

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr SANDOZ TOLTERODINE LA**

capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée

Capsules à 2 mg et à 4 mg

Anticholinergique – Agent Antispasmodique

Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Leger  
Boucherville, QC  
J4B 7K8

Date de rédaction :  
4 mai 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 161824, 183926

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>37</b>

## Pr SANDOZ TOLTERODINE LA

(capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Capsules à libération prolongée / 2 mg, 4 mg	Cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acrylate d'éthyle – acide méthacrylique, dioctylsulfosuccinate de sodium, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, indigotine-FD&C Bleu 2, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, poly(acétate de vinyle), povidone, propylène glycol, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. Les capsules de 4 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune. Les deux teneurs de capsule sont imprimées au moyen d'une encre pharmaceutique qui contient de l'hydroxyde de sodium, de la laque, de la povidone, du propylène glycol et du dioxyde de titane.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Tolterodine LA (capsules de L-tartrate de toltérodine 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Électrophysiologie).

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** Aucune différence n'a été signalée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) quant à l'innocuité globale de la toltérodine en capsules à libération prolongée; il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et ESSAIS CLINIQUES).

## **CONTRE-INDICATIONS**

La capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée est contre-indiquée chez les patients avec :

- rétention urinaire,
- rétention gastrique,
- glaucome à angle fermé non maîtrisé,
- hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Gastro-intestinal et Génito-urinaire**

#### **Patients à risque de rétention urinaire et de rétention gastrique**

Sandoz Tolterodine LA doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une obstruction vésicale d'importance clinique, car il peut entraîner une rétention urinaire et chez les patients qui sont exposés à une réduction de la motilité gastro-intestinale ou qui souffrent de troubles digestifs obstructifs, telle une sténose pylorique, car il peut entraîner une rétention gastrique (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Cardiovasculaire**

#### **Patients avec un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT**

Dans le cadre d'une étude clinique portant sur l'allongement de l'intervalle QT, les comprimés de toltérodine à libération immédiate administrés à raison de 8 mg/jour en prises fractionnées (soit 2 fois la dose maximale approuvée) ont provoqué un allongement de 50 à 60 % moins important que l'agent de comparaison actif, la moxifloxacine, à la dose approuvée (400 mg). L'effet était encore plus faible après la prise de toltérodine à libération immédiate à la dose thérapeutique recommandée (4 mg/jour). Comme la relation entre l'allongement de l'intervalle QT et l'exposition au produit est linéaire, on peut s'attendre à ce que l'effet des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée sur l'intervalle QT soit également plus faible. Cependant, cet essai n'était pas conçu pour permettre d'établir une comparaison statistique directe entre médicaments, préparations de toltérodine ou doses administrées.

La portée clinique de ces observations dépendra des facteurs de risque et de la vulnérabilité de chaque patient. Une attention particulière doit être portée aux patients exposés à un plus grand risque de torsade de pointes durant l'emploi de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou QTc, surtout si ces patients ont un intervalle QT ou QTc de départ anormalement long ou s'ils prennent des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Électrophysiologie).

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes comprennent, sans s'y limiter :

- le fait d'être une femme;
- l'âge avancé (65 ans);
- la présence de variantes génétiques ayant un effet sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, particulièrement le phénotype du syndrome du QT long congénital;
- les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenus avant l'âge de 50 ans;
- les cardiopathies (p.ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie);
- les antécédents manifestes d'arythmies (surtout les arythmies ventriculaires, la fibrillation auriculaire ou le rétablissement récent du rythme normal à la suite d'un épisode de fibrillation auriculaire);
- la bradycardie (< 50 battements par minute);
- les accidents neurologiques aigus (p.ex., hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- les déséquilibres électrolytiques (p.ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie);
- les carences alimentaires (p.ex., troubles alimentaires, diète extrême);
- le diabète;
- les neuropathies du système nerveux autonome;
- les troubles fonctionnels hépatiques ou rénaux, s'ils ont une portée sur l'élimination du médicament.

Environ 7 % des sujets de race blanche sont carencés en CYP2D6 fonctionnelle et métabolisent mal les substrats de cette isoenzyme. Un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique a permis d'estimer que l'allongement de l'intervalle QTc chez ces sujets, après la prise biquotidienne de 2 mg de toltérodine, est comparable à celui qu'on observe chez les sujets non carencés en CYP2D6 fonctionnelle, après la prise biquotidienne de 4 mg de cet agent.

Il faut considérer l'abandon du médicament en présence de symptômes évocateurs d'arythmie.

### **Aggravation de maladies cardiaques préexistantes**

On ne dispose ni de données cliniques ni de données de pharmacovigilance qui confirment que la toltérodine 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 lorsque Sandoz Tolterodine LA est prescrit à un patient présentant une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque congestive, une arythmie cardiaque ou une tachycardie.

### **Neurologique**

Il faut prescrire Sandoz Tolterodine LA avec prudence aux patients souffrant de myasthénie

grave.

### **Ophthalmologique**

#### **Glaucome à angle fermé maîtrisé**

Il faut prescrire Sandoz Tolterodine LA avec prudence aux patients recevant un traitement contre un glaucome à angle fermé.

### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique/Rénal**

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la dose de Sandoz Tolterodine LA ne doit pas dépasser 2 mg par jour (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique dans les populations particulières).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Lors d'études menées sur des souris, l'administration de toltérodine à raison de 30 à 40 mg/kg/jour s'est accompagnée de létalité embryonnaire, d'une réduction du poids fœtal et d'une augmentation de la fréquence d'anomalies fœtales (fente palatine, malformations digitales, hémorragie intra-abdominale, anomalies diverses du squelette consistant principalement en une réduction de l'ossification chez la souris). L'ASC obtenue à ces doses était environ 20 à 25 fois supérieure à celle qu'on obtient chez l'humain. À la dose de 20 mg/kg/jour (l'ASC était à peu près 15 fois supérieure à celle qu'on observe chez l'humain), on n'a noté aucune anomalie ni malformation chez les souris. La toltérodine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Sandoz Toltérodine LA ne doit donc être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé, et il ne doit être administré aux femmes aptes à procréer que si ces dernières utilisent une méthode de contraception adéquate (voir TOXICOLOGIE).

**Femmes qui allaitent :** La toltérodine est excrétée dans le lait de la souris. On ignore, par contre, si elle est excrétée dans le lait maternel humain. Comme bon nombre de médicaments passent dans le lait maternel, il faut éviter d'administrer Sandoz Tolterodine LA à la mère qui allaite.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée n'ont pas été établies chez l'enfant.

**Gériatrie (de 65 à 93 ans) :** Au cours des quatre études de phase III d'une durée de 12 semaines, 474 (42 %) des 1120 patients traités par des comprimés de toltérodine à libération immédiate étaient âgés de 65 à 91 ans. D'une façon générale, aucune différence concernant l'innocuité du produit n'a été observée entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes.

Dans le cadre de l'étude clinique d'une durée de 12 semaines qui visait à comparer les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée et les comprimés de toltérodine à libération immédiate à un placebo, 642 des 1526 participants (42 %) étaient âgés de 65 à 93 ans. Dans l'ensemble, aucune différence concernant l'innocuité du produit n'a été observée entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique dans les populations particulières).

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Il peut être indiqué de surveiller l'intervalle QT ou QTc et/ou de doser les électrolytes chez les patients exposés à un risque élevé durant l'emploi de Sandoz Tolterodine LA en raison des situations suivantes :

- patients avec un allongement connu, congénital ou acquis, de l'intervalle QT ou QTc, ou déséquilibre électrolytique;
- patients ayant une altération de la fonction hépatique ou rénale, ou autre affection pouvant entraîner une plus forte exposition à la toltérodine ou un allongement de l'intervalle QT ou QTc;
- patients prenant des médicaments dont l'emploi est lié à l'allongement de l'intervalle QT ou QTc et/ou à l'apparition de torsade de pointes, comme les antiarythmiques de classe IA (p.ex., quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p.ex., amiodarone, sotalol), ou emploi d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Électrophysiologie.)

Il faut considérer l'abandon de la toltérodine en présence de symptômes évocateurs d'arythmie ou d'allongement marqué de l'intervalle QT ou QTc.

### **Information pour les patients**

Il se pourrait que la capacité de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine puisse être affectée de manière négative. Il faut conseiller au patient de se montrer prudent s'il pratique ces activités.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Dans un essai multicentrique de grande envergure d'une durée de 12 semaines, mené à double insu après répartition aléatoire, on a comparé les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, pris à raison de 4 mg, 1 fois par jour (n = 505), la toltérodine en comprimés à libération immédiate, prise à raison de 2 mg, 2 fois par jour (n = 512), et un placebo (n = 507), sur le plan de l'innocuité.

Les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée (4 mg 1 fois par jour) ont été généralement bien tolérées, la fréquence globale des effets indésirables étant comparable à celle observée avec les comprimés de toltérodine à libération immédiate (2 mg, 2 fois par jour) et le placebo. La sécheresse buccale était l'effet indésirable le plus souvent rapporté par les patients du groupe prenant les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, soit 23,4 %, alors qu'elle a été signalée par 30,5 % des patients du groupe toltérodine à libération immédiate et 7,7 % des sujets du groupe placebo. Durant ce seul essai déterminant, la fréquence globale de

cet effet indésirable était donc 23 % plus faible dans le groupe prenant les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée que dans le groupe toltérodine à libération immédiate ( $p < 0,02$ ).

