

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTOVIAZ^{MD}

Comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée

à 4 et à 8 mg

Anticholinergique – Antispasmodique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
25 novembre 2015

M.D. de C.P. Pharmaceuticals International C.V.
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2014

N° de contrôle : 180413

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET CONSERVATION	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	34

PrTOVIAZ^{MC}

(comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés à libération prolongée dosés à 4 et à 8 mg	Lécithine de soya, lactose monohydraté <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TOVIAZ^{MC} (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) est indiqué pour le traitement symptomatique de la vessie hyperactive, se caractérisant par une fréquence mictionnelle accrue, une urgence mictionnelle, une incontinence d'urgence ou toute combinaison de ces symptômes.

Personnes âgées (> 65 ans) :

D'après les études cliniques, il n'y a pas de différence globale apparente entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) quant à l'innocuité de la fésotérodine en comprimés à libération prolongée. Par conséquent, un réglage posologique ne s'impose pas nécessairement chez les patients âgés (*voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières***).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de TOVIAZ n'ont pas été établies chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

- Rétention urinaire
- Rétention gastrique
- Glaucome à angle fermé non maîtrisé
- Hypersensibilité au fumarate de fésotérodine, aux comprimés de L-tartrate de toltérodine,

aux capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, au soya, aux arachides, au lactose ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système cardiovasculaire

Comme tous les autres antimuscariniques, TOVIAZ est associé à une accélération de la fréquence cardiaque, laquelle est corrélée à une augmentation de la dose (*voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique***). On ne dispose ni de données cliniques ni de données de pharmacovigilance qui confirment que TOVIAZ est susceptible d'aggraver certaines maladies cardiaques. Cela dit, comme ce médicament appartient à la classe des anticholinergiques, qui sont réputés pour entraîner des effets cardiaques, la prudence est de mise lorsqu'on le prescrit à un patient présentant une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque, une arythmie ou une tachycardie.

Système endocrinien et métabolisme

CYP3A4

La prudence est de mise lorsqu'on prescrit la fésotérodine ou qu'on fait passer la dose de 4 à 8 mg chez des patients prédisposés à une exposition accrue au métabolite actif en raison notamment de la prise concomitante d'inhibiteurs de la CYP3A4.

On déconseille d'administrer TOVIAZ à des doses supérieures à 4 mg en présence d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole et la clarithromycine.

Aucun réglage posologique n'est recommandé en présence d'inhibiteurs modérés de la CYP3A4 tels que le fluconazole.

Bien qu'on n'ait pas étudié les effets des inhibiteurs faibles de la CYP3A4 telle la cimétidine, certaines interactions pharmacocinétiques sont à prévoir, mais dans une moindre mesure qu'avec les inhibiteurs modérés de cette isoenzyme (*voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Biotransformation***).

CYP2D6

Un sous-ensemble d'individus présentent une carence en CYP2D6 fonctionnelle et sont, de ce fait, considérés comme des métaboliseurs lents (*voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Biotransformation, Variabilité de la biotransformation par la CYP2D6***).

On a constaté que l'exposition au métabolite actif de la fésotérodine était plus importante chez les métaboliseurs lents sous kétoconazole (un inhibiteur puissant de la CYP3A4) que chez les

métaboliseurs rapides qui ne prenaient pas de kétoconazole (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*, Tableau 2).

Appareil digestif

Risque de rétention gastrique

Puisque TOVIAZ (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée), comme tous les autres antimuscariniques, peut entraîner une rétention gastrique, il faut l'administrer avec prudence aux patients qui présentent une réduction de la motilité gastro-intestinale, y compris une constipation sévère, ou qui souffrent de troubles digestifs obstructifs, telle une sténose pylorique (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Appareil génito-urinaire

Risque de rétention urinaire

TOVIAZ, comme tout autre antimuscarinique, doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'une obstruction vésicale d'importance clinique, en raison du risque de rétention urinaire (*voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Administration en association avec d'autres médicaments, Alphabloquants pour le soulagement des symptômes du bas appareil urinaire [SBAU] chez l'homme*).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

TOVIAZ doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire de régler la posologie en présence d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'usage de la fésotérodine chez les patients ayant une atteinte hépatique grave n'est toutefois pas recommandé (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

Système immunitaire

Œdème angioneurotique

Des cas d'œdème angioneurotique de la face, des lèvres, de la langue et/ou du larynx ont été rapportés par suite de l'emploi de la fésotérodine, parfois après l'administration de la première dose. Lorsqu'il touche les voies respiratoires supérieures, l'œdème angioneurotique peut s'avérer mortel. En cas d'atteinte de la langue, de l'hypopharynx ou du larynx, il faut cesser sans tarder le traitement par la fésotérodine et instaurer un traitement approprié et/ou prendre les mesures qui s'imposent pour dégager rapidement les voies aériennes du patient.

Lactose

Les comprimés TOVIAZ à libération prolongée contiennent du lactose. Les patients qui présentent des troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Fonction neurologique

Comme dans le cas des autres antimuscariniques, il faut administrer TOVIAZ avec prudence aux patients souffrant de myasthénie grave.

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé maîtrisé

Comme tous les antimuscariniques, TOVIAZ doit être employé avec prudence chez les patients recevant un traitement contre un glaucome à angle fermé (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction rénale

Il faut administrer TOVIAZ avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun réglage posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. On déconseille cependant d'administrer la fésotérodine à des doses supérieures à 4 mg en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Populations particulières

Fertilité : Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer les effets de la fésotérodine sur la fertilité humaine. Chez la souris, la fésotérodine n'a pas eu d'effet sur la fertilité aux doses non toxiques pour les mères (*voir* **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**).

Femmes enceintes : Il n'existe pas de données pertinentes sur l'emploi de la fésotérodine chez la femme enceinte. Les études de toxicité pour la reproduction menées chez l'animal ont révélé que la fésotérodine était embryotoxique aux doses quasi toxiques pour les mères (*voir* **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie**). Comme le risque chez l'humain n'est pas connu, la fésotérodine ne doit être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé. La fésotérodine ne doit être administrée aux femmes aptes à procréer que si ces dernières utilisent une méthode de contraception adéquate.

Femmes qui allaitent : On ignore si la fésotérodine est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé durant un traitement par la fésotérodine.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TOVIAZ n'ont pas été établies chez l'enfant.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques, aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes. Il faut cependant souligner que les participants à ces études avaient été triés sur le volet et qu'ils étaient en relativement bonne santé. Cela dit, l'âge n'influe pas de façon significative sur la pharmacocinétique de la fésotérodine. Un réglage posologique ne s'impose pas nécessairement chez les patients âgés (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Personnes âgées (> 65 ans)** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique clinique - Populations particulières**).

Information pour le patient

Conseiller au patient d'éviter de conduire, d'utiliser des machines ou de s'adonner à d'autres activités potentiellement dangereuses tant et aussi longtemps qu'il ne sait pas dans quelle mesure TOVIAZ peut affecter ses capacités (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En raison des propriétés pharmacologiques de la fésotérodine, le traitement peut causer des effets antimuscariniques légers ou modérés comme une sécheresse buccale, de la constipation, une sécheresse oculaire et une dyspepsie.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité de TOVIAZ (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) a été évaluée essentiellement dans le cadre d'essais comparatifs de phases II et III, auxquels ont pris part un total de 2859 patients qui avaient une vessie hyperactive, dont 2288 ont été traités par la fésotérodine. De ce nombre, 782 et 785 ont reçu TOVIAZ à la dose de 4 mg/jour et de 8 mg/jour, respectivement, et ce, pendant 8 ou 12 semaines. Quelque 80 % des participants ont été exposés à TOVIAZ pendant plus de 10 semaines.

Les deux études de phase III d'une durée de 12 semaines sur l'efficacité et l'innocuité de la fésotérodine, de même que les études ouvertes de prolongation qui ont suivi ont réuni au total 1964 patients. Parmi eux, 554 ont reçu TOVIAZ à la dose de 4 mg/jour et 566, à la dose de 8 mg/jour.

Si l'on tient compte de tous les essais comparatifs combinés de phases II et III avec placebo, la fréquence des manifestations indésirables graves a été de 1,9 % chez les sujets sous placebo, de 3,5 % chez les patients ayant reçu TOVIAZ à la dose de 4 mg et de 2,9 % chez ceux qui ont reçu TOVIAZ à la dose de 8 mg. Les investigateurs ont jugé que ces manifestations n'étaient pas ou vraisemblablement pas liées au médicament à l'étude, sauf chez quatre patients sous TOVIAZ qui ont chacun fait état d'une manifestation indésirable grave : angine, douleur thoracique, gastro-entérite et allongement de l'intervalle QT à l'ECG.

La sécheresse buccale était la manifestation indésirable la plus souvent rapportée parmi les patients soumis à TOVIAZ. Elle était plus fréquente chez les sujets traités à la dose de 8 mg/jour (35 %) ou de 4 mg/jour (19 %) que chez les sujets recevant le placebo (7 %). Elle a mené à l'abandon du traitement chez 0,4 %, 0,4 % et 0,8 % des patients ayant reçu un placebo, TOVIAZ à 4 mg/jour et TOVIAZ à 8 mg/jour, respectivement. Dans la plupart des cas, elle est apparue moins de 1 mois après la mise en route du traitement.

La constipation venait au deuxième rang des manifestations indésirables signalées le plus fréquemment. Elle a touché 2 % des sujets sous placebo, 4 % des patients sous TOVIAZ à 4 mg/jour et 6 % des patients sous TOVIAZ à 8 mg/jour.

Le tableau 1 énumère les manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients traités par TOVIAZ (à 4 ou à 8 mg/jour pendant au plus 12 semaines) et à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo dans l'ensemble des essais comparatifs de phase III avec répartition aléatoire. Toutes les manifestations sont répertoriées, peu importe le lien de causalité avec le traitement.

