

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

DENOMINATION :

TOVIAZ ® 4 mg, comprimés à libération prolongée. TOVIAZ ® 8 mg, comprimés à libération prolongée.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg ou 8 mg fumarate de fésotérodine correspondant à respectivement 3,1 mg ou 6,2 mg de fésotérodine

Excipients à effet notoire : chaque comprimé à libération prolongé contient 0,525 mg de lécithine de soja et 91,125 mg de lactose (TOVIAZ ® 4 mg, comprimés à libération prolongée) ou 0,525 mg de lécithine de soja et 58,125 mg de lactose (TOVIAZ ® 8 mg, comprimés à libération prolongée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé à libération prolongée.

TOVIAZ 4mg : Les comprimés sont bleu clair, ovales, biconvexes, pelliculés et portent les lettres « FS » gravées d'un côté.

TOVIAZ 8 mg : Les comprimés sont bleus, ovales, biconvexes, pelliculés et portent les lettres « FT » gravées d'un côté.

DONNEES CLINIQUES :

• **Indications thérapeutiques :**

Traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale.

• **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.

CTJ (applicable au 1^{er} janvier 2015) : 1,019 euros.

Chez les sujets ayant une fonction hépatique et une fonction rénale normales et recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose maximale journalière de TOVIAZ est de 4 mg une fois par jour (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

Populations particulières

Insuffisance hépatique et rénale : 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 Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques).

		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 FG* = 50-80 ml/min ; IR modérée FG = 30-50 ml/min ; IR sévère FG = <30ml/min
(2) Augmentation de dose prudente. Voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques.
(3) Inhibiteurs modérés du CYP3A4. Voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.
(4) Inhibiteurs puissants du CYP3A4. Voir rubriques contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.

*Filtration glomérulaire

TOVIAZ est contre-indiqué chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique Contre-indications).

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de TOVIAZ chez les enfants de moins 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 une boisson et avalés entiers. TOVIAZ peut être administré avec ou sans nourriture.

• **Contre-indications :**

• Hypersensibilité à la substance active ou aux arachides ou au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients • 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 grave • Mégacôlon toxique

• **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

TOVIAZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant: • Une obstruction des voies urinaires cliniquement significative avec risque de rétention

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

urinaire (par exemple un élargissement de la prostate cliniquement significatif dû à une hyperplasie bénigne de la prostate, voir rubrique Contre-indications) • Des troubles gastro-intestinaux obstructifs (par ex. sténose du pylore) • Un reflux gastro-œsophagien et/ou chez les patients qui prennent de façon concomitante des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) pouvant provoquer ou aggraver une œsophagite • Une motilité gastro-intestinale réduite • Une neuropathie végétative • 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 Propriétés pharmacodynamiques) :
• Insuffisance hépatique (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques) • Insuffisance rénale (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques) • Administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) • Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et Propriétés pharmacocinétiques).

Augmentation de la dose :

Chez les patients avec une combinaison 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 tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les patients présentant une cause neurogène d'hyperactivité du detrusor.

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 devra être mise en place/un traitement antibactérien doit être instauré.

Œdème de Quincke :

Des cas d'œdèmes de Quincke ont été rapportés avec la fésotérodine et sont survenus dans certains cas après la première administration. Si un œdème 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 ex. carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Allongement de l'intervalle QT :

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

TOVIAZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (ex. hypokaliémie, bradycardie et administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT) et des maladies cardiaques pré-existantes importantes (ex. ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive) (voir rubrique Effets indésirables). Il en va particulièrement de même lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et Propriétés pharmacodynamiques).

Lactose : Les comprimés à libération prolongée de TOVIAZ contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose.

• **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 ex., amantadine, antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques) car elle peut aboutir à une amplification des effets thérapeutiques et des effets indésirables (par 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 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 ex. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, ritonavir (et tous les régimes IP boostés par ritonavir), saquinovir et téliithromycine (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)).

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 cas d'administration

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

concomitante des 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 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 résulter en une augmentation de l'exposition et des événements indésirables. Une réduction de la posologie à 4 mg peut être nécessaire (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 de l'association de contraceptifs oraux 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.

• Fécondité, 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 (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. L'utilisation de TOVIAZ n'est pas recommandée au cours de la grossesse.

Allaitement

Le passage de la fésotérodine dans le lait maternel humain n'est pas connu ; l'allaitement n'est donc pas recommandé au cours du traitement par TOVIAZ.

Fécondité

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

Aucun essai clinique n'a été mené pour évaluer l'effet de la fésotérodine sur la fertilité humaine. Le fumarate de fésotérodine n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles ou femelles, sur la fonction de reproduction, ou sur le développement embryonnaire précoce du fœtus chez la souris (pour plus de détails, voir rubrique Données de sécurité préclinique). Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'absence de données sur la fertilité, et TOVIAZ ne doit être donné qu'après avoir examiné les risques et les bénéfices individuels.

