs du CYP3A4

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Après inhibition du CYP3A4 par l'administration concomitante de 200 mg de kétoconazole deux fois par jour, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont augmenté respectivement de 2,0 et 2,3 fois chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et respectivement de 2,1 et 2,5 fois chez les métaboliseurs lents. La dose maximale de fésotérodine doit donc être limitée à 4 mg lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir (et tous les régimes IP boostés par ritonavir), saquinavir et télichromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

Suite au blocage du CYP3A4 par l'administration concomitante de fluconazole, inhibiteur modéré du CYP3A4 avec une posologie de 200 mg deux fois par jour pendant 2 jours, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont augmenté approximativement de 19 % et 27 %, respectivement. Aucun ajustement de posologie n'est recommandé en présence d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que l'érythromycine, le fluconazole, le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse).

Inhibiteurs faibles du CYP3A4

L'effet des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (tels que la cimétidine) n'a pas été étudié. Un effet supérieur à celui d'un inhibiteur modéré n'est pas attendu.

Inducteurs du CYP3A4

Après induction du CYP3A4 par administration concomitante de 600 mg de rifampicine une fois par jour, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont diminué respectivement d'environ 70 % et 75 % après administration orale de 8 mg de fésotérodine.

L'induction du CYP3A4 peut entraîner des concentrations plasmatiques en dessous du niveau thérapeutique. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (tels que la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP2D6

L'interaction avec les inhibiteurs du CYP2D6 n'a pas fait l'objet de tests cliniques. La C_{max} moyenne et l'ASC moyenne du métabolite actif sont respectivement de 1,7 et 2 fois supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides.

L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut entraîner une augmentation de l'exposition et des événements indésirables. Une réduction de la posologie à 4 mg peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Contraceptifs oraux

La fésotérodine n'interfère pas avec la suppression de l'ovulation induite par les contraceptifs hormonaux oraux. En présence de fésotérodine, il n'y a pas de modification des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux combinés contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Warfarine

Une étude clinique chez le volontaire sain a montré que 8 mg de fésotérodine une fois par jour n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique ou sur l'activité anticoagulante d'une dose unique de warfarine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la fésotérodine chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études de toxicité de la reproduction avec la fésotérodine ont montré une embryotoxicité mineure. Dans les études sur la reproduction chez l'animal, l'administration orale de fésotérodine à des souris et lapines gravides a entraîné, au cours de l'organogenèse, une fœtotoxicité à des expositions maternelles atteignant respectivement 6 fois et 3 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH), en fonction de l'ASC (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. L'utilisation de FESOTERODINE ZENTIVA LP n'est pas recommandée au cours de la grossesse.

Allaitement

Le passage de la fésotérodine/des métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu ; l'allaitement n'est donc pas recommandé au cours du traitement par FESOTERODINE ZENTIVA LP.

Fertilité

Aucun essai clinique n'a été mené pour évaluer l'effet de la fésotérodine sur la fertilité chez l'Homme. Les résultats observés chez les souris exposées à environ 5 à 19 fois la DMRH montrent un effet sur la fertilité des femelles. Néanmoins, les conséquences cliniques de ces observations chez l'animal restent encore inconnues (voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'absence de données sur la fertilité chez l'Homme, et FESOTERODINE ZENTIVA LP ne doit être administré qu'après examen des risques et des bénéfices individuels.

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

FESOTERODINE ZENTIVA LP a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de mise lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines en raison de l'apparition possible d'effets indésirables tels qu'une vision trouble, des sensations vertigineuses et une somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la fésotérodine a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur un total de 2 859 patients présentant une hyperactivité vésicale, dont 780 ont reçu un placebo.

En raison des propriétés pharmacologiques de la fésotérodine, le traitement peut avoir des effets antimuscariniques légers à modérés tels que sécheresse buccale, sécheresse oculaire, dyspepsie et constipation. Une rétention urinaire peut apparaître exceptionnellement.

La sécheresse buccale, le seul effet indésirable très fréquent, est survenue chez 28,8 % des patients du groupe sous fésotérodine contre 8,5 % de ceux sous placebo. La majorité des effets indésirables sont apparus au cours du premier mois de traitement, à l'exception de cas de rétention urinaire ou de volumes résiduels urinaires post-mictionnels de plus de 200 mL, qui peuvent apparaître après un traitement prolongé et ont été plus fréquents chez les hommes que chez les femmes.