Tableau 1 - Manifestations indésirables observées chez au moins 1 % des patients et à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo dans les essais comparatifs à double insu de phase III d'une durée de 12 semaines

Appareil ou système / Terme privilégié	Placebo N = 554 %	TOVIAZ 4 mg/jour N = 554 %	TOVIAZ 8 mg/jour N = 566 %
Troubles digestifs			
Sécheresse buccale	7,0	18,8	34,6
Constipation	2,0	4,2	6,0
Dyspepsie	0,5	1,6	2,3
Nausées	1,3	0,7	1,9
Douleur épigastrique	0,5	1,1	0,5
Infections			
Infection des voies urinaires	3,1	3,2	4,2
Infection des voies respiratoires supérieures	2,2	2,5	1,8
Troubles oculaires			
Sécheresse oculaire	0	1,4	3,7
Troubles rénaux et urinaires			
Dysurie	0,7	1,3	1,6
Rétention urinaire	0,2	1,1	1,4
Troubles respiratoires			
Toux	0,5	1,6	0,9
Sécheresse de la gorge	0,4	0,9	2,3
Troubles généraux			
Œdème périphérique	0,7	0,7	1,2
Troubles de l'appareil locomoteur			
Dorsalgie	0,4	2,0	0,9
Troubles psychiatriques			
Insomnie	0,5	1,3	0,4

Appareil ou système / Terme privilégié	Placebo N = 554 %	TOVIAZ 4 mg/jour N = 554 %	TOVIAZ 8 mg/jour N = 566 %
Épreuves de laboratoire			
Augmentation du taux d'ALAT	0,9	0,5	1,2
Augmentation du taux de GGT	0,4	0,4	1,2
Troubles cutanés			
Éruption cutanée	0,5	0,7	1,1

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

Des patients ont également reçu TOVIAZ pendant un maximum de 3 ans dans le cadre de la phase de prolongation ouverte d'un essai de phase II et de deux essais de phase III. Si l'on combine tous les essais ouverts, ce sont 857, 701, 529 et 105 patients qui ont reçu TOVIAZ pendant au moins 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans, respectivement. Les manifestations indésirables observées pendant les essais ouverts de longue durée étaient comparables à celles qui avaient été recensées dans les essais comparatifs avec placebo de 12 semaines, et comprenaient : la sécheresse buccale, la constipation, la sécheresse oculaire, la dyspepsie et les douleurs abdominales. Comme ce fut le cas dans les essais comparatifs, la sécheresse buccale et la constipation ont été la plupart du temps d'intensité légère à modérée. Les manifestations indésirables graves, jugées au mieux comme possiblement liées au médicament à l'étude par l'investigateur, et signalées plus d'une fois pendant la période ouverte de traitement d'une durée maximale de 3 ans sont : la rétention urinaire (3 cas), la diverticulite (3 cas), la constipation (2 cas), le syndrome du côlon irritable (2 cas) et un allongement de l'intervalle QTc (QT corrigé) à l'électrocardiographie (2 cas).

L'innocuité de TOVIAZ a par ailleurs été confirmée dans deux autres études à double insu avec répartition aléatoire d'une durée de 12 semaines, qui ont permis de comparer TOVIAZ à un placebo et à un agent actif (toltérodine à libération prolongée à 4 mg). Si l'on tient compte des deux études combinées, 1527 patients ont reçu TOVIAZ à 8 mg, 1552 patients, la toltérodine à libération prolongée et 755 patients, le placebo. Les manifestations indésirables survenues le plus souvent pendant le traitement avec TOVIAZ au cours de ces deux études (sécheresse buccale, constipation et céphalées) étaient similaires à celles qui avaient été observées dans les études comparatives de 12 semaines avec placebo.

Dans les essais cliniques ayant comparé la fésotérodine à un placebo, on a rapporté des hausses marquées des taux d'enzymes hépatiques (ALAT et GGT) à une fréquence qui ne différait toutefois pas de celle observée chez les sujets recevant le placebo. Le lien avec la fésotérodine n'a pas été élucidé.

TOVIAZ a été associé à une accélération de la fréquence cardiaque, effet bien connu des antimuscariniques, laquelle était corrélée à une augmentation de la dose. Dans les études comparatives de phase III avec placebo menées auprès de patients ayant une vessie hyperactive, les augmentations moyennes de la fréquence cardiaque par rapport au groupe placebo ont été de

3 à 4 battements par minute dans le groupe fésotérodine recevant la dose de 4 mg/jour et de 3 à 5 battements par minute dans le groupe fésotérodine recevant la dose de 8 mg/jour (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique*).

Personnes âgées (> 65 ans) :

Des 1567 patients qui ont reçu TOVIAZ à raison de 4 ou de 8 mg/jour au cours des études comparatives avec placebo de phases II et III ayant porté sur l'efficacité et l'innocuité du médicament, 515 (33 %) avaient 65 ans ou plus, et 140 (9 %) avaient franchi le cap des 75 ans. En matière d'efficacité et d'innocuité, aucune différence globale particulière n'a été observée dans ces études entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus. Cela dit, les effets indésirables antimuscariniques, dont la sécheresse buccale, la constipation, la dyspepsie, l'augmentation du volume résiduel d'urine, les étourdissements (à 8 mg seulement) et les infections des voies urinaires, ont été plus fréquents chez les patients de 75 ans et plus que chez les plus jeunes.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les manifestations suivantes ont été associées à l'utilisation de la fésotérodine dans le monde depuis sa commercialisation :

Troubles oculaires : Vision trouble.

Troubles cardiaques : Palpitations.

Troubles du système nerveux central : étourdissements, céphalées.

Troubles cutanés et sous-cutanés : Œdème angioneurotique y compris les cas s'accompagnant d'une obstruction des voies respiratoires, d'un œdème de la face, de réactions d'hypersensibilité, d'urticaire, de prurit et d'une éruption cutanée.

Troubles rénaux et urinaires : Rétention urinaire.

Étant donné que ces manifestations sont signalées de manière spontanée par des patients de partout au monde, ni leur fréquence, ni leur éventuel lien avec la fésotérodine ne peuvent être établis avec précision.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante de TOVIAZ (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) et d'autres médicaments dotés de propriétés anticholinergiques peut entraîner une augmentation des effets indésirables et/ou de l'effet thérapeutique. TOVIAZ est rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques en 5-hydroxyméthyl toltérodine (5-HMT), son métabolite actif, lequel est par la suite métabolisé sous l'effet principalement des

isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4. Aux concentrations thérapeutiques, la 5-HMT n'est pas un inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ni un inducteur des isoenzymes 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4 du CYP.

Administration en association avec d'autres médicaments :

Alphabloquants pour le soulagement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) chez l'homme :

Une étude menée auprès d'hommes de 40 ans et plus qui présentaient des symptômes d'hyperactivité vésicale et qui prenaient un alphabloquant pour soulager des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) n'a pas permis d'établir l'efficacité de TOVIAZ. Il n'y a pas eu de hausse de la fréquence des cas de rétention urinaire aiguë. Cependant, des manifestations urinaires telles que la rétention urinaire et la dysurie ont été signalées plus souvent pendant le traitement dans le groupe recevant la fésotérodine en traitement d'appoint que dans le groupe recevant le placebo (rétention urinaire : 2,3 % vs 0,4 % et dysurie : 3,2 % vs 0,6 %). TOVIAZ doit être administré avec prudence aux hommes chez qui on soupçonne une obstruction vésicale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire*).

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament connues ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole (inhibiteurs puissants de la CYP3A4)	EC	<p>L'administration de kétoconazole à raison de 200 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours a eu pour effet de multiplier par 2,0 et par 2,3, respectivement, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine chez des métaboliseurs rapides qui avaient reçu 8 mg de TOVIAZ par voie orale.</p> <p>Chez les métaboliseurs lents, l'administration de kétoconazole à la dose de 200 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours a eu pour effet de multiplier par 2,1 et par 2,5, respectivement, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine. Par ailleurs, chez les métaboliseurs lents sous kétoconazole, la C_{max} et l'ASC ont été multipliées par 4,5 et 5,7, respectivement, par rapport aux métaboliseurs rapides qui ne prenaient pas de kétoconazole.</p> <p>Sous l'effet de l'administration de 200 mg de kétoconazole 1 f.p.j. pendant 5 jours, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif de la fésotérodine ont augmenté par un facteur de 2,2 chez les métaboliseurs rapides, et de 1,5 et de 1,9, respectivement, chez les métaboliseurs lents. Par ailleurs, chez les métaboliseurs lents sous kétoconazole, la C_{max} et l'ASC ont augmenté par un facteur de 3,4 et de 4,2, respectivement, comparativement aux métaboliseurs rapides non sous kétoconazole.</p>	On déconseille d'administrer la fésotérodine à des doses supérieures à 4 mg chez les patients prenant un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole et la clarithromycine.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Fluconazole (inhibiteurs modérés de la CYP3A4)	EC	L'administration conjointe de 8 mg de fésotérodine et de 200 mg de fluconazole 2 f.p.j. a eu pour effet d'augmenter la C_{max} et l' ASC_{inf} du métabolite actif de la fésotérodine d'environ 19 % (11 – 28 %) et 27 % (18 – 36 %), respectivement.	Ces augmentations ne sont pas considérées comme pertinentes en clinique. Aucun réglage de la posologie n'est recommandé lorsque la fésotérodine est administrée en concomitance avec un inhibiteur modéré de la CYP3A4.
Cimétidine (inhibiteurs faibles de la CYP3A4)	T	On n'a pas étudié l'effet des inhibiteurs faibles de la CYP3A4, mais on ne prévoit pas qu'il soit supérieur à celui des inhibiteurs modérés.	
Rifampicine (inducteurs de la CYP3A4)	EC	L'induction de la CYP3A4 faisant suite à l'administration de 600 mg de rifampicine 1 f.p.j. a eu pour effet de faire diminuer la C_{max} et l' ASC du métabolite actif de la fésotérodine d'environ 70 % et 75 %, respectivement, après l'administration orale de 8 mg de fésotérodine. La demi-vie terminale du métabolite actif est demeurée inchangée.	L'induction de la CYP3A4 peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique du métabolite actif de la fésotérodine. Si aucun réglage posologique n'est recommandé en présence d'inducteurs de la CYP3A4 comme la rifampicine ou la carbamazépine, leur emploi concomitant est néanmoins déconseillé.
Inhibiteurs de la CYP2D6	T	Chez les métaboliseurs lents, la C_{max} et l' ASC du métabolite actif ont été multipliées par 1,7 et 2,0, respectivement.	L'interaction avec les inhibiteurs de la CYP2D6 n'a pas été évaluée en clinique. Aucun réglage posologique n'est recommandé en présence d'inhibiteurs de la CYP2D6.
Warfarine	EC	Une étude clinique a révélé que l'administration de 8 mg de fésotérodine 1 f.p.j. n'avait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique ni sur l'activité anticoagulante d'une dose unique de 25 mg de warfarine chez des volontaires sains. La surveillance normale des effets thérapeutiques de la warfarine doit être maintenue.	
Contraceptifs oraux	EC	La présence de fésotérodine n'a pas modifié de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux combinés renfermant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel.	

