

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fesoterodine EG 4 mg comprimés à libération prolongée
Fesoterodine EG 8 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fesoterodine EG 4 mg comprimés
Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de fumarate de fésotérodine correspondant à 3,1 mg de fésotérodine.

Fesoterodine EG 8 mg comprimés
Chaque comprimé à libération prolongée contient 8 mg de fumarate de fésotérodine correspondant à 6,2 mg de fésotérodine.

Excipients à effet notoire:

Fesoterodine EG 4 mg comprimés
Chaque comprimé à libération prolongée de 4 mg contient 120,8 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Fesoterodine EG 8 mg comprimés
Chaque comprimé à libération prolongée de 8 mg contient 117,9 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Fesoterodine EG 4 mg comprimés
Les comprimés de 4 mg sont des comprimés pelliculés de couleur bleu clair, ovales, biconvexes, d'une dimension de 13 x 7 mm et portant le chiffre « 4 » gravé sur une face.

Fesoterodine EG 8 mg comprimés
Les comprimés de 8 mg sont des comprimés pelliculés de couleur bleue, ovales, biconvexes, d'une dimension de 13 x 7 mm et portant le chiffre « 8 » gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fesoterodine EG est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique (augmentation de la fréquence et/ou de l'urgence urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité) pouvant s'observer en cas d'hyperactivité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris les patients âgés)

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 quotidienne maximale est de 8 mg.

L'effet optimal du traitement a été observé après un délai compris entre 2 et 8 semaines. Par conséquent, il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité chez les patients après 8 semaines de traitement.

Chez les sujets ayant une fonction rénale et une fonction hépatique normales et recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose quotidienne maximale de Fesoterodine EG est de 4 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Population particulière

Insuffisance rénale et hépatique

Le tableau suivant donne les recommandations de posologie journalière pour les sujets souffrant d'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) Légère: DFG = 50-80 ml/min ; Modérée: DFG = 30-50 ml/min ; 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 EG est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fesoterodine EG chez les enfants en dessous de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec un liquide. Du fait de la libération lente des comprimés, les comprimés à libération prolongée doivent être avalés entiers. Fesoterodine EG peut être administré avec ou sans nourriture.

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 souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère;

- Rectocolite hémorragique sévère;
- Mégacôlon toxique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fesoterodine EG doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant:

- Une obstruction cliniquement significative du débit vésical avec risque de rétention urinaire (p. ex. hypertrophie cliniquement significative de la prostate due à une hyperplasie bénigne de la prostate, voir rubrique 4.3);
- Des troubles gastro-intestinaux obstructifs (p. ex. sténose du pylore);
- Un reflux gastro-œsophagien et/ou patients traités en concomitance par des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) susceptibles de provoquer ou d'exacerber une œsophagite;
- Une diminution de la motilité gastro-intestinale;
- Une neuropathie 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 lesquels une augmentation de l'exposition au métabolite actif est attendue (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 qui présentent une combinaison de ces facteurs de risque, des augmentations supplémentaires de l'exposition sont attendues. Des effets indésirables antimuscariniques dépendants de la dose 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 exclues avant d'envisager un traitement par un antimuscarinique. La tolérance 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'instaurer un traitement par la fésotérodine. En présence d'une infection des voies urinaires, une prise en charge médicale appropriée devra être mise en place/un traitement antibactérien doit être instauré.

Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke ont été rapportés avec la fésotérodine et, dans certains cas, sont survenus après la première administration. Si un œdème de Quincke survient, le traitement par fésotérodine doit être arrêté 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 (p. ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Allongement de l'intervalle QT

Fesoterodine EG doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex. hypokaliémie, bradycardie et administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT) et des maladies cardiaques préexistantes significatives (p. ex. ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive) (voir rubrique 4.8). Cette même

précaution s'applique particulièrement aussi lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

Lactose et sodium

Fesoterodine EG comprimés à libération prolongée contient 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 de sodium (23 mg) par comprimé à libération prolongée, c.-à-d. 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 lorsque la fésotérodine est administrée en association avec d'autres antimuscariniques ou avec des médicaments aux propriétés anticholinergiques (par ex. amantadine, antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques), car elle peut aboutir à une amplification des effets thérapeutiques et des effets indésirables (p. ex. constipation, sécheresse buccale, somnolence, 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 significatives. 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 d'un facteur 2,0 et 2,3 chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et respectivement d'un facteur 2,1 et 2,5 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 (p. ex. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir [ainsi que tous les schémas IP boostés par ritonavir], saquinovir et télithromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4)).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

Après blocage du CYP3A4 par l'administration concomitante de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A4, à 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 d'environ 19% et 27% respectivement. Aucun ajustement de posologie n'est recommandé en cas d'administration concomitante 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, mais on ne s'attend pas à observer un effet supérieur à celui d'un inhibiteur modéré.

