

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

TOVIAZ 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

*TOVIAZ 4 mg, comprimés*  
Chaque comprimé à libération prolongée à 4 mg contient 0,525 mg de lécithine de soja et 91,125 mg de lactose.

*TOVIAZ 8 mg, comprimés*  
Chaque comprimé à libération prolongée à 8 mg contient 0,525 mg de lécithine de soja et 58,125 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

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

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

TOVIAZ est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité 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

##### *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 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 4.5).

### 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 4.3, 4.4, 4.5 et 5.2).

		Inhibiteurs modérés <sup>(3)</sup> ou puissants <sup>(4)</sup> du CYP3A4		
		Aucun	Modéré	Puissant
Insuffisance rénale <sup>(1)</sup>	Légère	4 → 8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Doit être évité
	Modérée	4 → 8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Contre-indiqué
	Sévère	4 mg	Doit être évité	Contre-indiqué
Insuffisance hépatique	Légère	4 → 8 mg <sup>(2)</sup>	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 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.

\*Filtration glomérulaire

TOVIAZ est contre-indiqué chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### 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.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou aux arachides ou au soja 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 grave
- Mégacôlon toxique

#### 4.4 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 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 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 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)

##### 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 4.5).

##### Allongement de l'intervalle QT

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 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

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.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

### 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 téli-thromycine (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 cas d'administration 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, la 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 résulter en 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 de l'association de contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol 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'être humain, en fonction de l'ASC (voir rubrique 5.3). 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/des métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu ; l'allaitement n'est donc pas recommandé au cours du traitement par TOVIAZ.

### 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 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 chez l'homme, et TOVIAZ ne doit être donné 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**

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 4.8).

## 4.8 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.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquents</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Peu fréquents</b>	<b>Rares</b>
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 gastro-œsophagien	
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

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
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 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  $\geq 500$  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 signification 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) 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 [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## 4.9 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.



## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### 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**

Paramètre	Étude 1				Étude 2		
	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg	Comparateur actif	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg
<b>Nombre de mictions par 24 heures #</b>							
	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
<b>Taux de répondeurs (réponse au traitement) #</b>							
	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
<b>Nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité par 24 heures</b>							
	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

Paramètre	Étude 1				Étude 2		
	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg	Comparateur actif	Placebo	Fésotérodine 4 mg	Fésotérodine 8 mg
<b>Nombre de jours de continence par semaine</b>							
	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
<b>Volume évacué à chaque miction (ml)</b>							
	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 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 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.

## **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 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 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-déiisopropyl et N-déiisopropyle 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.

## **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 du 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 fonction de reproduction ou la fertilité masculine à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour. À 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<sup>e</sup> 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 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.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 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)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 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 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.

### **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**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgique

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

### TOVIAZ 4 mg, comprimés

EU/1/07/386/001-005

EU/1/07/386/011

EU/1/07/386/013-014

EU/1/07/386/017

EU/1/07/386/019

### TOVIAZ 8 mg, comprimés

EU/1/07/386/006-010

EU/1/07/386/012

EU/1/07/386/015-016

EU/1/07/386/018

EU/1/07/386/020

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

Date de première autorisation : 20 avril 2007

Date de dernier renouvellement : 15 mars 2012

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
Allemagne

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Etui extérieur 4 mg

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOVIAZ 4 mg, comprimés à libération prolongée  
fumarate de fésotérodine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 4 mg de fumarate de fésotérodine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de la lécithine de soja : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés à libération prolongée  
14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
30 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
84 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée  
100 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Emballage scellé  
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/07/386/001 7 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/002 14 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/003 28 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/019 30 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/004 56 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/005 98 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/011 84 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/017 100 comprimés à libération prolongée

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TOVIAZ 4 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**Étiquette des plaquettes thermoformées 4 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOVIAZ 4 mg, comprimés à libération prolongée  
fumarate de fésotérodine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Conditionnement primaire flacons en PEHD – 4 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOVIAZ 4 mg, comprimés à libération prolongée  
fumarate de fésotérodine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 4 mg de fumarate de fésotérodine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de la lécithine de soja : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
90 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/07/386/013 30 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/014 90 comprimés à libération prolongée