Tableau listant les effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des effets indésirables apparus sous traitement rapportés lors des essais cliniques contrôlés contre placebo et après la mise sur le marché. Les effets indésirables sont rapportés dans ce tableau selon la convention de fréquence suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare |
|--|----------------------|--|---|--------------------|
| Infections et infestations | | | Infection des voies urinaires | |
| Affections psychiatriques | | Insomnie | | Etat confusionnel |
| Affections du système nerveux | | Sensations vertigineuses ; céphalées | Dysgueusie ; somnolence | |
| Affections oculaires | | Sécheresse oculaire | Vision trouble | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Vertige | |
| Affections cardiaques | | | Tachycardie ; palpitations | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Gorge sèche | Douleur pharyngolaryngée ; toux ; sécheresse nasale | |
| Affections gastro-intestinales | Sécheresse buccale | Douleurs abdominales ; diarrhée ; dyspepsie ; constipation ; nausées | Gêne abdominale ; flatulences, reflux gastro-?sophagien | Hypoesthésie orale |
| Affections hépatobiliaires | | | Elévation des ALAT ; élévation des GGT | |

| | | | | |
|---|--|---------|---|------------------------------|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | Rash ; sécheresse cutanée ; prurit | ?dème de Quincke ; urticaire |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Dysurie | Rétention urinaire (incluant sensation de miction incomplète ; troubles de la miction) ; délai à la miction | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | Fatigue | |

Description de certains effets indésirables

Au cours des essais cliniques avec la fésotérodine, des cas d'élévation marquée des enzymes hépatiques ont été rapportés, sans différence de fréquence entre le groupe traité et le groupe sous placebo. Le lien de causalité avec le traitement par fésotérodine est incertain.

Des électrocardiogrammes ont été réalisés chez 782 patients traités par 4 mg de fésotérodine, 785 patients traités par 8 mg de fésotérodine, 222 patients traités par 12 mg de fésotérodine et 780 patients sous placebo. L'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque chez les patients traités par fésotérodine n'a pas été différent de celui observé chez les patients sous placebo. Le taux d'incidence des intervalles QTc \geq 500 ms après l'inclusion ou des augmentations de l'intervalle QTc \geq 60 ms sont, respectivement, de 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % et 1,5 % pour la fésotérodine à 4 mg, 8 mg, 12 mg et pour le placebo. La pertinence clinique de ces résultats dépendra des facteurs de risque et des susceptibilités présents individuels des patients (voir rubrique 4.4).

Des cas de rétention urinaire nécessitant un cathétérisme ont été décrits depuis la commercialisation, généralement dans la première semaine de traitement par fésotérodine. Ils impliquaient principalement des hommes âgés (\geq 65 ans) présentant des antécédents d'hyperplasie bénigne de la prostate (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Le surdosage d'antimuscariniques, y compris la fésotérodine, peut entraîner des effets anticholinergiques sévères. Le traitement doit être un traitement symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, il est recommandé d'effectuer un contrôle ECG et de prendre les mesures de soutien standard pour la prise en charge de l'allongement de l'intervalle QT. Lors des études cliniques, la fésotérodine a été administrée en toute sécurité jusqu'à des doses atteignant 28 mg/jour.

En cas de surdosage de la fésotérodine, les patients devront être traités par un lavage gastrique et recevoir du charbon actif. Les symptômes seront traités comme suit :

- Effets anticholinergiques centraux sévères (par exemple, hallucinations, excitation sévère) : traiter par physostigmine.
- Convulsions ou états d'excitation marquée : traiter par benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire : mise sous respiration artificielle.
- Tachycardie : traiter par bêta-bloquants.
- Rétention urinaire : pose d'une sonde.
- Mydriase : traiter par collyre de pilocarpine et/ou en plaçant le patient dans une chambre noire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodiques urinaires, urologiques, code ATC : G04BD11.

Mécanisme d'action

La fésotérodine est un antagoniste compétitif, spécifique des récepteurs muscariniques. Elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former le dérivé 5-hydroxyméthyle, son métabolite actif principal, qui est le principe actif pharmacologique principal de la fésotérodine.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de doses fixes de 4 mg et 8 mg de fésotérodine a été évaluée au cours de deux essais randomisés de phase 3, en double aveugle, contrôlés contre placebo, sur 12 semaines. Les patients recrutés étaient des femmes (79 %) et des hommes (21 %) âgés en moyenne de 58 ans (intervalle : 19 à 91 ans). Au total, 33 % des patients étaient âgés de ? 65 ans et 11 % étaient âgés de ? 75 ans.