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

TOVIAZ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est de rigueur chez les conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines en raison de l'apparition possible d'effets indésirables tels qu'une vision trouble, des sensations vertigineuses ou une somnolence (voir rubrique Effets indésirables).

• **Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

La tolérance 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. 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 rapportés lors des essais cliniques contrôlés par placebo et après la mise sur le marché de TOVIAZ. Les effets indésirables sont rapportés dans ce tableau selon les fréquences suivantes : sont ceux qui ont été très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$).

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

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
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 floue	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques			Tachycardie ; Palpitations	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Gorge sèche	Douleur pharyngo-laryngée ; Toux ; Sécheresse nasale	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Douleur abdominale ; Diarrhées ; Dyspepsie ; Constipation ; Nausées	Gêne abdominale ; Flatulences, reflux gastroœsophagien	
Affections hépatobiliaires			Elévation des ALAT ; Elévation des GGT	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption cutanée ; Sécheresse cutanée; Prurit	Œdème de Quincke; Urticaire
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	

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

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 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 ≥ 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 susceptibilités présents individuels des patients (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 (≥ 65 ans) ayant des antécédents d'hyperplasie bénigne de la prostate (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

• **Surdosage** :

Le surdosage d'antimuscariniques, y compris la fésotérodine, peut entraîner des effets anticholinergiques graves. Le traitement doit être un traitement symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, il est recommandé d'assurer un contrôle ECG et de prendre 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 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 graves (par 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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

• **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antispasmodiques urinaires, urologiques. Code ATC : G04B D11.

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

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 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, sur 12 semaines. Les patients recrutés étaient des femmes (79 %) et des hommes (21 %) âgés en moyenne de 58 ans (allant 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 eu 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 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 le tableau 1 ci-dessous).

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

	Étude 1				Étude 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
Évolution par rapport au niveau initial	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
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 %
p		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

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
Évolution par rapport au niveau initial	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
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
Évolution par rapport au niveau initial	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
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
Évolution par rapport au niveau initial	10	27	33	24	8	17	33
p		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

critères d'évaluation primaires

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de la fésotérodine 4 mg et 8 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 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 aux valeurs initiales, en se basant sur la méthode de correction Fridericia, n'a pas montré de différence entre les groupes traitement actif et placebo.

• 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 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

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

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-déisopropyl et N-déisopropyle 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

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (FG 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 atteints d'insuffisance rénale sévère (FG < 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 atteints d'insuffisance hépatique sévère.

• Données de sécurité précliniques

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 du

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

principe actif. 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).

À 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 fertilité masculine ou féminine à la plus forte dose évaluée, 45 mg / kg / jour. La fésotérodine n'a eu aucun effet sur la fonction de reproduction, ou le développement embryonnaire précoce du fœtus à des doses maternelles non toxiques chez la souris, même si une légère baisse de corps jaunes, de sites d'implantation, et de fœtus viables a été notée à la dose maternelle toxique de 45 mg / kg / jour. 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 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, alors que basée sur les concentrations plasmatiques maximales, l'exposition chez la souris a été de 5 à 9 fois plus élevée.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

• Liste des excipients

Noyau du comprimé: xylitol, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hypromellose, dibéhénate de glycérol, talc.

Pelliculage: alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol (3350), talc, lécithine de soja, laque aluminium indigo carmin (E132).

• Durée de conservation

2 ans.

• Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger de l'humidité.

• Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de TOVIAZ 4 mg et 8 mg sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées en aluminium-aluminium par boîtes de 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 ou

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
TOVIAZ 4 MG, 8 MG, COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE

100 comprimés. De plus, les comprimés de TOVIAZ 4 mg et 8 mg sont également conditionnés en flacons en PEHD contenant 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

• **Précautions particulières d'élimination**

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

Numéro d'AMM, prix et conditions de prescription et délivrance

TOVIAZ[®] 4 mg, comprimés à libération prolongée – Boite de 30 comprimés en plaquette thermoformée (alu/alu). CIP : 34009 267 047 2 8 (EU/1/07/386/019). Prix : 29,75 € (applicable au 1^{er} janvier 2015).

TOVIAZ[®] 8 mg, comprimés à libération prolongée – Boite de 30 comprimés en plaquette thermoformée (alu/alu). CIP : 34009 267 048 9 6 (EU/1/07/386/020). Prix : 29,75 € (applicable au 1^{er} janvier 2015).

Liste II.

Remb Sec. Soc. à 30 %.

Collect.

EXPLOITANT : PFIZER – 23-25, avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40.

® : marque déposée.

Date de révision d'AMM: 25/10/2012.

Version n° 005-12/14