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****Boîte extérieure 8 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOVIAZ 8 mg, comprimés à libération prolongée  
fumarate de fésotérodine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 8 mg de fumarate de fésotérodine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de la lécithine de soja: voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés à libération prolongée  
14 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
30 comprimés à libération prolongée  
56 comprimés à libération prolongée  
84 comprimés à libération prolongée  
98 comprimés à libération prolongée  
100 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Emballage scellé  
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP



**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/07/386/006 7 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/007 14 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/008 28 comprimés à libération prolongée  
EU 1/07/386/020 30 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/009 56 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/010 98 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/012 84 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/018 100 comprimés à libération prolongée

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TOVIAZ 8 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**Étiquette des plaquettes thermoformées 8 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOVIAZ 8 mg, comprimés à libération prolongée  
fumarate de fésotérodine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Conditionnement primaire flacons en HDPE – 8 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TOVIAZ 8 mg, comprimés à libération prolongée  
fumarate de fésotérodine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 8 mg de fumarate de fésotérodine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de la lécithine de soja : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés à libération prolongée  
90 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/07/386/015 30 comprimés à libération prolongée  
EU/1/07/386/016 90 comprimés à libération prolongée

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **TOVIAZ 4 mg, comprimés à libération prolongée** **TOVIAZ 8 mg, comprimés à libération prolongée** fumarate de fésotérodine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que TOVIAZ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TOVIAZ
3. Comment prendre TOVIAZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TOVIAZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est ce que TOVIAZ et dans quel cas est-il utilisé**

TOVIAZ contient une substance active appelée fumarate de fésotérodine qui est un traitement antimuscarinique qui réduit l'activité d'une vessie hyperactive et est utilisé chez les adultes pour en traiter les symptômes.

TOVIAZ est utilisé dans le traitement des symptômes de la vessie hyperactive, tels que :

- l'impossibilité de contrôler le moment où vous videz votre vessie (appelée incontinence par impériosité)
- le besoin soudain de vider votre vessie (appelé miction impérieuse)
- le besoin de vider votre vessie plus souvent que d'habitude (appelé pollakiurie)

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TOVIAZ**

##### **Ne prenez jamais TOVIAZ :**

- si vous êtes allergique à la fésotérodine, aux arachides ou au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans TOVIAZ mentionnés dans la rubrique 6 (voir rubrique 2, « TOVIAZ contient du lactose et de l'huile de soja »)
- si vous ne pouvez pas vider totalement votre vessie (rétention urinaire)
- si votre estomac se vide lentement (rétention gastrique)
- si vous avez une maladie oculaire appelée glaucome à angle fermé (pression élevée dans l'œil), et qu'elle n'est pas contrôlée
- si vous avez une faiblesse musculaire excessive (myasthénie grave)
- si vous avez une ulcération et une inflammation du côlon (recto-colite hémorragique grave)
- si vous avez un élargissement anormal ou une distension du côlon (mégacolon toxique)
- si vous avez des problèmes hépatiques graves.
- si vous avez des problèmes rénaux ou de troubles hépatiques modérés à sévères et prenez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes: l'itraconazole ou le kétoconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques), le ritonavir, l'atazanavir, l'indinavir, le saquinavir ou le nelfinavir (médicament antiviral pour traiter le VIH) , la clarithromycine ou la

télithromycine (utilisées pour traiter les infections bactériennes) et la néfazodone (utilisée pour traiter la dépression)

### **Avertissements et précautions**

La fésotérodine ne convient pas forcément à votre cas. Adressez-vous à votre médecin avant de prendre TOVIAZ si l'une des situations suivantes vous concerne :