<b>Effets indésirables considérés comme liés à l'emploi des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, des comprimés de toltérodine à libération immédiate versus placebo</b>			
	<b>Capsules de toltérodine à libération prolongée</b>	<b>Comprimés de toltérodine à libération immédiate</b>	<b>Placebo</b>
Sécheresse buccale	23,4 %	30,5 %	7,7 %
Douleurs abdominales	3,8 %	2,5 %	1,6 %
Dyspepsie	3,0 %	3,1 %	1,4 %
Étourdissements/vertiges	2,2 %	1,8 %	1,0 %
Fatigue	2,2 %	1,2 %	0,8 %
Sinusite	1,8 %	0,6 %	0,6 %
Troubles de la vue	1,2 %	0,8 %	0,4 %
Dysurie	1,0 %	1,6 %	0,2 %

La sécheresse buccale, la constipation, les troubles visuels (troubles de l'accommodation), la rétention urinaire et la sécheresse oculaire figurent parmi les effets indésirables prévisibles des agents antimuscariniques.

C'est au cours des 4 premières semaines de traitement que la fréquence d'abandons motivés par des effets indésirables a été la plus élevée. Les pourcentages d'abandons dus aux effets indésirables ont été comparables dans les trois groupes (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, comprimés de toltérodine à libération immédiate et placebo); les effets indésirables ayant le plus souvent motivé l'abandon ont été la sécheresse buccale (1,6 %), les céphalées (1,0 %) et la constipation (0,7 %).

### **Effets indésirables à un médicament déterminés 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le tableau ci-après expose les effets indésirables signalés par au moins 5 % des patients ayant reçu les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée (4 mg, 1 fois par jour), durant l'étude de 12 semaines. Tous les effets sont rapportés, peu importe le lien de causalité avec le traitement.



<b>Fréquence (%) des effets indésirables survenus chez <math>\geq 5</math> % des patients recevant les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée et les comprimés de toltérodine à libération immédiate durant l'étude clinique comparative de 12 semaines</b>			
	<b>Capsules de toltérodine à libération prolongée 4 mg, 1 f.p.j. n = 505</b>	<b>Placebo n=507</b>	<b>Comprimés de toltérodine à libération immédiate 2 mg, 2 f.p.j. n = 512</b>
<b>Patients ayant signalé un effet indésirable grave (%)</b>	1,4	3,6	2,3
<b>Patients ayant abandonné à cause d'effets indésirables (%)</b>	5,3	6,5	5,4
Sécheresse buccale	23,4	7,7	30,5
Céphalées	6,3	4,5	3,7
Constipation	5,9	4,3	6,6

#### **Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (entre 1 % et < à 5 %)**

Voici les autres effets indésirables observés chez au moins 1 % mais moins de 5 % des patients qui recevaient les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo, par ordre décroissant de fréquence : douleurs abdominales, sécheresse oculaire, infection des voies urinaires, dyspepsie, infection des voies respiratoires supérieures, somnolence, étourdissements, fatigue, flatulences, sinusite, œdème, douleur, troubles visuels et dysurie.

La fréquence globale et le tableau des effets indésirables se sont révélés comparables chez plus de 400 patients ayant reçu les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée à raison de 4 mg, 1 fois par jour, durant une période allant jusqu'à 6 mois, et chez ceux qui avaient reçu cet agent durant 12 semaines.

#### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les manifestations suivantes ont été associées à l'utilisation de la toltérodine en pratique clinique : réactions anaphylactoïdes (y compris œdème angioneurotique), tachycardie, palpitations, œdème périphérique, hallucinations, désorientation, troubles de la mémoire et diarrhée.

**Inhibiteurs de la cholinestérase** : On a rapporté une aggravation des symptômes de démence (p.ex., confusion, désorientation, délire) après l'instauration d'un traitement par la toltérodine chez des patients prenant des inhibiteurs de la cholinestérase dans le cadre d'un traitement de la démence.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'administration concomitante de la toltérodine et d'autres médicaments dotés de propriétés antimuscariniques peut entraîner une augmentation des effets indésirables et/ou de l'effet thérapeutique de l'un ou des deux agents. Inversement, l'effet thérapeutique de la toltérodine peut être amoindri par l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs muscariniques.

### Interactions médicament-médicament

#### **Effets d'autres médicaments sur les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée**

Agents qui allongent l'intervalle QT/QTc : Les médicaments dont l'emploi a été lié à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à l'apparition de torsades de pointes sont énumérés ci-dessous, mais la liste n'est pas exhaustive. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées quand certains médicament de ces classes, mais pas nécessairement tous, ont été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QT ou QTc et/ou l'apparition de torsade de pointes :

- Antiarythmiques (de classe IA, p.ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide; de classe III, p.ex., amiodarone, sotalol, ibutilide; de classe IC, p.ex., flécaïnide, propafénone);
- Antipsychotiques (p.ex., thioridazine, chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol);
- Antidépresseurs (p.ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline, fluoxétine, venlafaxine);
- Substances opioïdes (p. ex., méthadone);
- Antibactériens (p.ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, moxifloxacin, gatifloxacin);
- Antipaludéens (p.ex., quinine);
- Pentamidine;
- Antifongiques azolés (p.ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- Agents des voies digestives (p.ex., dompéridone, dolasétron, ondansétron);
- Agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques (salmétérol, formotérol);
- Tacrolimus.

Cette liste d'agents pouvant interagir avec la toltérodine n'est pas exhaustive. Avant d'initier le traitement par la toltérodine à un patient qui prend déjà d'autres médicaments, le médecin doit consulter la plus récente littérature scientifique afin de se renseigner sur la possibilité que les médicaments récemment homologués allongent l'intervalle QT ou QTc, inhibent l'activité d'enzymes métabolisantes ou de protéines de transport, ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que sur la découverte récente de tels effets exercés par des médicaments plus anciens (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 : Chez les patients traités par le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 tels que certains antifongiques azolés (p.ex., l'itraconazole et le miconazole), les antibiotiques de la classe des macrolides (p.ex., l'érythromycine, la clarithromycine), la cyclosporine ou la vinblastine, la posologie des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée ne doit pas dépasser

2 mg par jour (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses).

Fluoxétine : La fluoxétine, inhibiteur puissant de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450, inhibe fortement la biotransformation de la toltérodine chez les métaboliseurs rapides. La somme des concentrations sériques libres de la toltérodine et du métabolite 5-hydroxyméthylé (DD 01) augmente de 25 % lorsque la toltérodine et la fluoxétine sont administrées en concomitance. Cette interaction ne commande toutefois aucun réglage de la posologie (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses).

### **Effets des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée sur d'autres médicaments**

Autres médicaments métabolisés par l'intermédiaire du CYP2D6 : L'effet éventuel de la toltérodine sur la pharmacocinétique de médicaments métabolisés par la CYP2D6 (notamment le flécaïnide, la vinblastine, la carbamazépine et les antidépresseurs tricycliques) n'a pas été formellement évalué (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses).

Diurétiques : L'administration concomitante de diurétiques (comme l'indapamide, l'hydrochlorothiazide, le triamterène, le bendrofluméthiazide, le chlorothiazide, le méthylchlorothiazide et le furosémide) et des comprimés de toltérodine à libération immédiate (2 mg, 2 fois par jour) ne s'est accompagnée d'aucune anomalie électrocardiographique; cependant, si le patient reçoit des diurétiques à effet hypokaliémiant et d'autres médicaments ayant des effets indésirables connus ou présumés sur l'électrocardiogramme (comme l'allongement de l'intervalle QT ou QTc), le médecin doit faire preuve de prudence et informer le patient des signes et des symptômes d'arythmie cardiaque (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses).

Contraceptifs oraux : Selon les études cliniques portant sur les interactions médicamenteuses, les comprimés de toltérodine à libération immédiate n'interagissent pas avec les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel).

Warfarine : Selon les études cliniques portant sur les interactions médicamenteuses, les comprimés de toltérodine à libération immédiate n'interagissent pas avec la warfarine.

### **Utilisation concomitante des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée et d'un alphabloquant chez les hommes**

L'efficacité des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée n'a pas été établie dans le cadre d'études menées chez des hommes sous alphabloquant. Les deux études menées auprès d'hommes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale, avec ou sans hyperplasie bénigne de la prostate, ou d'hommes ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale persistants malgré un traitement par un alphabloquant ont démontré que la prise concomitante des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée n'a pas donné lieu à une hausse de la fréquence des cas de rétention urinaire aiguë. Toutefois, on a observé dans le cadre de ces études une augmentation de la fréquence de manifestations indésirables telles que la sécheresse buccale, la constipation, la congestion nasale, les troubles de l'éjaculation, les céphalées et la douleur à la miction chez les patients recevant un alphabloquant en association avec les capsules de L-tartrate

de toltérodine à libération prolongée (n = 554), par comparaison aux patients traités par un alphabloquant en monothérapie (n = 538). On a également observé une hausse du taux d'abandon du traitement pour cause d'effets indésirables chez les patients traités par un alphabloquant en association avec les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée (7 %) par comparaison à ceux traités par un alphabloquant seul (3 %). Les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée doivent être administrées avec prudence aux hommes chez qui on soupçonne une obstruction vésicale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareils digestif et génito-urinaire).

### **Interactions médicament-aliment**

La prise d'aliments n'a pas de portée clinique notable sur la pharmacocinétique de la toltérodine, tant en capsules à libération prolongée qu'en comprimés à libération immédiate.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

La survenue d'interactions entre la toltérodine et des produits à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

L'effet de la toltérodine sur les épreuves de laboratoire n'a pas été étudié.