EC = essai clinique; T = théorie; f.p.j. = fois par jour; C_{max} = concentration maximale; ASC = aire sous la courbe

Interactions médicament-aliment

Les comprimés de fésotérodine peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les aliments n'exercent pas d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique de la fésotérodine. La

prise concomitante d'aliments augmente l'ASC du métabolite actif de 19 %, et la C_{\max} , de 18 %
(voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de TOVIAZ (fumarate de fésotérodine) peut être affectée par les facteurs suivants :

- réponse et tolérance du patient;
- insuffisance hépatique ou rénale;
- emploi simultané d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4

(voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et réglage posologique**).

Dose recommandée et réglage posologique

On recommande d'amorcer le traitement par TOVIAZ à raison de 4 mg une fois par jour. La dose peut être portée à 8 mg une fois par jour, selon la réponse du patient et la tolérabilité du médicament.

La dose quotidienne de TOVIAZ ne doit pas dépasser 4 mg chez :

- les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min);
- les patients prenant un inhibiteur puissant de la CYP3A4 tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole ou la clarithromycine.

Il est déconseillé d'employer TOVIAZ en présence d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Un réglage posologique ne s'impose pas nécessairement chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Administration

TOVIAZ peut être pris avec ou sans nourriture, pendant la journée ou au coucher. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide, sans être mâchés, coupés ou écrasés (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Jour vs soir**).

SURDOSAGE

Comme il peut avoir des effets antimuscariniques graves, le surdosage par la fésotérodine doit être traité en conséquence.

En cas de surdosage par la fésotérodine, il convient de procéder à un lavage gastrique et à l'administration de charbon activé. Les traitements symptomatiques recommandés sont les suivants : en présence de graves effets anticholinergiques centraux (hallucinations, excitation intense), administrer un inhibiteur de la cholinestérase tel que la physostigmine; si une excitation et des convulsions se produisent, administrer un anticonvulsivant comme le diazépam; en cas d'insuffisance respiratoire, assister la respiration; en cas d'arrêt respiratoire, administrer la respiration artificielle; en présence de tachycardie, traiter le patient au moyen d'un bêtabloquant;

s'il se produit une rétention urinaire, mettre une sonde en place; en présence d'une mydriase gênante, installer le patient dans une chambre sombre et/ou lui administrer des gouttes ophtalmiques de pilocarpine. Enfin, il importe de surveiller l'activité cardiaque par ECG.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La fésotérodine est un antagoniste compétitif unique des récepteurs muscariniques. À la suite de son administration orale, elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases non spécifiques en 5-hydroxyméthyl toltérodine (5-HMT), métabolite actif à l'origine de son activité antimuscarinique. La conversion de TOVIAZ (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) en son métabolite actif ne nécessite pas l'intervention des isoenzymes du cytochrome P450.

Les récepteurs muscariniques jouent un rôle dans la contraction des muscles lisses de la vessie et la stimulation de la sécrétion salivaire. On croit que la fésotérodine exerce son effet en inhibant ces récepteurs dans la vessie.

Pharmacodynamie

Dans une étude d'urodynamique ayant porté sur des patients aux prises avec des contractions involontaires du détrusor, on a évalué les effets de l'administration de fésotérodine sur la capacité vésicale ainsi que sur le volume atteint par la vessie lorsque se manifeste la première contraction. La fésotérodine a augmenté ces deux paramètres de façon proportionnelle à la dose, ce qui concorde avec un effet antimuscarinique sur la vessie.

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique

Afin d'évaluer l'effet de la fésotérodine à 4 mg (dose thérapeutique) et à 28 mg (dose suprathérapeutique) sur les paramètres électrocardiographiques, on a mené une étude à double insu d'une durée de 3 jours avec répartition aléatoire et groupes parallèles, comportant une comparaison avec un placebo et un agent actif (moxifloxacine à 400 mg une fois par jour) chez 261 hommes et femmes de 44 à 65 ans. Les paramètres électrocardiographiques ont été mesurés durant 24 heures avant et après l'administration de la première dose du médicament à l'étude, ainsi qu'après la troisième. La décision d'administrer 28 mg de fésotérodine avait été motivée par le fait qu'à cette dose, l'exposition au métabolite actif chez les métaboliseurs rapides se compare à celle que l'on observe chez les métaboliseurs lents qui reçoivent la fésotérodine à la dose de 8 mg en concomitance avec un inhibiteur de la CYP3A4. L'étude a montré qu'aux doses de 4 et de 28 mg/jour, la fésotérodine ne prolonge pas la durée du complexe QRS et n'allonge pas les intervalles QTc et PR.

TOVIAZ a été associé à une accélération de la fréquence cardiaque, effet bien connu des antimuscariniques, laquelle était corrélée à une augmentation de la dose. Au troisième jour de l'étude décrite ci-dessus, la fréquence cardiaque était plus élevée, en moyenne de 3 et de 11 battements par minute sur 24 heures, dans les groupes traités par la fésotérodine aux doses de 4 mg/jour et de 28 mg/jour, respectivement, par comparaison avec le groupe placebo (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Dans cette étude, la surveillance systématique de l'innocuité prévoyait notamment la mesure de la tension artérielle. Ainsi, au troisième jour du traitement, on a mesuré la tension artérielle des patients de 4 à 5 heures après l'administration du médicament à l'étude. Par rapport aux valeurs initiales, la tension artérielle systolique (TAS) avait varié en moyenne de -1,9 mmHg (intervalle de confiance [IC] à 90 % : -4,0 à 0,1) dans le groupe ayant reçu la fésotérodine à 4 mg/jour, de 0,3 mmHg (IC à 90 % : -2,4 à 2,9) dans le groupe ayant reçu la fésotérodine à 28 mg/jour, et de -3,8 mmHg (IC à 90 % : -6,1 à -1,5) chez les témoins. Quant à la tension artérielle diastolique (TAD), les variations moyennes par rapport aux valeurs initiales s'établissaient comme suit : 1,4 mmHg (IC à 90 % : -0,2 à 3,1) avec la fésotérodine à 4 mg/jour; 3,7 mmHg (IC à 90 % : -1,9 à 5,4) avec la fésotérodine à 28 mg/jour; et -2,9 mmHg (IC à 90 % : -4,7 à -1,1) avec le placebo. Dans les essais cliniques comparatifs de phase III, on a mesuré la TAS et la TAD à l'état d'équilibre à l'occasion de chaque visite à la clinique. On n'a pas observé de différence entre le placebo et la fésotérodine, que ce soit à 4 ou à 8 mg/jour.

Évaluation de la fonction cognitive chez des personnes âgées en santé

Une étude de phase I comportant 4 traitements, menée à double insu avec permutation a comparé la fésotérodine à 4 mg, la fésotérodine à 8 mg, un placebo et l'alprazolam à 1 mg (agent de comparaison actif) administrés à des volontaires sains âgés (n = 20, âge moyen : 72 ans) afin d'en évaluer les effets à l'aide de divers tests cognitifs informatisés et tests de mémoire (tests CogState, comportant des tâches de détection, d'identification, de rappel d'une carte et d'apprentissage continu de paires associées ainsi que le labyrinthe de Groton) et le test RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*). Les analyses n'ont pas permis de déceler de différence statistiquement significative entre la fésotérodine à 4 mg et le placebo ($p = 0,1198$) ni entre la fésotérodine à 8 mg et le placebo ($p = 0,2459$) quant au paramètre principal (tâche de détection du CogState). Les résultats de la comparaison avec l'agent de comparaison actif ont confirmé la validité de l'évaluation réalisée. Des résultats comparables ont été obtenus pour tous les autres paramètres pharmacodynamiques, y compris le test RAVLT; ils se sont avérés non significatifs sur le plan statistique entre la fésotérodine et le placebo.

Pharmacocinétique

Absorption : La fésotérodine est bien absorbée à la suite de son administration orale. Comme elle est rapidement et largement hydrolysée par des estérases non spécifiques en son métabolite actif (5-hydroxyméthyl toltérodine, ou 5-HMT), la fésotérodine ne peut être détectée dans le plasma. La biodisponibilité du métabolite actif est de 52 %. Après administration orale d'une dose unique ou de doses multiples de fésotérodine allant de 4 à 28 mg, les concentrations plasmatiques du métabolite actif sont proportionnelles à la dose et atteignent leur maximum après 5 heures environ. L'administration de doses multiples n'entraîne pas d'accumulation.

Le tableau 3 résume les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif (5-HMT) mesurés après administration d'une dose unique de 4 mg ou de 8 mg de TOVIAZ chez des métaboliseurs rapides (MR) et des métaboliseurs lents (ML) à jeun.