- si vous avez du mal à vider complètement votre vessie (par exemple en raison d'une augmentation du volume de la prostate)
- si vous avez déjà souffert de ralentissement de la motilité intestinale ou si vous souffrez de constipation sévère
- si vous êtes traité(e) pour une maladie ophtalmique appelée « glaucome à angle fermé »
- si vous avez des troubles graves des reins ou du foie, votre médecin pourra ajuster votre dose
- si vous avez une maladie appelée neuropathie végétative qui se manifeste par des symptômes tels que des modifications de votre pression sanguine ou des troubles de vos fonctions intestinales ou sexuelles
- si vous avez une maladie gastro-intestinale altérant le transit et/ou la digestion des aliments
- si vous avez des brûlures d'estomac ou des éructations (rots).
- si vous avez une infection des voies urinaires, votre médecin pourrait avoir besoin de vous prescrire des antibiotiques

Problèmes cardiaques : si vous souffrez de l'un des troubles suivants, adressez-vous à votre médecin

- vous avez une anomalie de l'ECG (tracé électro-cardiographique) appelé allongement de l'intervalle QT ou vous prenez des médicaments connus pour la provoquer
- vous avez un rythme cardiaque lent (bradycardie)
- vous souffrez d'une maladie du cœur telle qu'une ischémie myocardique (diminution du débit sanguin vers le muscle cardiaque), des battements du cœur irréguliers ou une insuffisance cardiaque
- vous avez une hypokaliémie, qui est une manifestation de taux anormalement faibles de potassium dans votre sang.

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas encore été établi si ce médicament agit chez eux ou si sa sécurité est garantie.

### **Autres médicaments et TOVIAZ**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin vous dira si vous pouvez ou non prendre TOVIAZ avec les autres médicaments.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments de la liste suivante. La prise de ces médicaments en même temps que la fésotérodine pourrait aggraver ou multiplier des effets indésirables tels qu'une sécheresse de la bouche, une constipation, une difficulté à vider entièrement votre vessie ou une somnolence.

- des médicaments contenant la substance active amantadine (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson)
- certains médicaments utilisés pour augmenter la motilité gastro-intestinale ou pour soulager les crampes d'estomac ou les spasmes et pour prévenir le mal des transports comme les médicaments contenant le métoclopramide.
- certains médicaments utilisés pour traiter des maladies psychiatriques comme les antidépresseurs et les neuroleptiques.

Veillez également prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments contenant l'une des substances actives suivantes peuvent accélérer la décomposition de la fésotérodine et ainsi diminuer son effet : millepertuis (médicament à base de plante), rifampicine (utilisée pour traiter les infections bactériennes), carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital (utilisés, entre autres, pour traiter l'épilepsie)



- les médicaments contenant l'une des substances actives suivantes peuvent augmenter les taux sanguins de fésotérodine : itraconazole ou kétoconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir ou nelfinavir (médicaments antiviraux pour traiter le VIH), clarithromycine ou télichromycine (utilisés pour traiter les infections bactériennes), néfazodone (utilisé pour traiter la dépression), fluoxétine ou paroxétine (utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété), le bupropion (utilisé pour arrêter de fumer ou pour traiter la dépression), quinidine (utilisé pour traiter les arythmies) et cinacalcet (utilisé pour traiter l'hyperparathyroïdie).
- médicaments contenant la substance active méthadone (utilisée dans le traitement des douleurs sévères et des problèmes d'abus).

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas prendre TOVIAZ si vous êtes enceinte car les effets de la fésotérodine sur la grossesse et sur le bébé à naître ne sont pas connus.

On ignore si la fésotérodine passe dans le lait maternel humain, n'allaitiez pas au cours du traitement par TOVIAZ.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

TOVIAZ peut provoquer une vision trouble, des sensations vertigineuses et une somnolence. Si vous ressentez l'un de ces effets, il est déconseillé de conduire et d'utiliser certains outils ou machines.

### **TOVIAZ contient du lactose et de l'huile de soja**

TOVIAZ contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez le avant de prendre ce médicament.