Les patients sous fésotérodine ont présenté une diminution moyenne statistiquement significative du nombre de mictions par 24 heures et du nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 heures en fin de traitement, par rapport au placebo. De même, le taux de réponse (% de patients indiquant une « forte amélioration » ou une « amélioration » de leur état de santé sur une échelle d'évaluation des bénéfices thérapeutiques sur 4 points) a été significativement supérieur sous fésotérodine que sous placebo. De plus, la fésotérodine a amélioré l'évolution moyenne du volume évacué à chaque miction et l'évolution moyenne du nombre de jours de continence par semaine (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Evolutions moyennes des critères d'évaluation primaires et de certains critères secondaires entre l'inclusion et la fin du traitement

| | Etude 1 | | | | Etude 2 | | |
|-----------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|---|
| Paramètre | Placebo | Fésotérodine 4 mg | Fésotérodine 8 mg | Comparateur actif | Placebo | Fésotérodine 4 mg | F |

| Nombre de mictions par 24 heures[#] | | | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--|
| | N = 279 | N = 265 | N = 276 | N = 283 | N = 266 | N = 267 | |
| Niveau initial | 12,0 | 11,6 | 11,9 | 11,5 | 12,2 | 12,9 | |
| Évolution par rapport au niveau initial | -1,02 | -1,74 | -1,94 | -1,69 | -1,02 | -1,86 | |
| Valeur de p | | < 0,001 | < 0,001 | | | 0,032 | |
| Taux de répondeurs (réponse au traitement)[#] | | | | | | | |
| | N = 279 | N = 265 | N = 276 | N = 283 | N = 266 | N = 267 | |
| Taux de répondeurs | 53,4 % | 74,7 % | 79,0 % | 72,4 % | 45,1 % | 63,7 % | |
| Valeur de p | | < 0,001 | < 0,001 | | | < 0,001 | |
| Nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 heures | | | | | | | |
| | N = 211 | N = 199 | N = 223 | N = 223 | N = 205 | N = 228 | |
| Niveau initial | 3,7 | 3,8 | 3,7 | 3,8 | 3,7 | 3,9 | |
| Évolution par rapport au niveau initial | -1,20 | -2,06 | -2,27 | -1,83 | -1,00 | -1,77 | |
| Valeur de p | | 0,001 | < 0,001 | | | 0,003 | |
| Nombre de jours de continence par semaine | | | | | | | |
| | N = 211 | N = 199 | N = 223 | N = 223 | N = 205 | N = 228 | |
| Niveau initial | 0,8 | 0,8 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | |
| Évolution par rapport au niveau initial | 2,1 | 2,8 | 3,4 | 2,5 | 1,4 | 2,4 | |
| Valeur de p | | 0,007 | < 0,001 | | | < 0,001 | |
| Volume évacué à chaque miction (mL) | | | | | | | |
| | N = 279 | N = 265 | N = 276 | N = 283 | N = 266 | N = 267 | |
| Niveau initial | 150 | 160 | 154 | 154 | 159 | 152 | |
| Évolution par rapport au niveau initial | 10 | 27 | 33 | 24 | 8 | 17 | |

| | | | | | | |
|-------------|--|---------|---------|--|--|-------|
| Valeur de p | | < 0,001 | < 0,001 | | | 0,150 |
|-------------|--|---------|---------|--|--|-------|

Critères d'évaluation primaires

Electrophysiologie cardiaque

L'effet de la fésotérodine 4 mg et 28 mg sur l'intervalle QT a été évalué en profondeur au cours d'une étude en groupes parallèles, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo et agent actif (moxifloxacine 400 mg) avec une prise par jour sur une période de 3 jours chez 261 hommes et femmes âgés de 45 à 65 ans. L'évolution de l'intervalle QTc par rapport à l'inclusion, en se basant sur la méthode de correction Fridericia, n'a pas montré de différences entre les groupes traitement actif et placebo.