Tableau 3 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique – CV) du métabolite actif (5-HMT) mesurés après administration d'une dose unique de 4 mg ou de 8 mg de TOVIAZ chez des métaboliseurs rapides (MR) et des métaboliseurs lents (ML) à jeun

Paramètre	TOVIAZ à 4 mg		TOVIAZ à 8 mg	
	MR (n = 16)	ML (n = 8)	MR (n = 16)	ML (n = 8)
C _{max} (ng/mL)	1,89 [43 %]	3,45 [54 %]	3,98 [28 %]	6,90 [39 %]
ASC _{0-t} (ng*h/mL)	21,2 [38 %]	40,5 [31 %]	45,3 [32 %]	88,7 [36 %]
t _{max} (h) ^a	5 [2-6]	5 [5-6]	5 [3-6]	5 [5-6]
t _{1/2} (h)	7,31	7,31	8,59	7,66

MR = métaboliseurs rapides, ML = métaboliseurs lents, CV = coefficient de variation

C_{max} = concentration plasmatique maximale, ASC_{0-t} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 au temps de la dernière concentration mesurable; t_{max} = temps correspondant à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale; t_{1/2} = demi-vie terminale

^a Médiane [minimum-maximum]

Distribution : Le métabolite actif 5-HMT se lie dans une faible proportion (environ 50 %) aux protéines plasmatiques (albumine et α_1 -glycoprotéine acide). Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre après perfusion intraveineuse du métabolite actif est de 169 L.

Biotransformation : Après administration orale, la fésotérodine est rapidement et largement hydrolysée en son métabolite actif (5-HMT), lequel est ensuite métabolisé dans le foie pour former les métabolites carboxy, carboxy-N-déisopropyl et N-déisopropyl suivant deux grandes voies faisant intervenir la CYP2D6 et la CYP3A4. Aucun de ces métabolites ne participe de façon notable à l'activité antimuscarinique de la fésotérodine.

Variabilité de la biotransformation par la CYP2D6 : Un sous-ensemble d'individus (environ 7 % des personnes de race blanche et quelque 2 % des Afro-Américains) présentent une carence en CYP2D6 fonctionnelle et sont, de ce fait, des métaboliseurs lents. Chez ces individus, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif sont multipliées par 1,7 et 2,0, respectivement, par comparaison avec les métaboliseurs rapides.

Excrétion : Le métabolisme hépatique et l'excrétion rénale contribuent de façon significative à l'élimination du métabolite actif. Environ 70 % de la dose de fésotérodine administrée par voie orale se retrouve dans les urines sous forme de métabolite actif (16 %), de métabolite carboxy (34 %), de métabolite carboxy-N-déisopropyl (18 %) ou de métabolite N-déisopropyl (1 %) alors qu'une quantité plus faible (7 %) est récupérée dans les fèces.

La demi-vie terminale apparente est d'environ 7 heures après administration orale.

Jour vs soir : TOVIAZ peut être pris pendant la journée ou au coucher. Dans une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation, au cours de laquelle on a administré une dose unique de 8 mg de TOVIAZ à des sujets sains à deux moments distincts, la biodisponibilité relative du métabolite actif de la fésotérodine (rapport des ASC_{inf}) a été estimée à environ 93 %, et l'intervalle de confiance à 90 % des rapports se situait entièrement à l'intérieur des limites de bioéquivalence de 80 à 125 %. Le rapport des C_{max} a été estimé à environ 78 %.

Il est peu probable que la légère baisse de la C_{max} observée lorsque le médicament est pris au coucher plutôt que pendant la journée ait une incidence clinique sur l'effet antimuscarinique de TOVIAZ.

Effet des aliments : L'ingestion d'aliments n'a pas de portée clinique notable sur la pharmacocinétique de la fésotérodine (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Dans une étude ayant examiné les effets des aliments sur la pharmacocinétique de la fésotérodine chez 16 volontaires sains de sexe masculin, l'ingestion concomitante d'aliments a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du métabolite actif de la fésotérodine d'environ 19 % et 18 %, respectivement.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Des études préliminaires de pharmacocinétique sur la fésotérodine ont été réalisées auprès d'enfants. L'efficacité et l'innocuité du médicament dans cette population n'ont pas été établies. Par conséquent, la fésotérodine ne doit pas être administrée aux enfants.

Personnes âgées : L'âge n'influe pas de façon marquée sur la pharmacocinétique de la fésotérodine (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Sexe : Le sexe n'influe pas de façon marquée sur la pharmacocinétique de la fésotérodine (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Race : La race n'influe pas de façon marquée sur la pharmacocinétique de la fésotérodine (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 80 mL/min), la C_{max} et l'ASC du métabolite actif (5-HMT) étaient respectivement jusqu'à 1,5 et 1,8 fois plus élevées que chez les sujets sains. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), elles étaient respectivement 2,0 et 2,3 fois plus élevées.

Il n'est pas nécessaire de régler la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. On déconseille cependant d'administrer TOVIAZ à des doses supérieures à 4 mg en

présence d'insuffisance rénale grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Insuffisance hépatique : Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC du métabolite actif étaient respectivement 1,4 et 2,1 fois plus élevées que chez les sujets sains.

Aucun réglage de la dose n'est recommandé en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Comme aucune étude n'a porté sur des sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), on déconseille l'emploi de TOVIAZ chez de tels patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante stable (25 °C); écart acceptable : 15 à 25 °C. Craint l'humidité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TOVIAZ (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée) est offert en comprimés dosés à 4 mg (de couleur bleu pâle, portant l'inscription « FS »), et à 8 mg (de couleur bleue, portant l'inscription « FT »), lesquels sont disponibles :

- en flacons de 30 comprimés; ou
- en plaquettes alvéolées de 7 comprimés (boîte de 28 ou de 84 comprimés).

Les comprimés contiennent aussi les excipients suivants : béménate de glycéryle, hypromellose, carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, lécithine de soya, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol/macrogol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane, xylitol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Fumarate de fésotérodine

Nom chimique : Isobutyrate de 2-((R)-3-diisopropylammonium-1-phénylpropyl)-4-(hydroxyméthyl)phényle hydrogénofumarate (IUPAC)

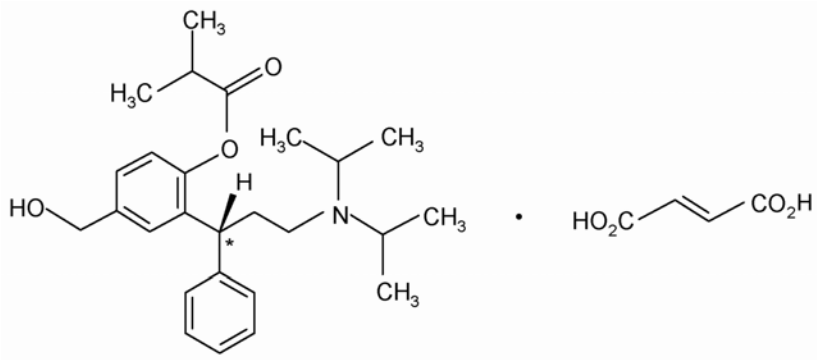
Nom CAS : 2-Méthyl propanoate de 2-[(1R)-3-[bis(1-méthyléthyl)amino]-1-phénylpropyl]-4-(hydroxyméthyl)phényle, sel (1:1) de l'acide (2E)-2-butènedioïque

Numéro CAS : 286930-03-8

Formule moléculaire : $C_{30}H_{41}NO_7$

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

Formule développée :



*L'astérisque indique le centre chiral.

Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Le fumarate de fésotérodine est une poudre blanche à blanc cassé.
Point de fusion : Généralement 105 °C.
pK_a : Fésotérodine : pK_a = 10,31 ± 0,01 à une température de 23,4 °C.
Acide fumarique dibasique : pK_{a,1} = 2,94; pK_{a,2} = 4,46 à une température de 20 °C.
pH : Le pH des solutions aqueuses varie de 4,0 à 3,5 à une concentration variant de 0,0005 à 0,5 mol/L.

Solubilité :

<u>Solvants</u>	<u>Fumarate de fésotérodine</u> <u>[mg/mL]</u>	<u>Solubilité</u>
NaCl à 0,9 %	551	Entièrement soluble
Eau	542	Entièrement soluble
Toluène	0,14	Très peu soluble
Heptane	0,03	Pratiquement insoluble
Acétone	205	Entièrement soluble
Méthanol	574	Entièrement soluble

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

On a évalué l'efficacité de la fésotérodine à des doses fixes de 4 et de 8 mg prises oralement une fois par jour dans le cadre de deux études de phase III comparatives avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire d'une durée de 12 semaines. Les principaux coparamètres d'évaluation étaient la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures entre le début et la 12^e semaine de l'étude, et la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures entre le début et la 12^e semaine de l'étude (analyse américaine) ou la réponse au traitement suivant une échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques (analyse européenne). Les paramètres secondaires étaient : la variation du volume mictionnel moyen, du nombre de mictions diurnes, du nombre d'urgences mictionnelles par période de 24 heures, du nombre de jours de continence par semaine et du degré d'impériosité des urgences mictionnelles. Le tableau 4 présente un résumé des données démographiques des études 1 et 2.

Tableau 4 - Résumé des données démographiques des études 1 et 2

Étude (pays ou région)	Plan de l'essai	Dose	Sujets d'étude	Âge moyen (min.- max.)	Sexe	Race
Étude 1 (Europe, Australie, Nouvelle- Zélande, Afrique du Sud)	Étude comparative à double insu avec répartition aléatoire, double placebo et groupes parallèles actifs et témoins	Fésotérodine à 4 mg Fésotérodine à 8 mg Placebo Toltérodine à libération prolongée	N = 272 N = 288 N = 285 N = 290	57 ans (19-86)	81 % F 19 % M	97 % blanche
Étude 2 (États-Unis)	Étude comparative avec placebo, à double insu, répartition aléatoire et groupes parallèles	Fésotérodine à 4 mg Fésotérodine à 8 mg Placebo	N = 283 N = 279 N = 274	59 ans (21-91)	76 % F 24 % M	82 % blanche 9 % noire 8 % autre

F = féminin; M = masculin

Résultats d'étude

À la fin du traitement, le nombre de mictions et d'épisodes d'incontinence d'urgence par période de 24 heures avait diminué en moyenne de façon statistiquement significative chez les patients traités par la fésotérodine, comparativement aux sujets recevant le placebo. De même, le taux de réponse (pourcentage de patients ayant coché « nette amélioration » ou « amélioration » sur une échelle d'évaluation des bienfaits thérapeutiques en 4 points) a été significativement plus élevé avec la fésotérodine qu'avec le placebo. L'administration de fésotérodine s'est aussi traduite par des améliorations de la variation moyenne du volume mictionnel et du nombre de jours de continence par semaine (tableau 5).