### **Conseils aux patients**

Les patients doivent être avisés du fait que les agents antimuscariniques comme les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée peuvent causer une vision trouble ou des étourdissements.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La posologie de Sandoz Tolterodine LA peut être affectée par les facteurs suivants :

- réponse du patient et tolérabilité au médicament;
- insuffisance hépatique ou rénale;
- emploi simultané d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4.

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique.)

### **Posologie recommandée et modification posologique**

On recommande d'amorcer le traitement par Sandoz Tolterodine LA à raison de 4 mg, 1 fois par jour. La dose peut être réduite à 2 mg, 1 fois par jour, selon la réponse du patient et la tolérabilité au médicament, quoique l'on dispose de peu de données sur l'efficacité des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée à cette dose. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la posologie ne doit pas dépasser 2 mg, 1 fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Chez les patients traités par des inhibiteurs puissants de la CYP3A4, la posologie de Sandoz Tolterodine LA ne doit pas dépasser 2 mg, 1 fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 4 mg.

### **Administration**

Sandoz Tolterodine LA peut être pris avec des aliments. Il faut l'avalier entier.

## **SURDOSAGE**

La dose maximale de tartrate de toltérodine administrée en une seule prise lors des études cliniques s'est établie à 12,8 mg. Les effets indésirables les plus graves ont été des troubles de l'accommodation et de la miction. Un seul cas de surdosage a été signalé avant la commercialisation des comprimés de toltérodine à libération immédiate, soit celui d'un enfant de 27 mois ayant ingéré de 5 à 7 de ces comprimés, dosés à 2 mg. On l'a hospitalisé pour la nuit en raison de sécheresse buccale, et on lui a administré une suspension de charbon activé; il s'est complètement rétabli.

### **Prise en charge du surdosage**

En cas de surdosage par les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, 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.

Durant les essais cliniques menés chez des volontaires sains, la prise de 8 mg de toltérodine à libération immédiate (4 mg, 2 fois par jour) a entraîné l'allongement de l'intervalle QT. Le risque de torsade de pointes lié à l'emploi de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou QTc est habituellement fonction de la dose administrée. L'enregistrement ECG continu est recommandé et peut être approprié en cas de surdosage des comprimés de toltérodine à libération immédiate (ou des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée). Tout autre traitement administré simultanément doit être immédiatement réexaminé et interrompu s'il existe un risque d'interaction médicamenteuse et d'exacerbation de l'effet d'allongement de l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Électrophysiologie).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

Le L-tartrate de toltérodine est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques capable d'inhiber les contractions produites par le carbachol, dans des préparations vésicales isolées de rat, de cobaye et d'humain. Le L-tartrate de toltérodine (ci-après la toltérodine) inhibe les contractions du détroisor chez le cobaye; elle inhibe également les contractions du détroisor de vessies humaines normales et hyperactives, déclenchées *ex vivo* par stimulation électrique. Chez le chat anesthésié, la toltérodine inhibe de façon significativement plus marquée les contractions vésicales déclenchées par l'acétylcholine que la salivation déclenchée électriquement.

### **Pharmacodynamique**

La toltérodine a des effets prononcés sur la fonction vésicale chez des volontaires sains.

L'administration d'une dose unique de 6,4 mg a principalement eu pour effets d'augmenter le volume d'urine résiduel – ce qui témoigne d'une évacuation incomplète de la vessie – et de réduire la pression exercée par le détroisor. Ces effets découlent de l'activité antimuscarinique de la toltérodine sur le bas appareil urinaire.

Des mesures urodynamiques effectuées chez des patients ayant une vessie hyperactive et recevant des comprimés de toltérodine à libération immédiate à la dose recommandée indiquent que la toltérodine augmente le volume atteint par la vessie lorsque se manifeste la première contraction, ainsi que la capacité vésicale maximale.

La biotransformation de la toltérodine par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (débrisoquine hydroxylase) produit un métabolite 5-hydroxyméthylé (DD 01) actif sur le plan pharmacologique. Ce métabolite exerce des effets antimuscariniques semblables à ceux de la toltérodine, tant *in vivo* qu'*in vitro*, ce qui, compte tenu des données pharmacocinétiques obtenues chez l'être humain et l'animal, amène à conclure que, chez les métaboliseurs rapides, le métabolite DD 01 contribue grandement à l'effet thérapeutique de la toltérodine (voir Métabolisme ci-après et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Au cours d'une étude de phase II portant sur la toltérodine en capsules à libération prolongée (002), on a établi que le volume résiduel moyen par miction sur 12 heures était fonction de la dose. On a estimé à 4,7 mg (3,7 mg si l'on tient compte de l'exposition relative à la fraction active) la dose de toltérodine en capsules à libération prolongée qui produit le même effet que 2 prises quotidiennes de 2 mg de toltérodine en comprimés à libération immédiate. L'inhibition de la salivation était également fonction de la dose administrée (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

## **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Lors d'une étude où des volontaires sains ont reçu par voie orale une dose de 5 mg de toltérodine marquée au  $^{14}\text{C}$ , au moins 77 % de la dose radiomarquée ont été absorbés. La toltérodine des comprimés à libération immédiate est absorbée rapidement; la concentration sérique maximale ( $C_{\max}$ ) est généralement atteinte de 1 à 2 heures après l'administration et, d'après la  $C_{\max}$  et l'ASC, la pharmacocinétique est proportionnelle à la dose lorsque celle-ci varie entre 1 et 4 mg. L'ASC de la somme des concentrations sériques de toltérodine et de DD 01 libres en fonction du temps obtenue avec les capsules à libération prolongée (4 mg, 1 fois par jour) est équivalente à celle que l'on obtient avec les comprimés à libération immédiate (2 mg, 2 fois par jour). La  $C_{\max}$  et la  $C_{\min}$  obtenues avec les capsules à libération prolongée correspondent à environ 75 % et 150 %, respectivement, de la  $C_{\max}$  et de la  $C_{\min}$  obtenues avec les comprimés à libération immédiate, et la concentration sérique maximale est atteinte de 2 à 6 heures après l'administration. L'ingestion d'aliments n'a pas de portée clinique notable sur la pharmacocinétique de la toltérodine, tant en capsules à libération prolongée qu'en comprimés à libération immédiate (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

**Métabolisme :** Après son administration par voie orale, la toltérodine subit une biotransformation hépatique importante et est convertie en DD 01 par l'intermédiaire de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. On assiste ensuite à la formation d'un acide 5-carboxylique et d'un acide 5-carboxylique N-désalkylé, qui représentent respectivement 51 %  $\pm$  14 % et 29 %  $\pm$  6,3 % des métabolites récupérés dans les urines (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

L'éventuel effet de la toltérodine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450, tels que les antidépresseurs tricycliques, certains antiarythmiques et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et les neuroleptiques, n'a pas été formellement évalué.

**Variabilité du métabolisme :** Chez environ 7 % de la population générale, on observe dès la naissance une carence de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 fonctionnelle, l'isoenzyme qui métabolise la toltérodine et assure la formation du métabolite DD 01. Chez ces personnes, que l'on qualifie de « métaboliseurs lents » (par opposition aux « métaboliseurs rapides », qui forment le reste de la population), la biotransformation emprunte une autre voie métabolique : la désalkylation ; celle-ci est assurée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et entraîne la formation de toltérodine N-désalkylée. Les résultats des études pharmacocinétiques indiquent que la toltérodine est métabolisée plus lentement par les métaboliseurs lents que par les métaboliseurs rapides. Comme la toltérodine et le DD 01 ont des effets antimuscariniques semblables, on s'attend à ce que l'activité nette des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée soit comparable chez les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

**Distribution :** La toltérodine se lie fortement aux protéines plasmatiques, surtout à l' $\alpha$  1-glycoprotéine acide. En moyenne, la fraction de toltérodine libre (calculée sur l'ensemble des concentrations obtenues au cours des études cliniques) est de 3,7 %  $\pm$  0,13 %. Le métabolite 5-hydroxyméthylé (DD 01) ne se fixe pas autant que la toltérodine aux protéines plasmatiques, la

fraction de DD 01 libre atteignant en moyenne  $36 \% \pm 4,0 \%$ . Le rapport entre la concentration sanguine et la concentration sérique de la toltérodine est en moyenne de 0,6 et celui du DD 01, de 0,8, ce qui indique leur faible diffusion érythrocytaire. Après l'administration d'une dose intraveineuse de 1,28 mg, le volume de distribution de la toltérodine s'établit à  $113 \pm 26,7$  L.

**Excrétion :** Après l'administration par voie orale d'une dose de 5 mg de toltérodine marquée au  $^{14}\text{C}$  à des volontaires sains, environ 77 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 17 %, dans les selles en l'espace de 7 jours. Moins de 1 % de la dose (moins de 2,5 % chez les métaboliseurs lents) a été excrété sous forme inchangée dans les urines et les fèces; de 5 à 14 % (moins de 1 % chez les métaboliseurs lents) de la dose ont été récupérés sous forme de DD 01 au cours des 24 heures suivant l'administration. Ces résultats concordent avec la demi-vie apparente de la toltérodine, qui varie entre 1,9 et 3,7 heures. Les taux sériques des métabolites autres que le DD 01 obtenus après l'administration des capsules à libération prolongée et des comprimés à libération immédiate se sont révélés comparables, d'après les dosages effectués chez 4 métaboliseurs lents et 4 métaboliseurs rapides.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

**Âge :** Au cours d'études comparatives de phase III, d'une durée de 12 semaines, l'innocuité de la toltérodine en comprimés à libération immédiate s'est généralement révélée semblable chez les sujets plus âgés et chez les sujets plus jeunes; il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients âgés (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

**Sexe :** Les propriétés pharmacocinétiques de la toltérodine et du DD 01 ne varient pas en fonction du sexe.

**Race :** On n'a observé aucune différence de pharmacocinétique attribuable à la race.

**Insuffisance hépatique :** La concentration sérique de la toltérodine et du DD 01 est plus élevée et la demi-vie, plus longue chez les sujets souffrant de cirrhose hépatique que chez des adultes jeunes et en bonne santé recevant la même dose (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

**Insuffisance rénale :** On doit tenir compte des effets pharmacologiques possibles de même que des effets toxiques que pourrait causer l'accumulation des métabolites, lorsqu'on administre des doses répétées de toltérodine à des sujets en insuffisance rénale ( $\text{FG} < 30 \text{ mL/min}$ ) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver les bouteilles à la température ambiante entre  $15^\circ\text{C}$  et  $30^\circ\text{C}$ .