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 l'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 induire 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 ne réduit pas 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 de l'association de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Warfarine

Une étude clinique menée chez le volontaire sain a montré que 8 mg de fésotérodine une fois par jour n'exerce 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'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la fésotérodine chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction menées avec la fésotérodine chez l'animal 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 durant l'organogenèse a induit une fœtotoxicité à des expositions maternelles atteignant respectivement 6 et 3 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (MRHD), en fonction de l'ASC (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Fesoterodine EG n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la fésotérodine/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel; l'allaitement n'est donc pas recommandé au cours du traitement par Fesoterodine EG.

Fertilité

Aucun essai clinique n'a été mené pour évaluer l'effet de la fésotérodine sur la fertilité humaine. Les résultats observés chez les souris exposées à environ 5 à 19 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain 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 humaine, et Fesoterodine EG ne doit être administré qu'après avoir examiné les risques et les bénéfices individuels.

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

Fesoterodine EG a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de rigueur chez les personnes qui conduisent des véhicules ou utilisent des machines en raison du risque de survenue d'effets indésirables, tels qu'une vision trouble, des sensations vertigineuses ou 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'essais cliniques contrôlés par 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. Peu fréquemment, une rétention urinaire peut survenir.

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés par placebo et dans le cadre de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables sont rapportés dans ce tableau selon la convention de fréquence suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant 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 de confusion
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse; céphalée	Dysgueusie; somnolence	
Affections oculaires		Sécheresse oculaire	Vision floue	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections cardiaques			Tachycardie; palpitations	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Sécheresse de la gorge	Douleur pharyngolaryngée; toux; sécheresse nasale	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Douleur abdominale; diarrhée; dyspepsie; constipation; nausée	Gêne abdominale; flatulence; reflux gastro-œsophagien	
Affections hépatobiliaires			Elévation des ALAT; élévation des GGT	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eruption cutanée; sécheresse	Œdème de Quincke; urticaire

			cutanée; prurit	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Rétention urinaire (incluant sensation de miction incomplète; troubles de la miction); hésitation urinaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Au cours des essais cliniques conduits 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 la fésotérodine est incertain.

Des électrocardiogrammes ont été réalisés chez 782 patients traités par fésotérodine 4 mg, 785 patients traités par fésotérodine 8 mg, 222 patients traités par fésotérodine 12 mg et 780 patients sous placebo. L'intervalle QT corrigé chez les patients sous fésotérodine n'a pas été différent de celui observé chez les patients sous placebo. Le taux d'incidence des intervalles QTc ≥ 500 ms après l'inclusion ou des augmentations de l'intervalle QTc de ≥ 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 signification clinique de ces résultats dépendra des facteurs de risque et des sensibilités individuels des patients (voir rubrique 4.4).

Des cas de rétention urinaire nécessitant un cathétérisme ont été décrits depuis la mise sur le marché; ces cas sont généralement survenus au cours de la première semaine de traitement par fésotérodine. Ils concernaient principalement des hommes âgés (≥ 65 ans) ayant 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:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be.

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Le surdosage d'antimuscariniques, dont 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'assurer un contrôle ECG et d'adopter les mesures standard de prise en charge de l'allongement de l'intervalle QT. Lors des essais cliniques, la fésotérodine a été administrée en toute sécurité à des doses allant jusqu'à 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 graves (p. ex. hallucinations, excitation sévère): traiter par physostigmine;
- Convulsions ou états d'excitation marquée: traiter par benzodiazépines;
- Insuffisance respiratoire: mise sous respiration artificielle;
- Tachycardie: traiter par bêtabloquants;
- 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: Urologiques, Médicaments de la pollakiurie et de l'incontinence, code ATC: G04BD11.

Mécanisme d'action

La fésotérodine est un antagoniste compétitif et 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 cliniques

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, d'une durée de 12 semaines. Les patients recrutés étaient des femmes (79%) et des hommes (21%) âgés de 58 ans en moyenne (de 19 à 91 ans). Au total, 33% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 11% de 75 ans ou plus.