Tableau 5 – Variation moyenne des paramètres principaux et de certains paramètres secondaires, entre le début et la fin du traitement

Paramètre	Étude 1				Étude 2		
	Placebo	Féso 4 mg	Féso 8 mg	Toltérodine LP 4 mg	Placebo	Féso 4 mg	Féso 8 mg
Nombre de mictions par 24 heures[#]							
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283	N = 266	N = 267	N = 267
Au départ	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Variation par rapport au départ	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Valeur <i>p</i> vs placebo	-	< 0,001	< 0,001	0,001	-	0,032	< 0,001
Taux de réponse[#] (% de répondants)							
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283	N = 266	N = 267	N = 267
Taux de réponse	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
Valeur <i>p</i> vs placebo	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001
Nombre d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures[#]							
	N = 211	N = 199	N = 223	N = 223	N = 205	N = 228	N = 218
Au départ	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Variation par rapport au départ	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valeur <i>p</i> vs placebo	-	0,001	< 0,001	0,008	-	0,003	< 0,001
Nombre de jours de continence par semaine							
	N = 211	N = 199	N = 223	N = 223	N = 205	N = 228	N = 218
Au départ	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Variation par rapport au départ	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valeur <i>p</i> vs placebo	-	0,007	< 0,001	0,139	-	< 0,001	< 0,001
Volume mictionnel moyen (mL)							
	N = 279	N = 265	N = 276	N = 283	N = 266	N = 267	N = 267
Au départ	150	160	154	154	159	152	156
Variation par rapport au départ	10	27	33	24	8	17	33
Valeur <i>p</i> vs placebo	-	< 0,001	< 0,001	0,002	-	0,150	< 0,001

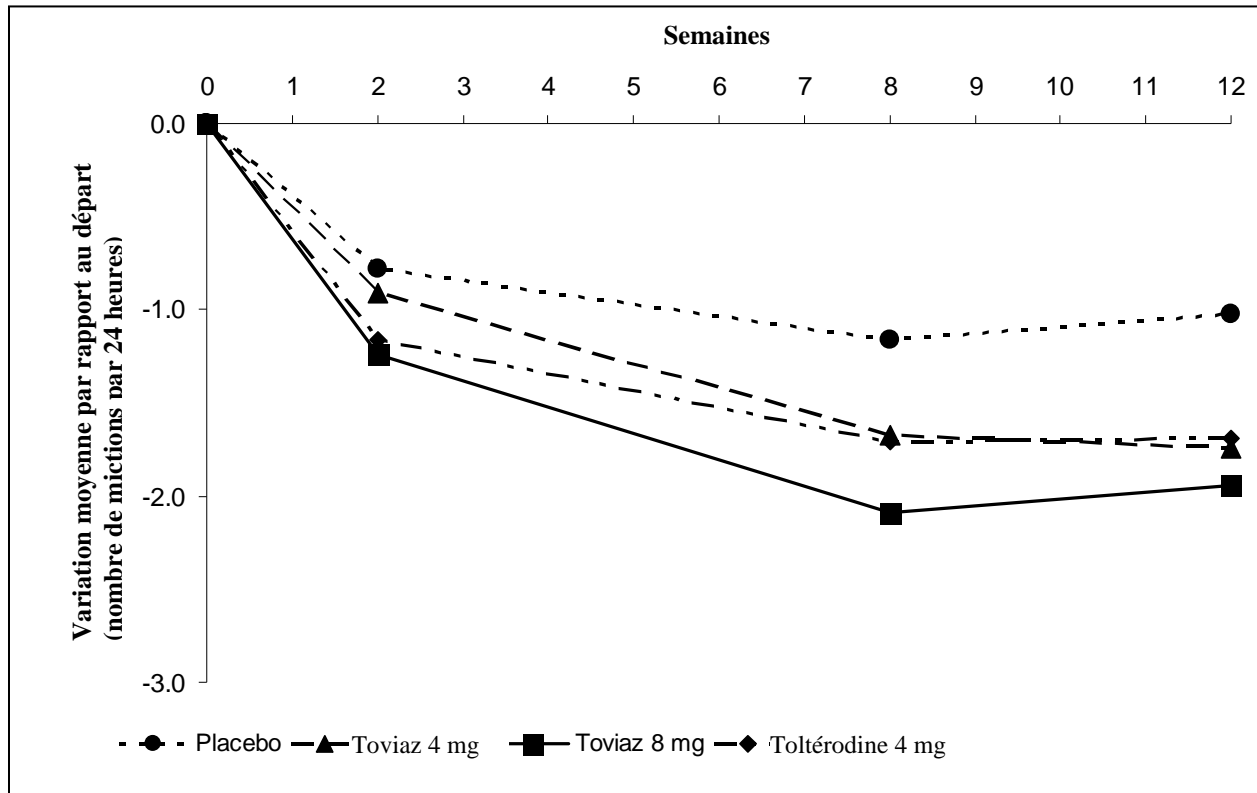
Les variations indiquées sont les variations moyennes par rapport au départ, et la valeur *p* est l'écart observé entre le médicament à l'étude et le placebo, calculé selon la méthode des moindres carrés.

[#] paramètre principal; Féso = fésotérodine; LP = libération prolongée
vs = versus

L'efficacité soutenue de la fésotérodine a par ailleurs été démontrée pendant la phase de prolongation ouverte de 3 ans consécutive à un essai de phase II et à deux essais de phase III. Le traitement prolongé par la fésotérodine a eu pour résultat le maintien ou l'amélioration continue de toutes les mesures d'efficacité et de qualité de vie liée à la santé.

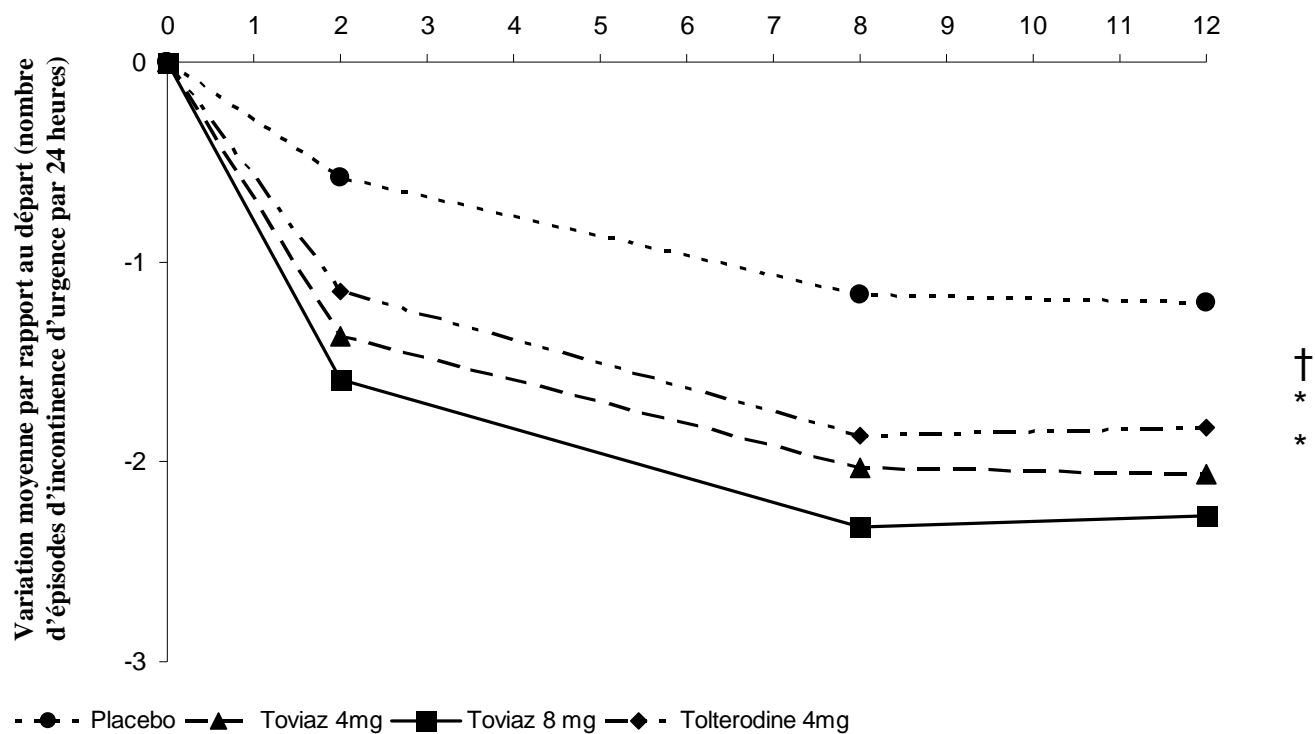
Figures 1-4 : Les figures 1 à 4 décrivent la variation, en fonction du temps, du nombre de mictions et d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures, par rapport au départ, dans les deux études de phase III (étude 1 et étude 2).