Conserver les plaquettes à une température entre  $15^\circ\text{C}$  et  $25^\circ\text{C}$ . Protéger de l'humidité et de la chaleur.



## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque capsule contient 2 mg ou 4 mg de l'ingrédient actif, L-tartrate de toltérodine. Les capsules contiennent également les ingrédients inactifs suivants : cellulose-microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acrylate d'éthyle – acide méthacrylique, dioctylsulfosuccinate de sodium, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, indigotine-FD&C Bleu 2, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, poly(acétate de vinyle), povidone, propylène glycol, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. Les capsules de 4 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune. Les deux teneurs de capsule sont imprimées au moyen d'une encre pharmaceutique qui contient de l'hydroxyde de sodium, de la laque, de la povidone, du propylène glycol et du dioxyde de titane.

Sandoz Tolterodine LA est offert en capsules dosées à 2 mg (vert opaque, portant les inscriptions « 2mg » (corps) et « A129 » (capuchon) imprimés à l'encre blanche) et en capsules dosées à 4 mg (bleu clair opaque, portant les inscriptions « 4mg » (corps) et « A130 » (capuchon) imprimés à l'encre blanche) et fourni comme :

Bouteilles de 100 capsules : capsules à 2 mg et à 4 mg.

Bouteilles de 30 capsules : capsules à 2 mg et à 4 mg.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

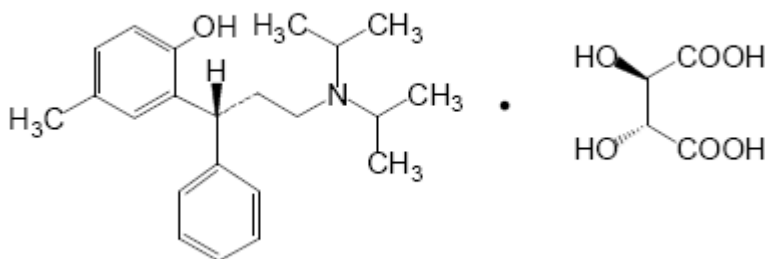
Nom propre : L-tartrate de toltérodine

Nom chimique : (R)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine L-hydrogène tartrate

(R)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropan-1-amine L-hydrogène tartrate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{22}H_{31}NO \cdot C_4H_6O_6$ ; 475,57 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Solubilité : Soluble dans le N, N-diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde; légèrement soluble dans l'eau, le méthanol; et l'éthanol; très peu soluble dans l'acétone; pratiquement insoluble dans l'isopropanol et l'acétate d'éthyle.

pKa : 9,87

Point de fusion : Entre 206 °C et 212 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Étude comparative de biodisponibilité à dose unique de 4 mg, menée à l'insu, en chassé-croisé sur deux périodes, deux phases en utilisant deux traitements après répartition aléatoire, entre Sandoz Tolterodine LA (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, Sandoz Canada Inc.) et Detrol LA<sup>MC</sup> (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, Pfizer Canada Inc.) chez 55 sujets sains (28 hommes et 27 femmes) âgés entre 19 ans et 54 ans à jeûne.

TABLEAU RESUME DES RESULTATS DE L'ETUDE DE BIODISPONIBILITE COMPARATIVE

Toltérodine (1 x 4 mg) De données mesurées Moyennes géométriques Moyennes arithmétiques (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance, 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	24,73 48,98 (153)	22,79 43,77 (162)	108,5	98,5 - 119,5
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	29,13 55,90 (169)	26,19 51,04 (174)	111,2	104,2 - 118,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,59 2,43 (113)	1,73 2,67 (120)	91,9	83,4 - 101,3
T <sub>max</sub> § (h)	8,61 ( 40)	5,15 ( 26)		
T <sub>½</sub> § (h)	8,17 ( 40)	11,39 ( 49)		

\* Capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée de 4 mg (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.)

† Capsules de Detrol L<sup>MC</sup> à libération prolongée de 4 mg (fabriqué par Pfizer Canada Inc. et achetées au Canada)

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique seulement (CV%)

Étude comparative de biodisponibilité à dose unique de 4 mg, menée à l'insu, en chassé-croisé sur deux périodes, deux phases en utilisant deux traitements après répartition aléatoire, entre Sandoz Tolterodine LA (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, Sandoz Canada Inc.) et Detrol LA<sup>MC</sup> (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, Pfizer Canada Inc.) chez 34 sujets sains (16 hommes et 18 femmes) âgés entre 19 ans et 54 ans non à jeun.

TABLEAU RESUME DES RESULTATS DE L'ETUDE DE BIODISPONIBILITE COMPARATIVE

Toltérodine (1 x 4 mg) De données mesurées Moyennes géométriques Moyennes arithmétiques (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance, 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	23,45 45,74 (190)	21,88 38,78 (149)	107,18	100,23 – 114,62
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	25,31 52,40 (223)	24,27 50,61 (204)	104,26	98,56 – 110,29
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2,07 3,21 (106)	1,87 2,66 ( 95)	110,95	100,65 – 122,30
T <sub>max</sub> § (h)	7,27 ( 28)	5,68 ( 42)		
T <sub>½</sub> § (h)	8,16 (77)	10,34 ( 90)		

\* Capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée de 4 mg (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.)

† Capsules de Detrol L<sup>MC</sup> à libération prolongée de 4 mg (fabriqué par Pfizer Canada Inc. et achetées au Canada)

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique seulement (CV%)

### Aspect démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Au cours d'une étude multicentrique de grande envergure d'une durée de 12 semaines, comparative avec placebo, menée à double insu après répartition aléatoire, la capsule de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée a été évaluée chez des patients présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale (incontinence d'urgence, fréquence mictionnelle accrue et/ou urgence mictionnelle). Au total, 507 patients ont reçu les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée à raison de 4 mg, 1 fois par jour, 514 patients ont reçu la toltérodine à libération immédiate à raison de 2 mg, 2 fois par jour, et 508 patients ont reçu un placebo. La majorité (95 %) des patients était de race blanche, et la moyenne d'âge des sujets était de 61 ans (plage de 20 à 93 ans). La population à l'étude était formée à 81 % de femmes et à 19 % d'hommes; 53 % des sujets avaient déjà reçu un traitement médicamenteux contre la vessie hyperactive (et y avaient répondu ou non). Au début de l'étude, 97 % des patients avaient au moins 5 accès d'incontinence d'urgence par semaine et 91 %, au moins 8 mictions par jour. Le paramètre d'efficacité principal était la variation du nombre moyen d'accès d'incontinence par semaine entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine de traitement. Les paramètres secondaires étaient la variation du nombre moyen de mictions par jour et du volume moyen émis par miction entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine de traitement. Comme l'indique le tableau ci-dessous, les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée et la toltérodine en comprimés à libération immédiate se sont révélés significativement supérieurs au placebo, et ce, sur tous les paramètres d'efficacité.

### Résultats d'étude

<b>Variations moyennes entre le début de l'étude et la 12<sup>e</sup> semaine de traitement – Comparaison entre, les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée (4 mg, 1 fois par jour), la toltérodine en comprimés à libération immédiate (2 mg, 2 fois par jour) et un placebo*</b>			
	<b>Capsules de toltérodine à libération prolongée (n = 507)</b>	<b>Comprimés de toltérodine à libération immédiate (n = 514)</b>	<b>Placebo (n=508)†</b>
Nombre d'accès d'incontinence/semaine			
Moyenne initiale	22,1	23,2	23,3
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (%)	-11,8 (53)	-10,6 (46)	-6,9 (30)
Valeur de $p^‡$	0,0001	0,0005	
Nombre de mictions/jour			
Moyenne initiale	10,9	11,1	11,3
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (%)	-1,8 (17)	-1,7 (15)	-1,2 (11)
Valeur de $p^‡$	0,0047	0,0079	
Volume par miction (mL)			
Moyenne initiale	141	137	136
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (%)	34 (24)	29 (21)	14 (10)
Valeur de $p^‡$	0,0001	0,0001	

\* Analyse selon l'intention de traiter

† Dans ce groupe, les données relatives à chacun des paramètres portent sur tous les patients sauf 1 ou 2.

‡ Variation moyenne par rapport au placebo

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie préclinique

La toltérodine est un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques capable d'inhiber les contractions produites par le carbachol, dans des préparations vésicales isolées de rat, de cobaye et d'humain. Chez le chat anesthésié, la toltérodine inhibe de façon significativement plus marquée les contractions vésicales déclenchées par l'acétylcholine ( $DI_{50} = 101$  nmol/kg) que la salivation déclenchée électriquement ( $DI_{50} = 257$  nmol/kg), alors que l'oxybutynine a un tableau d'affinité opposé (contractions vésicales :  $DI_{50} = 200$  nmol/kg; salivation :  $DI_{50} = 104$  nmol/kg). À une concentration sérique libre comparable à celle qu'on observe en clinique, la toltérodine est dépourvue d'effet sur le système nerveux central (SNC) et la motilité intestinale de la souris. La toltérodine possède une grande affinité pour les récepteurs muscariniques, mais son affinité pour les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, les récepteurs de l'histamine, la jonction neuromusculaire et les canaux calciques est très faible.