TOVIAZ contient de l'huile de soja. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

## **3. Comment prendre TOVIAZ**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale recommandée de TOVIAZ est d'un comprimé à 4 mg par jour. Selon la façon dont vous répondez au traitement, votre médecin pourra vous prescrire une dose supérieure ; un comprimé à 8 mg par jour.

Vous devez avaler le comprimé entier avec de l'eau. Ne mâchez pas le comprimé. TOVIAZ peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Il pourra vous être plus facile de penser à prendre votre médicament si vous le prenez à une heure fixe tous les jours.

### **Si vous avez pris plus de TOVIAZ que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, ou si quelqu'un d'autre prend accidentellement vos comprimés, contactez immédiatement votre médecin ou un hôpital pour savoir comment réagir. Montrez-leur la boîte de comprimés.

### **Si vous oubliez de prendre TOVIAZ**

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en souvenez mais ne prenez pas plus d'un comprimé par jour. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre TOVIAZ**

N'arrêtez pas de prendre TOVIAZ sans avoir d'abord consulté votre médecin car vos symptômes d'hyperactivité de la vessie pourraient alors ressurgir ou s'aggraver à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves**

Des réactions allergiques graves, y compris un œdème de Quincke, sont rarement survenues. Vous devez arrêter de prendre TOVIAZ et contacter immédiatement votre médecin si vous avez un gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge.

### **Autres effets indésirables**

#### **Très fréquents** (pouvant être observés chez plus d'1 personne sur 10)

Vous pourriez avoir une sécheresse de la bouche. Cet effet est généralement léger ou modéré. Il peut conduire à un plus grand risque de caries dentaires. Par conséquent, vous devez vous brosser les dents régulièrement deux fois par jour et consulter un dentiste si vous avez un doute.

#### **Fréquents** (pouvant être observés chez jusqu'à 1 personne sur 10)

- sécheresse de l'œil
- constipation
- difficultés à digérer les aliments (dyspepsie)
- tension ou douleur lors de la vidange de la vessie (dysurie)
- étourdissements
- maux de tête
- maux d'estomac
- diarrhées
- envie de vomir (nausées)
- troubles du sommeil (insomnies)
- gorge sèche.

#### **Peu fréquents** (pouvant être observés chez jusqu'à 1 personne sur 100)

- infection des voies urinaires
- envie de dormir (sommolences)
- perte du goût (dysgueusie)
- vertiges
- éruption cutanée
- dessèchement de la peau
- démangeaisons
- sensation de gêne au niveau de l'estomac
- gaz (flatulences)
- difficultés à vider totalement la vessie (rétention urinaire)
- temps de latence avant d'uriner (hésitation urinaire)
- fatigue extrême (épuisement)
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- palpitations
- problèmes hépatiques
- toux

- sécheresse nasale
- mal de gorge.
- remontée du liquide acide de l'estomac
- vision floue

**Rares** (pouvant être observés chez jusqu'à 1 personne sur 1000)

- urticaire
- confusion

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver TOVIAZ**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient TOVIAZ**

- La substance active est le fumarate de fésotérodine.

#### *TOVIAZ 4 mg*

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

#### *TOVIAZ 8 mg*

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

- Les autres composants sont :

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

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

## Qu'est-ce que TOVIAZ et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée de TOVIAZ 4 mg sont bleu clair, ovales, bombés des deux côtés, pelliculés et portent les lettres « FS » gravées sur une face.

Les comprimés à libération prolongée de TOVIAZ 8 mg sont bleus, ovales, bombés des deux côtés, pelliculés et portent les lettres « FT » gravées sur une face.

TOVIAZ est disponible en plaquettes thermoformées, par boîtes de 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 et 100 comprimés à libération prolongée. De plus, TOVIAZ est également disponible en flacons en PEHD contenant 30 ou 90 comprimés.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

Fabricant :

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
Allemagne

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: + 36 1 488 37 00

### **Česká Republika**

Pfizer PFE, spol. s.r.o.  
Tel: +420 283 004 111

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel: + 356 21 22 01 74

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 6785800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 81 7690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL, filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>.