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



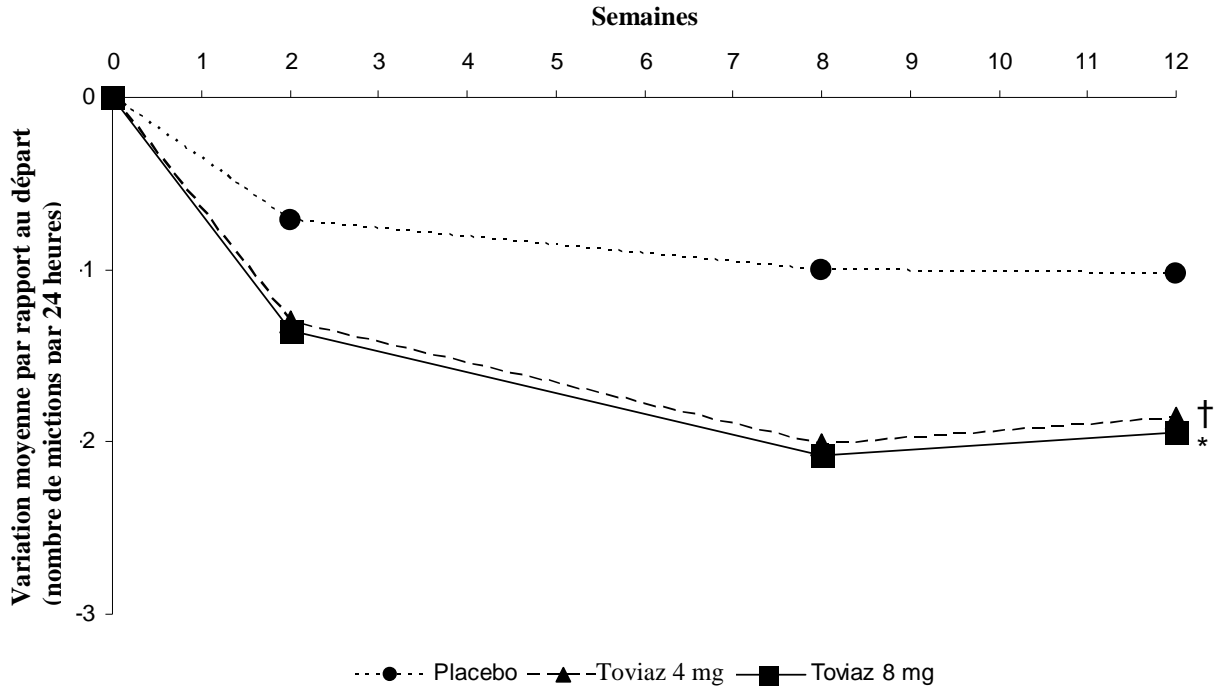
Valeurs p vs placebo : * $p < 0,001$ pour TOVIAZ à 4 et à 8 mg; † $p = 0,001$ pour la toltérodine à libération prolongée à 4 mg

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



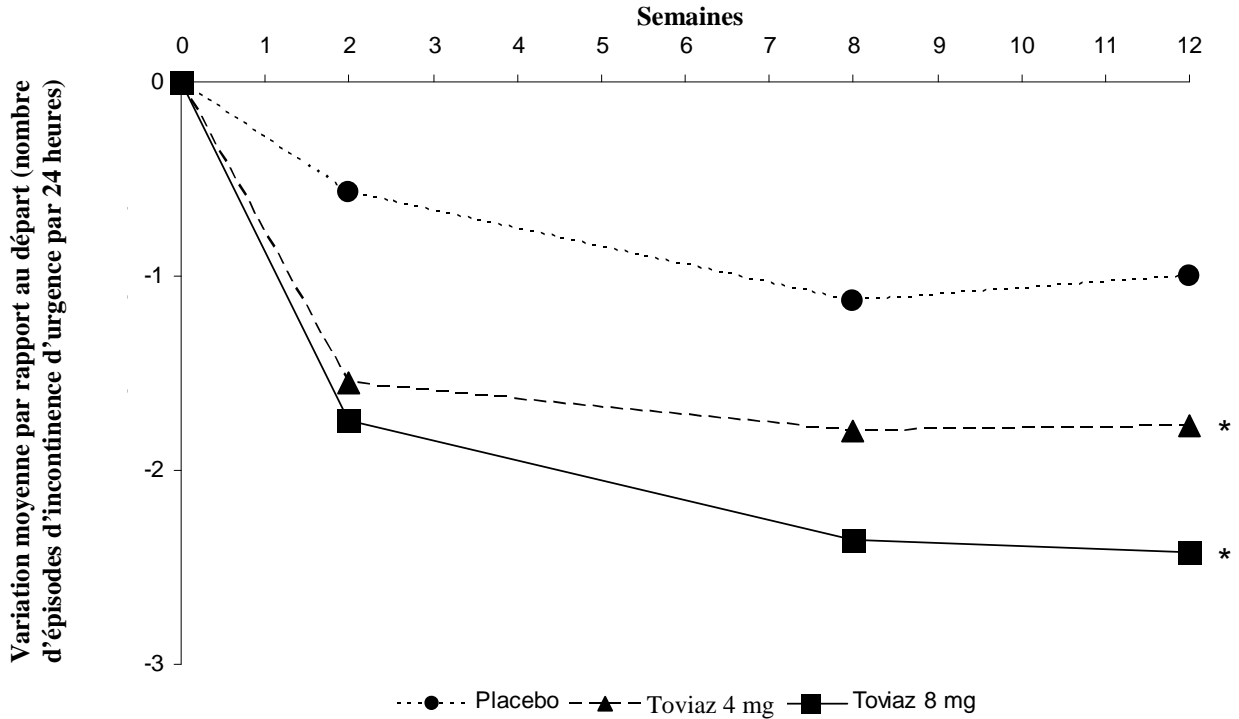
Valeurs p vs placebo : * $p < 0,001$ pour TOVIAZ à 4 et à 8 mg; † $p = 0,008$ pour la toltérodine à libération prolongée à 4 mg

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



Valeurs p vs placebo : * $p < 0,001$ pour TOVIAZ à 8 mg; † $p = 0,032$ pour TOVIAZ à 4 mg

Figure 4 - Variation du nombre d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures (étude 2)



Valeurs p vs placebo : * $p < 0,001$ pour TOVIAZ à 4 et à 8 mg

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

In vitro

Les études fonctionnelles et les études de liaison *in vitro* ont démontré que la fésotérodine et son principal métabolite actif *in vivo* (5-HMT, ou SPM7605) sont des antagonistes spécifiques mais non sélectifs des récepteurs muscariniques. *In vivo*, la fésotérodine est rapidement et largement hydrolysée en un métabolite actif (5-HMT), dont la puissance et l'activité dépassent nettement celles de la molécule mère. Comme les métabolites formés subséquentment ont une puissance et une activité moindres, la 5-HMT demeure le principal métabolite actif *in vivo*.

Dans une étude, on a utilisé des monocouches de cellules endothéliales cérébrales de porc comme modèle *in vitro* pour évaluer la capacité de la 5-HMT (métabolite actif de la fésotérodine), de l'oxybutynine, de la fésotérodine, de la toltérodine, de la solifénacine, de la darifénacine et du trospium à traverser la barrière hémato-encéphalique. Les résultats montrent que la probabilité que la 5-HMT traverse cette barrière était de 3,6 à 5,5 fois moindre que celle de cinq des six autres composés (le trospium étant le seul à être moins susceptible que la 5-HMT de la franchir). Dans cette étude, on a également utilisé la cyclosporine A pour déterminer dans quelle mesure ces sept composés pouvaient être transportés hors de l'encéphale par la glycoprotéine P. La glycoprotéine P est un transporteur membranaire présent dans les capillaires cérébraux qui déplace les molécules hors du cerveau, et les ramène dans la circulation sanguine. Or, même si, d'après ses propriétés physiques, la 5-HMT est plutôt susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique, aucune pénétration dans le système nerveux central n'a été observée chez le rat. Ce résultat est vraisemblablement dû à un mécanisme d'efflux catalysé par la glycoprotéine P; en effet, la 5-HMT étant un substrat de la glycoprotéine P, cette dernière assurerait son transport hors de l'encéphale.

In vivo

On a évalué les effets de la fésotérodine et de son principal métabolite actif (5-HMT, ou SPM7605) sur les paramètres urodynamiques de rats conscients servant de modèles pour des études de cystométrie. L'administration intraveineuse des deux composés a eu pour effet de réduire de façon significative la pression intravésicale (de plus de 60 % et ce, même à des doses très faibles : 10 µg/kg), d'augmenter la capacité vésicale et d'espacer les contractions. Aux doses supérieures, ces effets se sont estompés, voire inversés. Des effets qualitativement similaires ont été obtenus avec la toltérodine, l'oxybutynine et l'atropine. On n'a pas observé d'effets significatifs sur la pression vésicale basale, la pression vésicale seuil, le volume mictionnel et le volume résiduel.

Une autre étude a porté sur les effets des antimuscariniques après perfusion intraveineuse de doses plus faibles dans un modèle de rats similaire. L'administration intraveineuse des composés à l'essai a produit une inhibition, en fonction de la dose, des contractions intravésicales

déclenchées par le volume d'urine, reflet de la pression intravésicale ($DI_{50} = 22$ nmol/kg pour la 5-HMT et 94 nmol/kg pour la toltérodine). Le nombre de mictions, le volume mictionnel, le volume résiduel et la capacité vésicale n'ont pas changé.

Chez le chat, la 5-HMT inhibe (en fonction de la dose) les contractions vésicales déclenchées par l'acétylcholine ($DI_{50} = 5,1$ µg/kg) et la salivation déclenchée électriquement ($DI_{50} = 13,7$ µg/kg). Cela indique que, chez le chat, la 5-HMT (ou SPM 7605) exerce un effet trois fois plus puissant sur la vessie que sur les glandes salivaires.

Dans les études visant à évaluer les effets de la fésotérodine sur le système nerveux central de souris femelles, on a découvert que l'administration de doses uniques de 10 et de 30 mg/kg par voie orale avait des répercussions (en fonction de la dose) sur les résultats cliniques du test d'Irwin modifié : on a observé une augmentation qualitative au chapitre de l'activité locomotrice spontanée, de la réaction au toucher et à la douleur, de la fréquence respiratoire, ainsi que de l'agitation, de l'agressivité et de la mydriase. Dans d'autres études menées chez la souris, la fésotérodine, administrée aux mêmes doses, n'a pas eu d'effets sur l'activité locomotrice spontanée (évaluation quantitative) ni sur la durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital, pas plus qu'elle n'a eu d'activité proconvulsivante ou anticonvulsivante. Les marges d'exposition associées aux doses de 10 et de 30 mg/kg sont 90 et 270 fois supérieures, respectivement, à celles que l'on observe à la dose thérapeutique de 8 mg une fois par jour chez l'humain.