Les études précliniques ont démontré que la toltérodine inhibe les contractions du détrusor chez le cobaye aussi efficacement que l'oxybutynine. Ces deux agents inhibent également de façon comparable les contractions du détrusor de vessies humaines normales ou hyperactives, déclenchées *ex vivo* par stimulation électrique. La toltérodine inhibe complètement les contractions stimulées électriquement.

On a évalué par télémétrie les effets de l'administration de toltérodine par voie orale pendant 10 jours sur l'appareil cardiovasculaire de chiens non anesthésiés. À raison de 1 mg/kg (toltérodine : 103 mcg/L; métabolite 5-hydroxyméthylé [DD 01] : 25 mcg/L), on a constaté une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique. À raison de 4,5 mg/kg (toltérodine : > 600 mcg/L; DD 01 : 100 mcg/L), on n'a observé aucune anomalie électrocardiographique ni aucun signe d'arythmie, outre un allongement (de 10 à 20 %) de l'intervalle QT.

Chez des chiens anesthésiés, l'administration de toltérodine en perfusion continue a eu un effet minime, voire nul, sur les appareils cardiovasculaire et respiratoire. On n'a obtenu d'effets marqués (allongement de 20 à 40 % de l'intervalle QT et de l'onde T) qu'à la concentration de 500 mcg/L. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et la respiration sont demeurées pratiquement inchangées (1000 mcg/L).

Les effets de la toltérodine administrée par voie orale sur le système nerveux central, le tube digestif et la fonction rénale ont été évalués chez la souris. À strictement parler, la dose sans effet nocif observable (DSENO) est de 1,5 mg/kg (toltérodine : 2,1 mcg/L; DD 01 : 2,4 mcg/L). Cependant, la dose qui a produit des effets manifestes (15 mg/kg) dans le cadre de cette étude s'est révélée inoffensive lors d'autres essais. Par conséquent, la DSENO réelle pourrait être plus

proche de 15 mg/kg que de 1,5 mg/kg. Cela dit, on peut s'attendre à ce qu'une dose de 15 mg/kg produise des concentrations sériques élevées de toltérodine (83 mcg/L) et de DD 01 (63 mcg/L).

La plupart des effets observés par suite de l'administration de fortes doses chez la souris ( $\geq 15$  mg/kg) et le chien ( $\geq 1$  mg/kg) étaient de nature antimuscarinique. En effet, la mydriase et la diminution de la motilité intestinale, ainsi que l'augmentation de l'activité locomotrice, du volume d'urine résiduel et de la fréquence cardiaque, sont toutes attribuables à l'action directe de la toltérodine et du DD 01 sur les récepteurs muscariniques. Des études précliniques révèlent que le métabolite DD 01 exerce une activité antimuscarinique semblable à celle de la toltérodine et que ses effets antimuscariniques *in vivo* s'exercent davantage sur la vessie que sur les glandes salivaires.

Le degré de fixation aux protéines sériques varie d'une espèce à l'autre; on doit en tenir compte dans les comparaisons entre l'animal et l'humain. Chez le chien, les concentrations de toltérodine et de DD 01 libres qui ont provoqué une augmentation de la fréquence cardiaque (toltérodine : 2,2 mcg/L; DD 01 : 8 mcg/L) étaient 17 et 8 fois plus élevées, respectivement, que les concentrations atteintes chez la plupart des patients traités à raison de 2 mg, 2 fois par jour (toltérodine : 0,13 mcg/L; DD 01 : 1,04 mcg/L). Chez la souris, les concentrations de toltérodine et de DD 01 libres auxquelles on a observé des effets sur le système nerveux central, la motilité intestinale et la fonction rénale (toltérodine : 13 mcg/L; DD 01 : 45 mcg/L) sont environ 100 et 40 fois plus élevées, respectivement, que celles qui sont prévues chez les patients humains. On observe des différences comparables en ce qui concerne les concentrations de toltérodine et de DD 01 libres ayant provoqué un léger allongement de l'intervalle QT chez le chien non anesthésié (toltérodine : 13 mcg/L; DD 01 : 32 mcg/L), c.-à-d. des concentrations 100 et 30 fois plus élevées, respectivement, que chez l'humain.

## **Pharmacologie clinique**

### **Pharmacodynamie**

Après son administration par voie orale, la toltérodine est convertie dans le foie en un dérivé 5-hydroxyméthylé, principal métabolite actif sur le plan pharmacologique. Le métabolite 5-hydroxyméthylé (DD 01), qui possède une activité antimuscarinique comparable à celle de la toltérodine, contribue de manière importante à l'effet thérapeutique. La toltérodine et le DD 01 possèdent tous deux une grande affinité pour les récepteurs muscariniques, mais une affinité très faible pour les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, les récepteurs de l'histamine, la jonction neuromusculaire et les canaux calciques.

Les études précliniques ont montré que la toltérodine inhibe les contractions du détrusor chez le cobaye aussi efficacement que l'oxybutynine. Elle inhibe avec une puissance comparable à celle de l'oxybutynine les contractions du détrusor de vessies humaines normales ou hyperactives, déclenchées *ex vivo* par stimulation électrique.

### **Biodisponibilité**

On a établi la biodisponibilité absolue de la toltérodine en comprimés à libération immédiate en utilisant comme référence une dose intraveineuse de 1,28 mg. Les valeurs signalées pour des doses orales allant de 3,2 à 12,8 mg ont varié entre 29 et 39 %. Après sélection de métaboliseurs

rapides et de métaboliseurs lents, la biodisponibilité se chiffrait à  $17 \pm 9 \%$  chez les premiers et à  $65 \pm 26 \%$  chez les seconds. Cet écart s'explique par le fait que l'effet de premier passage est plus prononcé chez les métaboliseurs rapides. Cela dit, l'estimation de la biodisponibilité n'est pas indicative de l'effet clinique, puisque le DD 01 atteint des concentrations importantes sur le plan pharmacologique chez la plupart des patients (qui sont des métaboliseurs rapides).

On a comparé, au cours d'une étude de phase II (étude 002), les concentrations sériques de toltérodine et de DD 01 obtenues avec diverses doses du médicament, au sein de groupes formés de 25 à 29 patients. Au terme d'un traitement de 7 jours, on a fait des prélèvements sanguins à divers intervalles, au cours des 24 heures suivant la dernière dose du prototype de la capsule de toltérodine à libération prolongée (2, 4, 6 ou 8 mg), et 12 heures après la prise des comprimés de toltérodine à libération immédiate (2 mg, 2 fois par jour).

La biodisponibilité relative ( $ASC_t$  normalisée en fonction de la dose sur l'ensemble des doses administrées) du prototype de la capsule de toltérodine à libération prolongée par rapport au comprimé à libération immédiate était en moyenne de 71 % pour la toltérodine et de 73 % pour le DD 01. Toujours par comparaison du prototype avec le comprimé, l'exposition relative à la fraction active était en moyenne de 79 %, selon l' $ASC_{12}$  normalisée.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Lors d'une étude où des volontaires sains ont reçu par voie orale une dose de 5 mg de toltérodine marquée au  $^{14}C$ , au moins 77 % de la dose radiomarquée ont été absorbés. La toltérodine est absorbée rapidement, et la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) est généralement atteinte de 1 à 2 heures après l'administration. La  $C_{max}$  et l'ASC montrent que la pharmacocinétique des comprimés de toltérodine à libération immédiate est proportionnelle à la dose lorsque celle-ci varie entre 1 et 4 mg.

Après l'administration de doses uniques, la préparation finale de capsule à libération prolongée (2 x 4 mg) et les comprimés à libération immédiate (2 x 2 mg) se sont révélés équivalents pour ce qui est des ASC normalisées de la toltérodine et du DD 01. La  $C_{max}$  de la capsule était nettement plus faible que celle du comprimé.

Après l'administration de doses multiples, la préparation finale de capsule à libération prolongée s'est avérée équivalente au comprimé à libération immédiate, d'après l'ASC des fractions actives. La capsule à libération prolongée a produit l'effet attendu; la  $C_{max}$  de sa fraction active correspondait à environ 75 % de la  $C_{max}$  du comprimé; la  $C_{min}$  de sa fraction active était environ 1,4 fois plus élevée que celle du comprimé. L'indice de fluctuation de la concentration était donc plus faible avec la capsule qu'avec le comprimé.

L'ingestion d'aliments n'a pas de portée clinique notable sur la pharmacocinétique de la toltérodine, tant en capsules à libération prolongée qu'en comprimés à libération immédiate.

**Métabolisme :** Après son administration par voie orale, la toltérodine subit une biotransformation hépatique importante. La principale voie métabolique comporte l'oxydation du groupe 5-méthyl par l'intermédiaire de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 et mène à la



formation d'un métabolite majeur 5-hydroxyméthylé, actif sur le plan pharmacologique. On assiste ensuite à la formation d'un acide 5-carboxylique et d'un acide 5-carboxylique N-désalkylé, qui représentent respectivement  $51 \% \pm 14 \%$  et  $29 \% \pm 6,3 \%$  des métabolites récupérés dans les urines.