Population pédiatrique

La fésotérodine a été évaluée dans le cadre d'une étude randomisée, en ouvert, comprenant une phase d'efficacité de 12 semaines suivie d'une phase d'extension de sécurité de 12 semaines chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène. Deux cohortes ont été étudiées. Dans la Cohorte 1, 124 patients pesant > 25 kg ont reçu une dose fixe de fésotérodine 4 mg ou 8 mg en comprimés une fois par jour ou du comparateur actif oxybutynine LP en comprimés. Dans la phase d'extension de sécurité, les patients randomisés pour recevoir les comprimés du comparateur actif ont échangé leur traitement par des comprimés de fésotérodine 4 mg ou 8 mg (attribués par l'investigateur). Dans la Cohorte 2, 57 patients pesant ? 25 kg ont reçu une dose fixe de fésotérodine 2 mg ou 4 mg en gélules à microbilles (GM, formulation expérimentale) une fois par jour. Dans la phase d'extension de sécurité, les patients ont continué à recevoir la dose de fésotérodine à laquelle ils avaient été randomisés. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter une maladie neurologique stable et une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène cliniquement ou urodynamiquement démontrée (voir rubrique 4.2).

Le critère d'efficacité principal pour les deux cohortes était la variation moyenne par rapport à l'inclusion de la capacité vésicale cystométrique maximale (CVCM) à la Semaine 12. Le traitement par des comprimés de fésotérodine 4 mg ou 8 mg a entraîné des améliorations entre l'inclusion et la Semaine 12 en ce qui concerne le critère d'efficacité principal, la CVCM, chez les patients pédiatriques de la Cohorte 1, avec des variations numériquement plus élevées par rapport à l'inclusion pour les comprimés de fésotérodine 8 mg que pour les comprimés de fésotérodine 4 mg. Le traitement par des gélules à microbilles de fésotérodine 2 mg et 4 mg a entraîné des améliorations entre l'inclusion et la Semaine 12 en ce qui concerne le critère d'efficacité principal, la CVCM, chez les patients pédiatriques de la Cohorte 2, avec des variations numériquement plus élevées par rapport à l'inclusion pour les gélules à microbilles de fésotérodine 4 mg que pour les gélules à microbilles de fésotérodine 2 mg.

Tableau 2 : Moyenne à l'inclusion et variation entre l'inclusion et la Semaine 12 de la capacité vésicale cystométrique maximale (ml)

| | Cohorte 1 (poids corporel > 25 kg) | | | Cohorte 2 (poids corporel ? 25 kg) | |
|--|---------------------------------------|-----------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------|
| | Comprimé de féso 4 mg | Comprimé de féso 8 mg | Oxybutynine LP | Féso 2 mg en GM | Féso 4 mg en GM |
| | N = 41 | N = 41 | N = 38 | N = 25 | N = 28 |

| | | | | | |
|--|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Inclusion | 195,1 | 173,3 | 164,1 | 131,4 | 126,7 |
| Variation par rapport à l'inclusion (IC à 95 %) ^a | 58,12 (28,84 ; 87,39) | 83,36 (54,22 ; 112,49) | 87,17 (56,82 ; 117,53) | 23,49 (3,03 ; 43,95) | 40,17 (20,84 ; 59,50) |
| Valeur de p vs inclusion ^a | 0,0001 | <0001 | <0001 | .. ^b | .. ^b |

Abréviations : GM = gélule à microbilles ; IC = intervalle de confiance ; féso = fésotérodine, N = nombre de patients avec une mesure initiale non manquante ; vs = versus.

La valeur à l'inclusion est définie comme la dernière mesure disponible avant le début du traitement.

a. D'après un modèle d'analyse de covariance avec des variables pour le groupe de traitement, la capacité vésicale cystométrique maximale à l'inclusion et le poids à l'inclusion. La dernière observation reportée/observation initiale a été utilisée pour imputer les valeurs manquantes.

b. Aucune hypothèse statistique n'a été prévue pour la Cohorte 2 ; par conséquent, aucune valeur de p n'est présentée.

Critères d'évaluation secondaires

Le traitement par fésotérodine 4 mg ou 8 mg en comprimés a entraîné des améliorations statistiquement significatives du critère d'évaluation secondaire de mesure urodynamique : le volume vésical à la première contraction involontaire du détrusor.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de la phase d'efficacité ont été la diarrhée, la sécheresse buccale, la constipation, les douleurs abdominales (y compris les douleurs abdominales supérieures) et les céphalées. Ces effets indésirables légers à modérés sont cohérents avec les propriétés pharmacologiques antimuscariniques de la fésotérodine. Des augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées chez les patients ayant reçu de la fésotérodine et n'ont pas été associées à des symptômes cliniques. Globalement, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène a été similaire à celui observé chez les adultes atteints du syndrome d'hyperactivité vésicale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la fésotérodine n'a pas été détectée dans le plasma car elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases plasmatiques non spécifiques.