À des concentrations suprathérapeutiques, la fésotérodine et la 5-HMT ont freiné le courant de l'ion K^+ dans les canaux potassiques de cellules rénales d'embryon humain (HEK293) exprimant le gène hERG (*human ether-a-go-go-related gene*), et allongé le potentiel d'action de fibres de Purkinje prélevées chez le chien. Chez le chien anesthésié, l'administration de bolus intraveineux de 80 et de 800 µg/kg de fésotérodine a entraîné un allongement de 2 et de 11 %, respectivement, de l'intervalle QTc. Cela dit, chez des chiens conscients, des doses de fésotérodine pouvant atteindre 12,5 mg/kg/jour, administrées par voie orale pendant 9 mois, n'ont pas eu d'effet sur l'intervalle QT ni sur l'intervalle QTc. La C_{max} moyenne de 5-HMT libre, tant chez les chiens mâles que chez les femelles, était 125 fois supérieure à celle que l'on observe chez les métaboliseurs lents humains non à jeun (4,05 ng/mL) après l'administration de 8 mg de fésotérodine une fois par jour.

Pharmacocinétique clinique – Populations particulières :

Sexe

Par suite de l'administration d'une dose orale unique de 8 mg de fésotérodine, l'ASC et la C_{max} moyennes (\pm écart type) du métabolite actif chez 12 hommes âgés (moyenne de 67 ans) étaient de $51,8 \pm 26,1$ h*ng/mL et de $3,8 \pm 1,7$ ng/mL, respectivement. Dans la même étude, ces deux paramètres mesurés chez 12 femmes âgées (moyenne de 68 ans) étaient de $56,0 \pm 28,8$ h*ng/mL et de $4,6 \pm 2,3$ ng/mL, respectivement.

Race

On a évalué les effets de la race sur la pharmacocinétique de la fésotérodine dans une étude menée auprès de 12 jeunes volontaires de sexe masculin de race blanche et 12 autres de race

noire d'origine africaine. Chacun de ces sujets a reçu une dose unique de 8 mg de fésotérodine par voie orale. L'ASC et la C_{\max} moyennes (\pm écart type) du métabolite actif étaient de $73,0 \pm 27,8$ h*ng/mL et $6,1 \pm 2,7$ ng/mL, respectivement, chez les sujets de race blanche, et de $65,8 \pm 23,2$ h*ng/mL et $5,5 \pm 1,9$ ng/mL, respectivement, chez les sujets de race noire. Par ailleurs, dans des études auprès de jeunes volontaires de sexe masculin d'origine japonaise ou coréenne, au cours desquelles on a administré des doses uniques ou multiples de 4 et de 8 mg de fésotérodine, l'ASC et la C_{\max} du métabolite actif ont varié proportionnellement à la dose, et elles étaient similaires à celles que l'on avait observées dans les études occidentales.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicologie ont été menées chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Le choix de ces espèces découle des études in vitro et in vivo sur la biotransformation du médicament. La tolérance locale a été évaluée chez le cobaye et le lapin. Toutes les études, à l'exception de celles qui ont porté sur la toxicité aiguë du médicament administré par voie orale et intraveineuse chez la souris et le rat et certaines études de détermination de la gamme posologique, comportaient des groupes témoins négatifs. Des témoins positifs adéquats ont prouvé l'intégrité de la batterie de tests de génotoxicité, du test de sensibilité cutanée et de l'étude d'immunotoxicologie.

Toxicité d'une seule dose

Chez la souris et le rat soumis à la fésotérodine, la dose sans effet observé (DSEO) et la DL_{50} étaient respectivement de 100 et 316 mg/kg ou plus après administration orale, et de 10 et 31,6 mg/kg après administration intraveineuse.

Toxicité de doses répétées

Rongeurs

Les signes de toxicité qui se sont manifestés chez les souris et les rats après administration orale de fésotérodine étaient différents. La DSEO était de 5 mg/kg après 13 semaines de traitement chez les deux espèces et après 26 semaines chez la souris.

Chiens

L'administration orale de fésotérodine à raison de 0, de 0,5, de 2,5 ou de 10 mg/kg pendant 13 semaines ou de 0, de 0,5, de 2,5 ou de 12,5 mg/kg pendant 9 mois n'a entraîné la mort d'aucun chien. Aucune toxicité manifeste n'a été notée, et aucun organe cible spécifique de la fésotérodine n'a été identifié. Les effets observés étaient principalement de type antimuscarinique et prenaient surtout la forme d'une réduction de la sécrétion lacrymale menant à une conjonctivite dans les groupes traités à doses élevées, d'une vésicule biliaire remplie à pleine capacité en raison de la fermeture du sphincter (après 9 mois) et d'une hausse de la fréquence cardiaque aux doses de 2,5 mg/kg ou plus (effet qui était fonction de la dose chez les femelles). Aucune altération du tracé de l'ECG n'a été observée. Dans l'étude de 9 mois, les mâles qui ont reçu 2,5 mg/kg ou plus et les femelles qui ont reçu la dose la plus élevée ont connu une diminution de poids. Les épreuves d'hématologie et de biochimie cliniques ont révélé une

augmentation de la numération plaquettaire et de la concentration d'urée dans le sang des animaux traités à doses élevées. Tous les effets observés pour lesquels on avait établi un lien avec la fésotérodine se sont estompés après 4 semaines de rétablissement. Dans ces études, la DSEO était de 0,5 mg/kg et la DSENO (dose sans effet nocif observé), de 2,5 mg/kg.

Cancérogénicité

Aucun signe de cancérogénicité liée au médicament n'a été observé dans les études de 24 mois chez les souris et les rats traités oralement. À la dose la plus élevée tolérée par la souris, l'ASC de la 5-HMT libre était de 17 à 31 fois (femelles) et de 6 à 15 fois (mâles) plus élevée que celle que l'on observe (46,2 ng*h/mL) chez les métaboliseurs lents humains non à jeun par suite de l'administration de 8 mg de fésotérodine, soit la dose maximale recommandée chez l'humain. À la dose la plus élevée tolérée par le rat, l'ASC de la 5-HMT libre était de 4 à 13 fois (femelles) et de 6 à 24 fois (mâles) supérieure à la valeur observée (46,2 ng*h/mL) chez les métaboliseurs lents humains non à jeun traités à la dose maximale recommandée.

Mutagénicité

La fésotérodine n'a pas eu d'effet mutagène ni génotoxique in vitro (tests d'Ames, tests d'aberration chromosomique) et in vivo (test du micronoyau sur des cellules de souris).

Reproduction et tératologie

Chez la souris, la fésotérodine n'a pas eu d'effets sur la fonction reproductrice, la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire des fœtus aux doses non toxiques pour les mères. La DSEO sur ces dernières de même que sur la reproduction et les premiers stades du développement embryonnaire était de 15 mg/kg/jour. L'exposition générale au médicament libre chez la souris était de 1 à 2,4 fois plus élevée que chez l'humain traité à la dose maximale recommandée si l'on tient compte de l'ASC de la 5-HMT libre chez l'humain non à jeun (46,2 ng*h/mL), et de 8 à 15 fois plus élevée si l'on tient compte des concentrations plasmatiques maximales. En ce qui concerne la toxicité maternelle, la dose minimale avec effet observé (DMEO) était de 45 mg/kg/jour.

Aucun effet tératogène lié à la dose n'a été observé dans les études sur la reproduction menées chez la souris et le lapin. Chez les souris traitées à des doses équivalentes à 7 à 30 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (45 mg/kg/jour par voie orale, en fonction de l'ASC de la 5-HMT libre enregistrée chez des métaboliseurs lents humains non à jeun ayant reçu 8 mg de fésotérodine), on a observé une diminution du nombre de fœtus vivants et du poids des fœtus F₁. Des fentes palatines ont été constatées chez des fœtus à chacune des doses (15, 45 et 75 mg/kg/jour), à une fréquence ne dépassant pas les limites de référence. Une ossification incomplète des sternèbres (retard du développement osseux) a été observée chez les fœtus de lapines ayant reçu de 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain (27 mg/kg/jour par voie orale, en fonction de l'ASC de la 5-HMT libre enregistrée chez des métaboliseurs lents humains ayant reçu 8 mg de fésotérodine). Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, l'administration orale de fésotérodine à raison de 30 mg/kg/jour à des souris a donné lieu à une diminution du poids des mères et à un redressement tardif des oreilles des rejetons. On n'a pas observé d'effets sur l'accouplement ni sur la reproduction des mères F₁ et des rejetons F₂.

RÉFÉRENCES

1. Bassichis BA, Marple BF. Dry mouth and nose in the older patient. *Geriatrics* 2002;57(10):22-24,29,32,35.
2. Cardozo L, Khullar V, El Tahtawy A, Guan Z, Malhotra B, Staskin D. Modeling dose-response relationships of the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder. *BMC Urol* 2010;10:14.
3. Cardozo L, Khullar V, Wang JT, Guan Z, Sand PK. Fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome: can the severity of baseline urgency urinary incontinence predict dosing requirement? *BJU Int* 2010;106(6):816-21.
4. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst, HT, Massow U *et al.* Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52(4):1204-12.
5. De Mey C, Mateva L, Krastev Z, Sachse R, Wood N, Malhotra B. Effects of hepatic dysfunction on the single-dose pharmacokinetics of fesoterodine. *J Clin Pharmacol* 2010; publication en ligne.
6. Dmochowski RR, Peters KM, Morrow JD, Guan Z, Gong J, Sun F *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flexible-dose fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Urology* 2010;75(1):62-8.
7. Ernesto C, Malhotra B, Bungay PJ, Webster R, Fenner KS, Kempshall S *et al.* A comprehensive nonclinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J of Clin Pharm.* Accepté.
8. Goldman HB, Morrow JD, Gong J, Tseng LJ, Schneider T. Early onset of fesoterodine efficacy in subjects with overactive bladder. *BJU Int* 2010;107(4):598-602.
9. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *JADA* 2003;134:61-9.
10. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 Phase III studies. *Urology* 2010;75(5):1149-55.
11. Kelleher CJ, Tubaro A, Wang JT, Kopp Z. Impact of fesoterodine on quality of life: pooled data from two randomized trials. *BJU Int* 2008;102(1):56-61.
12. Khullar V, Rovner ES, Dmochowski R, Nitti V, Wang J, Guan Z. Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urology* 2008;71(5):839-43. Erratum in *Urology* 2009;74(3):716.