**Variabilité du métabolisme** : Chez environ 7 % de la population générale, on observe dès la naissance une carence de l'isoenzyme 2D6 fonctionnelle du cytochrome P450, l'isoenzyme qui convertit la toltérodine en un de ses métabolites, le DD 01. Chez ces personnes, que l'on qualifie de « métaboliseurs lents », la biotransformation emprunte une autre voie métabolique : la désalkylation; celle-ci est assurée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et entraîne la formation de toltérodine N-désalkylée. Le reste de la population est qualifié de « métaboliseurs rapides ». Des études de pharmacocinétique ont démontré que la toltérodine est métabolisée plus lentement chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. La toltérodine atteint donc des concentrations nettement plus élevées dans le sérum, alors que les taux sériques de DD 01 demeurent négligeables. Étant donné que la toltérodine et le DD 01 se fixent différemment aux protéines, la somme de leurs concentrations sériques libres est comparable chez les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides, à l'état d'équilibre. Comme la toltérodine et le DD 01 ont des effets antimuscariniques semblables, on s'attend à ce que l'activité nette des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée soit comparable chez les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents.

D'après l'ASC<sub>24</sub> des métabolites sériques, mesurée chez 4 métaboliseurs lents et 4 métaboliseurs rapides après l'administration de doses multiples, les taux sériques des métabolites connus se sont révélés semblables avec les capsules de toltérodine à libération prolongée et les comprimés à libération immédiate. Dans le cas des comprimés, l'exposition à la fraction active est du même ordre chez les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides.

Au cours de cette étude, les concentrations de la fraction active ont été comparables chez les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides, tant avec les capsules à libération prolongée qu'avec les comprimés à libération immédiate. Les effets de la libération prolongée et de l'absorption plus lente de la toltérodine sont moins prononcés chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides.

**Excrétion** : Après l'administration par voie orale d'une dose de 5 mg de toltérodine marquée au <sup>14</sup>C à des volontaires sains, environ 77 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 17 %, dans les selles. Moins de 1 % de la dose (moins de 2,5 % chez les métaboliseurs lents) a été excrété sous forme inchangée, et de 5 à 14 %, l'ont été sous forme de DD 01. La majorité de la radioactivité a été récupérée au cours des 24 premières heures, ce qui concorde avec la demi-vie apparente de la toltérodine, qui a varié entre 1,9 et 3,7 heures lors des études de pharmacocinétique.

### **Pharmacocinétique dans des populations particulières**

**Âge** : Lors d'études de phase I comportant l'administration de doses multiples, l'administration de toltérodine en comprimés à libération immédiate, à raison de 2 mg, 2 fois par jour, a donné lieu à des concentrations sériques de toltérodine et de DD 01 comparables chez les volontaires

sains âgés (de 64 à 80 ans) et chez les plus jeunes (de moins de 40 ans). Toutefois, lors d'une autre étude de phase I au cours de laquelle des volontaires âgés (de 71 à 81 ans) ont reçu 1 ou 2 mg de toltérodine en comprimés à libération immédiate 2 fois par jour, les concentrations sériques moyennes de toltérodine et de DD 01 étaient de 20 et de 50 % supérieures, respectivement, à celles qu'ont affichées des volontaires sains plus jeunes. Cela dit, lors d'études comparatives de phase III ayant duré 12 semaines, aucune différence n'a été signalée entre les patients âgés et les patients jeunes quant à l'innocuité globale. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de régler la posologie en fonction de l'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique de la toltérodine en capsules à libération prolongée n'a pas été établie chez l'enfant.

**Sexe :** On a comparé les données pharmacocinétiques obtenues chez les hommes et les femmes lors de trois essais cliniques de phase I (essais 022, 024 et 028) au cours desquels une dose de 2 mg de toltérodine en comprimés à libération immédiate était administrée à jeun. La pharmacocinétique de la toltérodine et du DD 01 s'est révélée indépendante du sexe : les  $C_{max}$  moyennes de la toltérodine (1,6 mcg/L chez les hommes; 2,2 mcg/L chez les femmes) et du DD 01 (2,2 mcg/L chez les hommes; 2,5 mcg/L chez les femmes) étaient comparables chez les hommes et les femmes qui ont reçu des comprimés de toltérodine à libération immédiate dosés à 2 mg, de même que les ASC moyennes de la toltérodine (6,7 mcg•h/L chez les hommes; 7,8 mcg•h/L chez les femmes) et du DD 01 (10 mcg•h/L chez les hommes; 11 mcg•h/L chez les femmes). La demi-vie d'élimination de la toltérodine en comprimés à libération immédiate s'est chiffrée à 2,4 heures chez les sujets des deux sexes, tandis que la demi-vie du DD 01 a été de 3,3 heures chez les hommes et de 3,0 heures chez les femmes.

**Race :** On peut présumer que les différences entre les races en ce qui a trait à la capacité métabolique sont de nature quantitative et probablement moins importantes que celle qui existe, et qui a été amplement décrite, entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents. On n'a pas observé de différence dans la pharmacocinétique de la toltérodine et du DD 01 chez les quelques sujets non blancs qui ont participé aux essais cliniques, par rapport aux autres sujets.

**Insuffisance rénale :** Au cours d'une étude, on a comparé la pharmacocinétique de la toltérodine en comprimés à libération immédiate chez 12 sujets souffrant d'insuffisance rénale et 12 sujets sains. L'exposition à la toltérodine et au DD 01 libres était en moyenne 2 à 3 fois plus élevée chez les insuffisants rénaux. Dans le cas le plus extrême, observé chez un métaboliseur lent souffrant d'insuffisance rénale, l'ASC de la toltérodine N-désalkylée était approximativement 60 fois plus élevée que chez le seul métaboliseur rapide en bonne santé dont l'ASC était mesurable. Cela dit, l'ASC de la toltérodine N-désalkylée est, en général, environ 10 fois plus élevée chez les insuffisants rénaux que chez les métaboliseurs lents en bonne santé. Les ASC de l'acide 5- carboxylique et de l'acide 5-carboxylique N-désalkylé étaient en moyenne 5 et 11 fois plus élevées, respectivement, chez les insuffisants rénaux (cas le plus extrême : 9 et 31 fois plus élevées) que chez la plupart des sujets sains exposés au

médicament. On doit tenir compte des effets pharmacologiques possibles de même que des effets toxiques que pourrait causer l'accumulation des métabolites, lorsqu'on administre des doses répétées de toltérodine à des sujets en insuffisance rénale (FG < 30 mL/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Insuffisance hépatique :** Comme c'est le cas de tout médicament métabolisé principalement par le foie, l'élimination de la toltérodine peut être considérablement ralenti en présence d'insuffisance hépatique. Lors d'une étude auprès de patients cirrhotiques, la demi-vie d'élimination de la toltérodine en comprimés à libération immédiate a été plus longue chez ces derniers (moyenne de 8,7 heures) que chez les volontaires sains, jeunes ou âgés (moyennes de 2 à 4 heures). La clairance de la toltérodine en comprimés à libération immédiate administrée par voie orale a été nettement plus lente chez les patients cirrhotiques ( $1,1 \pm 1,7$  L/h/kg) que chez les volontaires sains ( $5,7 \pm 3,8$  L/h/kg). En présence d'insuffisance hépatique grave, la posologie des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée ne doit pas dépasser 2 mg par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Interactions médicamenteuses**

**Fluoxétine :** La fluoxétine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine et un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Lors d'une étude visant à évaluer l'effet de la fluoxétine sur la pharmacocinétique de la toltérodine et de ses métabolites, on a observé que la fluoxétine inhibait de façon significative la biotransformation de la toltérodine en comprimés à libération immédiate chez les métaboliseurs rapides, multipliant par 4,8 l'ASC de la toltérodine. Par contre, la  $C_{max}$  et l'ASC du DD 01 étaient réduites de 52 et de 20 %, respectivement. Ainsi, la fluoxétine modifie la pharmacocinétique de la toltérodine, la rendant, chez les métaboliseurs rapides, semblable à celle des métaboliseurs lents. Enfin, même si la somme des concentrations sériques libres de toltérodine et de DD 01 augmente de 25 % en présence de fluoxétine, il n'est pas nécessaire de régler la posologie lorsque les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée et la fluoxétine sont administrées en concomitance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 du cytochrome P450 :** On n'a pas formellement évalué l'effet possible des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée sur la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 tels que le flécaïnide, la vinblastine, la carbamazépine et les antidépresseurs tricycliques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Warfarine :** Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de toltérodine en comprimés à libération immédiate (2 mg, 2 fois par jour) pendant 7 jours et d'une dose unique (25 mg) de warfarine le 4<sup>e</sup> jour n'a eu aucun effet sur le temps de Quick, la suppression du facteur VII ni sur la pharmacocinétique de la warfarine.

**Contraceptifs oraux :** L'administration de toltérodine en comprimés à libération immédiate (2 mg, 2 fois par jour) n'a aucun effet sur la pharmacocinétique d'un contraceptif oral (éthinyloestradiol, 30 mcg; lévonorgestrel, 150 mcg), comme en a témoigné la mesure des

concentrations d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel, effectuée pendant 2 mois chez des volontaires saines.

**Diurétiques :** L'administration concomitante de toltérodine en comprimés à libération immédiate (dose maximale de 4 mg, 2 fois par jour) pendant des périodes pouvant atteindre 12 semaines et de diurétiques (tels que l'indapamide, l'hydrochlorothiazide, le triamtérène, le bendrofluméthiazide, le chlorothiazide, le méthylchlorothiazide ou le furosémide) n'a entraîné aucune anomalie électrocardiographique chez les sujets souffrant d'hyperactivité vésicale.