La biodisponibilité du métabolite actif est de 52 %. Après administration orale de fésotérodine en une ou plusieurs doses allant de 4 à 28 mg, les concentrations plasmatiques du métabolite actif sont proportionnelles à la dose. Les expositions à l'état d'équilibre à la 5-HMT chez des sujets adultes sains après l'administration des comprimés de fésotérodine 4 mg et 8 mg une fois par jour sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des moyennes géométriques [% de CV] du métabolite actif après l'administration de fésotérodine à l'état d'équilibre chez des sujets adultes sains âgés de 18 à 50 ans

| Posologie/Formulation | N | C _{max,éq} (ng/ml) | ASC _{tau,éq} (ng*h/ml) |
|-----------------------|---|-----------------------------|---------------------------------|
| 4 mg 1x/j/comprimé | 6 | 1,71 (74,9) | 16,39 (69,8) |

| | | | |
|--------------------|---|-------------|--------------|
| 8 mg 1x/j/comprimé | 6 | 4,66 (43,3) | 46,51 (46,8) |
|--------------------|---|-------------|--------------|

Abréviations : $ASC_{\tau, \text{éq}}$ = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur l'intervalle d'administration de 24 heures ; $C_{\text{max}, \text{éq}}$ = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre ; CV = coefficient de variation ; N = nombre de patients disposant de données PK ; 1x/j = une fois par jour.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 5 heures environ. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont atteintes après la première administration de fésotérodine. Il n'y a pas d'accumulation après administration de doses multiples.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite actif est faible, avec environ 50 % de liaison à l'albumine et à la glycoprotéine acide alpha-1. Le volume de distribution à l'état d'équilibre moyen après perfusion intraveineuse du métabolite actif est de 169 L.

Biotransformation

Après administration orale, la fésotérodine est rapidement et largement hydrolysée pour former son métabolite actif. Le métabolite actif est ensuite métabolisé dans le foie pour former le métabolite carboxy, carboxy-N-déisopropyl et N-déisopropyl avec l'intervention du CYP2D6 et du CYP3A4. Aucun de ces métabolites ne participe de façon significative à l'activité antimuscarinique de la fésotérodine. La C_{max} moyenne et l'ASC moyenne du métabolite actif sont respectivement de 1,7 et 2 fois supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides.

Élimination

Le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale contribuent de façon significative à l'élimination du métabolite actif. Après administration orale de fésotérodine, environ 70 % de la dose administrée a été retrouvée 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 %) et une quantité plus réduite (7 %) a été retrouvée dans les fèces. La demi-vie terminale du métabolite actif après administration orale est d'environ 7 heures et est limitée par la vitesse d'absorption.

Age et sexe

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé dans ces sous-populations. La pharmacocinétique de la fésotérodine n'est pas influencée significativement par l'âge et le sexe.

Population pédiatrique

Chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène, pesant 35 kg et ayant le statut de métaboliseur rapide du CYP2D6, recevant des comprimés de fésotérodine, les valeurs moyennes de la clairance orale apparente, du volume de distribution et de la constante de vitesse d'absorption de la 5-HMT sont estimées à environ 72 l/h, 68 l et 0,09 h⁻¹, respectivement. Le T_{max} et la demi-vie de la 5-HMT sont estimés à environ 2,55 h et 7,73 h, respectivement. Comme chez les adultes, l'exposition à la 5-HMT chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 a été estimée comme étant environ 2 fois plus élevée que chez les métaboliseurs rapides. Les estimations post-hoc de l'exposition à la 5-HMT à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques après l'administration des comprimés de fésotérodine 4 mg et 8 mg une fois par jour sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques des moyennes géométriques [% de CV] du métabolite actif après l'administration de fésotérodine à l'état d'équilibre chez des patients pédiatriques présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène ou une hyperactivité vésicale et pesant > 25 kg

| Âge | Dosage/Formulation | N | C _{max,éq} (ng/mL) | ASC _{tau,éq} (ng*h/mL) |
|---|------------------------------------|----|--------------------------------|------------------------------------|
| 6 à 17 ans (patients présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène) | 4 mg 1x/j/comprimé | 32 | 4,88 (48,2) | 59,1 (51,7) |
| | 8 mg 1x/j/comprimé | 39 | 8,47 (41,6) | 103 (46,2) |
| 8 à 17 ans (patients présentant une hyperactivité du détrusor d'origine neurogène ou une hyperactivité vésicale) | 8 mg 1x/j/comprimé ¹ | 21 | 7,15 (39,5) | 86,4 (44,0) |