13. Kraus SR, Ruiz-Cerda JL, Martire D, Wang JT, Wagg AS. Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. *Urology* 2010;76(6):1350-7.
14. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N. Assessment of the effects of renal impairment on the pharmacokinetic profile of fesoterodine. *J Clin Pharmacol* 2009 Apr;49(4):477-82.
15. Malhotra B, Guan Z, Wood N. Pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(11):556-63.
16. Malhotra B, Sachse R, Wood N. Evaluation of drug-drug interactions with fesoterodine. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Jun;65(6):551-60.
17. Malhotra B, Sachse R, Wood N. Influence of food on the pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47(6):384-90.
18. Malhotra B, Wood N, Sachse R. Influence of age, gender, and race on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009 47(9):570-8.
19. Malhotra B, Wood N, Sachse R, Gandelman K. Thorough QT study of the effect of fesoterodine on cardiac repolarization. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(5):309-18.
20. Modiri AR, Alberts P, Gillberg PG. Effect of muscarinic antagonists on micturition pressure measured by cystometry in normal, conscious rats. *Urology* 2002; 59:963-8.
21. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U *et al.* Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 2007;178(6):2488-94.
22. Nitti VW, Rovner ES, Bavendam T. Response to fesoterodine in patients with an overactive bladder and urgency urinary incontinence is independent of the urodynamic finding of detrusor overactivity. *BJU Int* 2009;105(9):1268-75.
23. Nilvebrant L, Andersson K-E, Gillberg P-G, Stahl M, Sparf B. Tolterodine - a new bladder-selective antimuscarinic agent. *European Journal of Pharmacology* 1997; 327(2/3):195-207.
24. Nilvebrant L, Gillberg PG, Sparf B. Antimuscarinic potency and bladder selectivity of PNU-200577, a major metabolite of tolterodine. *Pharmacol Toxicol* 1997 Oct;81(4):169-72.
25. Sand PK, Morrow JD, Bavendam T, Creanga DL, Nitti VW. Efficacy and tolerability of fesoterodine in women with overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2009;20(7):827-35.

26. Staskin D, Michel MC, Nitti V, Morrow JD, Wang J, Guan Z. Efficacy of fesoterodine over 24 hours in subjects with overactive bladder. *Curr Med Res Opin* 2010;26(4):813-8.
27. Van Kerrebroeck PEV, Heesakkers J, Berriman S, Aiyer LP, Carlsson M, Guan Z. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract* 2010;64(5):584-93.
28. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, Gong J, Tseng LJ, Guan Z. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder and treatment satisfaction: an open label study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):560-7.
29. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, Gong J, Tseng LJ, Choo MS. Patient-optimized doses of fesoterodine improve bladder symptoms in an open-label, flexible-dose study. *BJU Int* 2010;107(4):603-11.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TOVIAZ^{MC} (comprimés de fumarate de fésotérodine à libération prolongée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de TOVIAZ^{MC} (fumarate de fésotérodine) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TOVIAZ^{MC}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament s'appelle **TOVIAZ**. Il sert à traiter un ou plusieurs des symptômes de la vessie hyperactive, soit les envies fréquentes et les envies pressantes d'uriner de même que l'incontinence qu'elles occasionnent.

Les effets de ce médicament :

TOVIAZ agit en prévenant les contractions ou les spasmes de la vessie. Il permet donc d'augmenter la capacité de la vessie et par conséquent de diminuer la fréquence et l'urgence des envies d'uriner, ainsi que les fuites.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez **pas prendre TOVIAZ** si vous êtes atteint :

- de rétention urinaire,
- de rétention gastrique,
- d'un problème des yeux appelé « glaucome à angle fermé » non maîtrisé,
- d'une hypersensibilité connue au fumarate de fésotérodine, aux comprimés de L-tartrate de toltérodine, aux capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, au soya, aux arachides, au lactose ou à tout autre ingrédient de **TOVIAZ**.

L'ingrédient médicinal :

Fumarate de fésotérodine

Les ingrédients non médicinaux :

Béhnate de glycéryle, hypromellose, carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, **lactose monohydraté**, **lécithine de soya**, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et xylitol.

La présentation :

Les comprimés à libération prolongée dosés à 4 mg sont bleu pâle et portent l'inscription FS.

Les comprimés à libération prolongée dosés à 8 mg sont bleus et portent l'inscription FT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TOVIAZ :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir,
- si vous allaitez,
- si vous souffrez de myasthénie grave (une maladie auto-immune chronique qui touche la jonction neuromusculaire et cause une faiblesse musculaire),
- si vous avez des troubles gastriques nuisant au passage et à la digestion des aliments,
- si votre fréquence cardiaque augmente de manière anormale ou si vous souffrez d'une maladie cardiaque ischémique (comme l'angine),
- si vous avez des troubles graves du foie,
- si vous avez des troubles graves des reins,
- si vous avez du mal à vider votre vessie ou si votre jet d'urine est faible,
- si vous suivez un traitement pour un problème des yeux appelé « glaucome à angle fermé »,
- si vous présentez un trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose ou une déficience en lactase de Lapp, car les comprimés à libération prolongée TOVIAZ contiennent du lactose,
- si vous avez des antécédents familiaux d'intolérance au soya ou si vous êtes allergique au soya ou aux arachides, car les comprimés à libération prolongée TOVIAZ contiennent de la lécithine de soya.

TOVIAZ peut causer un œdème angioneurotique (enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer) et des réactions anaphylactiques (urticaire, difficulté à respirer, crampes abdominales, battements cardiaques rapides et sensation d'être sur le point de perdre connaissance). Si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes, cessez de prendre TOVIAZ et consultez votre médecin immédiatement.

TOVIAZ ne doit pas être administré aux personnes de moins de 18 ans.

Évitez de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TOVIAZ.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Voici une liste de médicaments dont l'emploi avec **TOVIAZ** peut faire augmenter le risque d'effet secondaire. Cette liste n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre un autre médicament en même temps que **TOVIAZ**.

Médicaments susceptibles d’interagir avec TOVIAZ :

- autres médicaments dotés de propriétés antimuscariniques ou anticholinergiques (pouvant causer une vision trouble, de la constipation, une sécheresse de la bouche, etc.),
- antifongiques (employés pour le traitement des infections fongiques, comme le fluconazole, le kétoconazole, le miconazole ou l’itraconazole),
- antibiotiques (p. ex., érythromycine, clarithromycine),
- vinblastine (employée pour le traitement de certains cancers),
- antidépresseurs (régulateurs de l’humeur),
- antipsychotiques (stabilisateurs de la pensée et du comportement),
- médicaments en vente libre ou produits de santé naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

IMPORTANT : Ce médicament a été prescrit à VOTRE intention. N’en donnez à personne d’autre, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres, car ce produit pourrait nuire à sa santé.

Posologie habituelle : La dose initiale habituelle est de 4 mg une fois par jour.

Avalez le comprimé avec un liquide, sans le croquer. Vous pouvez prendre **TOVIAZ** avec ou sans aliments. Selon votre réponse au traitement et votre tolérance, votre médecin pourra porter la dose à 8 mg une fois par jour. La dose maximale de **TOVIAZ** est de 8 mg une fois par jour.

Il est possible que votre médecin vous prescrive la dose de 4 mg si vous souffrez de certains problèmes de santé, tels qu’un trouble grave des reins.

Prenez **TOVIAZ** en suivant les directives de votre médecin. Vous ne devez ni augmenter ni diminuer votre posologie, ni interrompre votre traitement par **TOVIAZ** sans consulter un médecin.

Surdose :

Si, par mégarde, il vous arrive de prendre trop de comprimés, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien, un centre antipoison ou l’urgence de l’hôpital le plus proche.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose à l’heure habituelle, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à moins que le moment ne soit venu de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme d’habitude. Ne prenez pas plus de 1 dose à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, **TOVIAZ** peut causer des effets secondaires.

La sécheresse de la bouche est un effet secondaire très fréquent. La constipation, une infection des voies urinaires, la sécheresse des yeux, l’estomac dérangé, la sécheresse de la gorge, les nausées, une infection des voies respiratoires supérieures, des douleurs quand on urine, de la difficulté à vider sa vessie, l’enflure des extrémités et une éruption cutanée sont des effets secondaires fréquents. La toux, des maux de dos, des douleurs abdominales et l’insomnie sont des effets secondaires peu fréquents. Parmi les autres effets secondaires signalés depuis la commercialisation du médicament, mentionnons la vision floue, les étourdissements, les maux de tête, les palpitations cardiaques, l’œdème angioneurotique, les réactions d’hypersensibilité, l’urticaire et les démangeaisons.

Si vous avez la bouche sèche après avoir pris **TOVIAZ**, voici des mesures qui pourraient contribuer à soulager ce symptôme :

- Ayez une bouteille d’eau avec vous et prenez-en une petite gorgée de temps en temps, ou sucez des glaçons pour hydrater votre bouche;
- Mâchez de la gomme sans sucre ou sucez des bonbons durs sans sucre pour stimuler la production de salive;
- Évitez les mets salés ou épicés;
- Évitez les boissons gazeuses, caféinées ou alcoolisées;
- Évitez les rince-bouche qui contiennent de l’alcool, car ils risquent d’assécher la bouche;
- Utilisez un humidificateur durant la nuit;
- Demandez à votre pharmacien de vous recommander un substitut de salive ou un lubrifiant buccal.

Signalez sans délai **tout** symptôme incommode ou inhabituel à votre médecin ou à votre pharmacien pendant votre traitement par **TOVIAZ**.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Réaction allergique grave (urticaire, démangeaisons intenses, difficulté à respirer, crampes abdominales, battements cardiaques rapides et sensation d'être sur le point de perdre connaissance)			✓
Peu fréquent	Rétention urinaire aiguë (incapacité de vider sa vessie)			✓
Peu fréquent	Œdème angioneurotique (enflure du visage ou de la langue, difficulté à respirer)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de TOVIAZ, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température ambiante stable (25 °C); écart acceptable : 15 à 25 °C. Craint l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption imprimée sur la boîte et sur l'étiquette.

Conservez tous vos médicaments hors de la portée des enfants. Ce médicament peut leur être nocif.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.pfizer.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 25 novembre 2015