**Inhibiteurs de la CYP3A4 du cytochrome P450 :** L'administration concomitante de toltérodine en comprimés à libération immédiate et de kétoconazole, inhibiteur puissant de la CYP3A4, a été étudiée chez 8 sujets en bonne santé carencés en CYP2D6 fonctionnelle. L'association de ces deux agents a multiplié par 2,2 l'ASC de la toltérodine à l'état d'équilibre. On en déduit que d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4, tels que les antibiotiques de la classe des macrolides (érythromycine et clarithromycine), les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole et miconazole), la cyclosporine et la vinblastine, pourraient également faire augmenter les concentrations plasmatiques de la toltérodine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

D'après une étude d'exploration effectuée au moyen de marqueurs médicamenteux des principaux isoenzymes du cytochrome P450, il est peu probable que l'activité métabolique des isoenzymes 2D6, 2C9, 2C19, 3A4 et 1A2 soit inhibée par la toltérodine en comprimés à libération immédiate.

### **Électrophysiologie**

Afin d'évaluer l'effet sur l'intervalle QT de la prise de comprimés de L-tartrate de toltérodine à libération immédiate, à raison de 2 mg et 4 mg, 2 fois par jour, à l'état d'équilibre, on a mené un essai à double insu comportant une comparaison avec un placebo et un agent actif (moxifloxacine, 400 mg, 1 fois par jour) et une quadruple permutation chez 48 volontaires sains (âgés de 18 à 55 ans; proportions à peu près égales d'hommes et de femmes, ainsi que de métaboliseurs lents et de métaboliseurs rapides). L'intervalle QT a été mesuré durant 12 heures, notamment durant les pics plasmatiques à l'état d'équilibre. L'évaluation portait sur des doses de comprimés de L-tartrate de toltérodine à libération immédiate atteignant 2 fois la plus forte dose recommandée, entraînant une exposition maximale qui correspondait à 3 fois la plus forte dose recommandée de capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée.

Le tableau suivant résume les valeurs moyennes des plus importants effets exercés à l'état d'équilibre sur l'intervalle QTc corrigé suivant la formule de Fridericia, après des délais égaux et après correction en fonction des valeurs obtenues avec le placebo et des valeurs de départ. L'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque liée à l'emploi de 4 et 8 mg/jour de toltérodine s'est élevée à 2,0 et à 6,3 battements par minute, respectivement. La variation de la fréquence cardiaque liée à la prise de moxifloxacine a été de 0,5 battement par minute.

### **Valeurs moyennes des plus importants effets exercés à l'état d'équilibre sur l'intervalle QTc corrigé suivant la formule de Fridericia (QTcF), après des délais**

**égaux et après correction en fonction des valeurs obtenues avec le placebo et des valeurs de départ**

Agent et dose administrés	Multiple de la dose maximale recommandée	QTcF (ms) lu automatiquement**			QTcF (ms) lu manuellement**		
		Intervalle d'augmentation maximale	Estimation ponctuelle*	Intervalle de confiance à 90 %	Intervalle d'augmentation maximale	Estimation ponctuelle*	Intervalle de confiance à 90 %
Toltérodine 2 mg, 2 f.p.j	1 X	3	1,4	-2,8 , 5,6	1	5,0	1,0 , 9,0
Toltérodine 4 mg, 2 f.p.j	2 X	1	5,6	2,2 , 9,1	1	11,8	7,9 , 15,8
Moxifloxacine 400 mg, 1 f.p.j	1 X	4	13,5	9,9 , 17,1	4	22,4***	19,3 , 27,1

\* L'estimation ponctuelle est la différence entre les moyennes arithmétiques obtenues en menant des comparaisons par paires entre agent actif et placebo. Les valeurs de QTc sont les valeurs de QT corrigées en fonction de la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Fridericia ( $QTc = QT/RR^{0,33}$ )

\*\* La mesure automatisée s'étend du début de l'onde Q à la fin de l'onde T, et est réalisée simultanément dans 12 dérivations, tandis que seule la dérivation II est utilisée pour la mesure manuelle. Les motifs de cette différence entre la lecture automatique et la lecture manuelle de l'intervalle QT ne sont pas clairs.

\*\*\* L'effet sur l'intervalle QTc observé au cours de cet essai après l'administration de moxifloxacine durant 4 jours est peut-être plus important que celui qu'on observe habituellement lors d'essais du même genre sur d'autres médicaments.

La dose de 8 mg/jour de toltérodine à libération immédiate a semblé avoir un plus grand effet sur l'intervalle QT que la dose de 4 mg/jour. L'effet de la plus forte dose de toltérodine (2 fois la dose thérapeutique maximale recommandée) s'est révélé de 50 à 60 % moins important que celui de la moxifloxacine prise à la dose thérapeutique (400 mg, 1 fois par jour). On a observé une corrélation entre l'effet de la toltérodine sur l'intervalle QT et la concentration plasmatique de celle-ci. Après l'administration des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée, l'exposition maximale à la toltérodine et à son dérivé 5-hydroxyméthylé correspondait à environ 61 et 67 %, respectivement, de l'exposition consécutive à l'emploi des comprimés de L-tartrate de toltérodine à libération immédiate. Comme la relation entre l'allongement de l'intervalle QT et l'exposition au produit est linéaire, on peut s'attendre à ce que l'effet des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée sur l'intervalle QT soit également plus faible. L'effet sur l'intervalle QTc a semblé plus important chez les métaboliseurs lents (carencés en CYP2D6) que chez les métaboliseurs rapides. Durant cet essai, les évaluations ponctuelles de l'allongement de l'intervalle QTc lu manuellement se sont élevées à 2,1 et à 8,7 ms respectivement chez les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents qui avaient reçu la toltérodine à raison de 2 mg, 2 fois par jour. Cependant, cet essai n'était pas conçu pour permettre d'établir une comparaison statistique directe entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides, ni entre les médicaments, les préparations de toltérodine ou les doses administrées. L'intervalle QTcF n'a pas dépassé 500 ms (valeur absolue), ni ne s'est allongé de plus de 60 ms chez aucun des sujets, qu'il s'agisse de métaboliseurs lents ou de métaboliseurs rapides, et peu importe la dose de toltérodine administrée (8 mg/jour ou 4 mg/jour). La portée clinique de ces observations

dépendra des facteurs de risque et de la vulnérabilité de chaque patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Des études ayant évalué l'administration orale d'une dose unique de toltérodine chez la souris, le rat et le chien ont fait état de différences interspèces. À la dose de 300 mg/kg, on a noté chez la souris un taux de mortalité de 10 à 60 %, alors que la dose de 375 mg/kg ne s'est pas révélée létale chez le rat. Chez la souris, la dose de 200 mg/kg n'a entraîné aucune mortalité. Chez le chien, la dose de 40 mg/kg (soit la dose maximale administrée pendant l'étude) n'a entraîné aucune mortalité, mais s'est accompagnée de signes cliniques marqués tels qu'une diminution de l'activité locomotrice, une altération de la conscience et un état de stupeur. Enfin, après l'administration d'une seule dose par voie intraveineuse, la DSENO a été de 8 mg/kg chez le rat et la souris; à la dose de 24 mg/kg, le taux de mortalité s'est établi à 30 % chez le rat et à 80 % chez la souris.

### **Toxicité chronique**

D'après la distribution des métabolites dans l'urine de souris, de rats, de chiens et d'humains ayant reçu une dose orale de toltérodine radiomarquée, la biotransformation s'effectue de manière comparable chez la souris, le chien et l'humain, particulièrement en ce qui a trait à la formation du métabolite actif 5-hydroxyméthylé (DD 01). Par contre, elle est plus poussée chez le rat et s'effectue par le biais d'autres voies métaboliques, notamment la mono- et la dihydroxylation du noyau benzénique non substitué. La souris constitue donc un modèle plus fiable que le rat pour l'évaluation de l'innocuité de la toltérodine chez l'être humain.

#### Souris

On a administré des doses de 4, 12, 40 et 80 mg/kg/jour au cours de l'étude de 2 semaines, des doses de 4, 12 et 40 mg/kg/jour au cours de l'étude de 13 semaines et des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour au cours de l'étude de 26 semaines. Durant l'étude de 2 semaines, aucun signe de toxicité n'a été observé par suite de l'administration de doses pouvant atteindre 80 mg/kg/jour. Durant l'étude de 13 semaines, 7 mâles et 8 femelles ayant reçu la dose de 40 mg/kg/jour sont morts peu de temps après l'administration d'une des doses. Des cas de mortalité liés au traitement sont également survenus lors de l'étude de 26 semaines : 12 mâles et 15 femelles sont morts moins de 1 heure après l'administration d'une des doses de 30 mg/kg/jour. Au cours de ces deux études la mortalité est survenue pendant toute la durée du traitement, à partir de la deuxième semaine. Bien qu'on ignore la cause exacte des morts inattendues, elles résultent fort probablement d'effets pharmacologiques puissants (insuffisance circulatoire et/ou respiratoire) survenus aux concentrations sériques de pointe.

#### Rat

On a administré à des rats des doses de 4, 12 ou 40 mg/kg/jour au cours de l'étude de toxicité chronique de 13 semaines. On a noté chez les femelles ayant reçu la dose de 40 mg/kg/jour une diminution du gain de poids et de la consommation d'aliments. En outre, 10 femelles sont mortes

environ 20 heures après l'administration du médicament. Les morts sont survenues à partir de la 3<sup>e</sup> semaine. La cause de ces morts n'a pas pu être établie, mais elles sont fort probablement dues à des effets pharmacologiques puissants (insuffisance circulatoire et/ou respiratoire) découlant de l'accumulation progressive de toltérodine.