¹ La posologie a été initiée à 4 mg 1x/j pendant 4 semaines et augmentée à 8 mg 1x/j pendant les 4 semaines suivantes.

Abréviations : ASC_{tau,éq} = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur l'intervalle d'administration de 24 heures ; C_{max,éq} = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre ; CV = coefficient de variation ; N = nombre de patients disposant de données PK ; 1x/j = une fois par jour.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (DFG de 30-80 mL/min), la C_{max} et l'ASC du métabolite actif augmentent respectivement jusqu'à 1,5 et 1,8 fois, en comparaison avec des sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min), la C_{max} et l'ASC augmentent respectivement de 2,0 et 2,3 fois.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la C_{max} et l'ASC du métabolite actif augmentent respectivement de 1,4 et 2,1 fois, en comparaison avec des sujets sains. La pharmacocinétique de la fésotérodine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques de sécurité issues des études de pharmacologie, de toxicologie générale, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé d'effets cliniquement pertinents, à l'exception des effets liés à l'action pharmacologique de la substance active.

Les études de reproduction ont montré une embryotoxicité mineure à des doses proches des doses toxiques pour la mère (augmentation du nombre de résorptions, de pertes pré-implantatoires et post-implantatoires).

A des concentrations supra-thérapeutiques, le métabolite actif de la fésotérodine a montré un blocage des canaux potassiques K⁺ du gène cloné humain hERG (human ether a go-go related gene) et une prolongation de la durée du potentiel d'action (repolarisation à 70 % et 90 %) des fibres de Purkinje isolées chez le chien. Cependant, chez les chiens conscients, le métabolite actif n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc à des expositions plasmatiques au moins 33 fois supérieures au pic de concentration de la fraction libre moyen chez les sujets métaboliseurs rapides du CYP2D6 et 21 fois supérieures à celui observé chez les sujets métaboliseurs lents, après administration de 8 mg de fésotérodine une fois par jour.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez la souris, la fésotérodine n'a eu aucun effet sur la fonction de reproduction ou la fertilité masculine à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour. A 45 mg/kg/jour, un plus faible nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus viables a été observé chez les souris femelles ayant reçu la fésotérodine pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de gestation. La dose sans effet observable (DSEO) maternelle et la DSEO pour les effets sur la reproduction et le développement embryonnaire précoce étaient toutes deux de 15 mg/kg/jour. Basée sur l'ASC, l'exposition systémique a été de 0,6 à 1,5 fois plus élevée chez les souris que chez l'Homme à la DMRH, alors que basée sur les concentrations plasmatiques maximales, l'exposition chez la souris a été de 5 à 9 fois plus élevée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Dibéhénate de glycérol, hypromellose, talc, lactose monohydraté, cellulose microcristalline.

Pelliculage

Poly(alcool vinylique), talc, dioxyde de titane (E171), monocaprylocaprate de glycérol, laurilsulfate de sodium, laque aluminium d'indigotine(E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver la plaquette soigneusement fermée, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

FESOTERODINE ZENTIVA LP est disponible en boîtes de 14, 28, 30, 84, et 100 comprimés sous plaquettes prédécoupées ou non prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ZENTIVA FRANCE

35 RUE DU VAL DE MARNE

75013 PARIS

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

- 34009 302 275 7 2 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 302 275 8 9 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 302 275 9 6 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 302 276 3 3 : 14 comprimés sous plaquettes prédécoupées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 302 276 4 0 : 28 comprimés sous plaquettes prédécoupées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 302 276 5 7 : 30 comprimés sous plaquettes prédécoupées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 810 3 6 : 84 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 810 4 3 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 810 8 1 : 84 comprimés sous plaquettes prédécoupées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 810 9 8 : 100 comprimés sous plaquettes prédécoupées (OPA/Aluminium/PVC-Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II