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, en comparaison avec le placebo. De même, le taux de réponse (% de patients indiquant une « forte amélioration » ou une « amélioration » de leur état de santé sur l'Échelle d'Evaluation des Bénéfices Thérapeutiques à 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 le tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1: Evolutions moyennes entre le niveau initial et la fin du traitement des critères d'évaluation principaux et de certains critères secondaires

	Etude 1				Etude 2		
Paramètre	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg	Comparateur actif	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg
Nombre de mictions par 24 heures#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Niveau initial	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Evolution par rapport au niveau initial	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Valeur de p		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Taux de répondeurs (réponse au traitement)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Taux de répondeurs	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%

Valeur de p		< 0,001	< 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	N=218
Niveau initial	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Evolution par rapport au niveau initial	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valeur de p		0,001	< 0,001			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
Niveau initial	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Evolution par rapport au niveau initial	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valeur de p		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Volume évacué à chaque miction (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Niveau initial	150	160	154	154	159	152	156
Evolution par rapport au niveau initial	10	27	33	24	8	17	33
Valeur de p		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

critères d'évaluation principaux

Électrophysiologie 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 avec groupes parallèles, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo et avec agent actif (moxifloxacin 400 mg), avec une prise par jour sur une période de 3 jours chez 261 hommes et femmes âgés de 45 à 65 ans.

Sur la base de la méthode de correction de Fridericia, l'évolution de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales n'a pas montré de différence entre le groupe de traitement actif et le groupe placebo.

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, unique ou répétée, de fésotérodine à des doses allant de 4 à 28 mg, les concentrations plasmatiques du métabolite actif sont proportionnelles à la dose. 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 l'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 moyen à l'équilibre 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-désisopropyl, et N-désisopropyle moyennant 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 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 l'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-désisopropyl (18%) ou de métabolite N-désisopropyl (1%); par ailleurs, 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.

Âge 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

La pharmacocinétique de la fésotérodine n'a pas été étudiée chez l'enfant.

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 un facteur 1,5 et 1,8, par rapport aux sujets sains. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min), la $C_{\max}$ et l'ASC augmentent respectivement d'un facteur 2,0 et 2,3.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la $C_{\max}$ et l'ASC du métabolite actif augmentent respectivement d'un facteur 1,4 et 2,1, par rapport aux sujets sains. La pharmacocinétique de la fésotérodine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'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 préimplantatoires et postimplantatoires).

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*), ainsi qu'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 ou l'intervalle QTc à des expositions plasmatiques au moins 33 fois supérieures au pic de concentration moyen de la fraction libre 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 évaluant 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 masculines à des doses allant jusqu'à 45 mg/ kg/jour. A 45 mg/kg/jour, un nombre plus faible 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) chez la mère et la DSEO pour les effets sur la reproduction et le développement embryonnaire précoce étaient toutes deux de 15 mg/kg/jour. Sur la base de l'ASC, l'exposition systémique était de 0,6 à 1,5 fois plus élevée chez les souris que chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'être humain (MRHD), alors que sur la base des concentrations plasmatiques maximales, l'exposition chez la souris était 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

4 mg:

Alcool (poly)vinylique

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Monocaprylocaprate de glycérol

Laurylsulfate de sodium

Laque aluminique d'indigotine (E132)

8 mg :

Alcool (poly)vinylique

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Monocaprylocaprate de glycérol

Laurylsulfate de sodium

Laque aluminique d'indigotine (E132)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 mg: 24 mois

8 mg: 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

4 mg :

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

Conservez la plaquette soigneusement fermée à l'abri de l'humidité.

8 mg :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
Conserver la plaquette soigneusement fermée à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/Alu/PVC-Aluminium.

Fesoterodine EG est disponible en présentations de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 100 comprimés dans des plaquettes perforées ou non perforées ou 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 84x1, 90x1 and 100x1 comprimés dans des plaquettes thermoformées perforées à dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

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

Fesoterodine EG 4 mg comprimés à libération prolongée: BE583680
Fesoterodine EG 8 mg comprimés à libération prolongée: BE583697

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

Date de première autorisation: 22/04/2021
Date de renouvellement de l'autorisation : 01/10/2025

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2025
Date de mise à jour du texte: 09/2023