### Chien

Les signes cliniques associés à la toltérodine lors des études de 13, 26 et 52 semaines (où les doses administrées étaient de 0,5, 1,5 et 4,5 mg/kg/jour) se sont caractérisés surtout par des effets antimuscariniques périphériques liés à la dose : sécheresse buccale, mydriase et sécheresse oculaire. Chez certains chiens recevant la dose de 1,5 mg/kg/jour, mais surtout chez ceux recevant la dose de 4,5 mg/kg/jour, la diminution de la production lacrymale a provoqué une conjonctivite et/ou des altérations de la cornée.

La toltérodine et ses métabolites actifs chez l'être humain allongent le potentiel d'action (repolarisation à 90 %) des fibres de Purkinje du chien (en présence de 23 à 123 fois la concentration thérapeutique) et bloquent le courant de l'ion K<sup>+</sup> dans les canaux potassiques obtenus par clonage du gène HERG (*human ether-a-go-go-related gene*) (en présence de 0,8 à 14,7 fois la concentration thérapeutique). Chez le chien, on a constaté l'allongement de l'intervalle QT après l'exposition à la toltérodine et aux produits de sa biotransformation chez l'humain (correspondant à entre 5,1 et 62,7 fois la concentration thérapeutique).

Durant ces trois études, on a observé dès le 1<sup>er</sup> jour des effets antimuscariniques centraux (perturbations locomotrices et somnolence) chez quelques-uns des chiens recevant les doses de 4,5 ou de 8 mg/kg/jour. Ces symptômes sont survenus chez des chiens dont les concentrations sériques de toltérodine (C<sub>max</sub> de 800 à 1250 mcg/L) et de DD 01 étaient élevées. Durant l'étude de 26 semaines, on a également signalé quelques cas d'ataxie et de tremblements chez les animaux recevant la plus forte dose de toltérodine.

### **Cancérogénicité**

On a étudié le pouvoir carcinogène de la toltérodine chez la souris et le rat. À la dose maximale tolérée chez la souris (30 mg/kg/jour ou 123 mg/m<sup>2</sup>/jour), la rate (20 mg/kg/jour) et le rat (30 mg/kg/jour), l'ASC de la toltérodine s'est chiffrée à 355, 291 et 462 mcg•h/L, respectivement. À titre de comparaison, l'ASC obtenue chez l'être humain à raison de 2 mg, 2 fois par jour, est évaluée à 34 mcg•h/L. L'exposition des animaux à la toltérodine lors des études de cancérogénicité était donc de 9 à 14 fois plus élevée que celle qu'on s'attend d'observer chez l'être humain. La fréquence des tumeurs n'a augmenté ni chez la souris, ni chez le rat.

### **Mutagénicité**

Aucun effet mutagène n'a été imputé à la toltérodine lors d'une série d'épreuves effectuées *in vitro*, y compris les suivantes : épreuves de mutation bactérienne (test d'Ames) sur quatre souches de *Salmonella typhimurium* et deux souches d'*Escherichia coli*; épreuve de mutation génique sur les cellules L5178Y de lymphome murin et épreuves d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains. La toltérodine s'est également révélée dépourvue d'effet mutagène *in vivo* lors de l'épreuve du micronoyau dans la moelle osseuse murine.

### **Reproduction et tératologie**

L'administration de 20 mg/kg/jour (ASC d'environ 500 mcg•h/L) à des souris femelles au cours des 2 semaines précédant l'accouplement et pendant la gestation n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction ni la fertilité, et n'a entraîné ni anomalie, ni malformation. D'après l'ASC, l'exposition totale a été environ 15 fois plus élevée chez l'animal qu'elle ne l'est normalement chez l'être humain. À des doses de 30 à 40 mg/kg/jour, la tolterodine a provoqué une augmentation de l'effet embryocide, une réduction du poids fœtal et une augmentation de la fréquence d'anomalies fœtales, toutes fonction de la dose administrée. L'ASC, quant à elle, était à peu près 20 à 25 fois plus élevée que celle qu'on observe chez l'être humain. Chez les souris mâles, la dose de 30 mg/kg/jour n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité.



## RÉFÉRENCES

1. Abrams P, Jackson S, Mattiasson A, et. al. A randomised, double-blind, placebo controlled, dose-ranging study of the safety and efficacy of tolterodine in patients with hyperreflexia [abstract]. 26th Annual Meeting of International Continence Society; 27-30 August 1996; Athens, Greece: International Continence Society, 1996. Publication Citation.
2. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:192-209.
3. Brøsen K, Gram LF, Haghfelt T, Bertilsson L. Extensive metabolizers of debrisoquine become poor metabolizers during quinidine treatment. *Pharmacology & Toxicology* 1987;60:312-4.
4. Brynne N, Olofsson S, Hallén B, Grälls M. Pharmacokinetics of tolterodine in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. An open controlled non-randomized parallel group study. CTN 97-OATA-040. Document c-0013132 (1999) - Data on file.
5. Brynne N, Stahl M, Hallén B, Edlund PO, Palmér L. Clinical Pharmacokinetics of Tolterodine: A New Drug in the Treatment of Urge Incontinence [abstract]. *Therapie* 1995; 50 (Suppl): abstr 353. Publication Citation.
6. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine Treatment Improves Storage Symptoms Suggestive of Overactive Bladder in Men Treated With alpha-Blockers. *Eur Urol* 2009;56(3):534-41.
7. Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-clinical aspects. *Pharmacol Ther* 1990;46:377-94.
8. Ekström B, Stahl M, Mattiasson A, Andersson K-E. Effects of Tolterodine on Bladder Function in Healthy Volunteers [abstract]. *AUA; J Urol* 1995;153 (4 Suppl): 394A. Publication Citation.
9. Fantl JA, Newman DK, Co-Chair. Treatment of urinary incontinence. In: *Urinary incontinence in adults: acute and chronic management, clinical practice guideline; Number 2, 1996 update*. US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research, 1996: 31-73.
10. Freeman R, Hill S, Millard R, Slack M, Sutherst J. Tolterodine study group. Reduced perception of urgency in treatment of overactive bladder with extended-release tolterodine. *Obstet Gynecol* 2003;102(3):605-11.
11. Frewen W. Role of bladder training in the treatment of the unstable bladder in the female.

Urol Clin North Am 1979;6:273-7.

12. Griebing TL, Kraus SR, Richter HE, Glasser DB, Carlsson M. Tolterodine extended release is well tolerated in older subjects. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(8):1198-204.
13. Gustafsson L. The influence of ketoconazole on the pharmacokinetics and safety of tolterodine. An open, single group study in healthy volunteers. CTN 97-OATA-036 Pharmacia & Upjohn Document 9810186 (1998) - Data on file.
14. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2319-28.
15. Keam SJ, Perry CM. Management of overactive bladder: Defining the role of extended-release tolterodine. *Dis Manage Health Outcomes* 2004;12 (2): 121-142.
16. Khullar V, Hill S, Laval KU, Schiøtz HA, Jonas U, Versi E. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: A randomized, placebo-controlled trial. *urology.* 2004;64(2):269-75.
17. Landis JR, Kaplan S, Swift S, Versi E. Efficacy of antimuscarinic therapy for overactive bladder with varying degrees of incontinence severity. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):752-6.
18. Larsson G, Hallén B, Nilvebrant L. Tolterodine in the Treatment of Urge Incontinence. Analysis of the Pooled Phase II Efficacy and Safety Data [abstract]. 26th Annual Meeting of International Continence Society; 27-30 August 1996; Athens, Greece: International Continence Society, 1996. Publication Citation.
19. Layton D, Pearce GL, Shakir SAW. Safety profile of tolterodine as used in general practice in England – Results of prescription-event monitoring. *Drug Saf* 2001; 24(9):703-13.
20. Malone-Lee J, Lubel D, Szonyi G. Low dose oxybutynin for the unstable bladder [abstract]. *BMJ* 1992;304:1053.
21. Marinac JS, Foxworth JW, Willsie SK. Dextromethrophan polymorphic hepatic oxidation (CYP2D6) in healthy black American adult subjects. *Therapeutic Drug Monitoring* 1995:17,120-4.
22. Maurice M, Pichard L, Daujat M, Fabre I, Joyeux H, Domergue J, Maurel P. Effects of imidazole derivates of cytochromes P450 from human hepatocytes in primary culture. *The FASEB Journal* 1992; 6:752-8.
23. Messelink EJ, Soler JM, Madersbacher H, et al. Urodynamic Aspects of the Efficacy of Tolterodine, A New Antimuscarinic Drug in the Treatment of Detrusor Hyperreflexia

- [abstract]. 25th Annual Meeting of International Continence Society; 17-20 October 1995; Sydney, Australia: International Continence Society, 1995. Publication Citation.
24. Naerger H, Fry CH, Nilvebrant L. Effect of tolterodine on electrically induced contractions of isolated human detrusor muscle from stable and unstable bladders [abstract]. *Neurology and Urodynamics* 1995;14:524-6.
  25. Olsson B, Szamosi J. Multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine prolonged release capsules in comparison with tolterodine immediate release tablets. An open-randomized, cross-over trial in healthy volunteers. Final report of the trial CTN 98-TOCR-006 Pharmacia & Upjohn Document No. c0008272 (13 October 1999) – data on file.
  26. Olsson B, Szamosi J. The effect of food on the bioavailability of tolterodine prolonged-release capsules. An open, randomized, cross-over trial in healthy volunteers. Final report of the trial CTN 98-TOCR-010. Pharmacia & Upjohn Document No. c0003212 (25 February 1999) – data on file.
  27. Otton SV, Wu D, Joffe RT, Cheung SW and Sellers EM. Inhibition by fluoxetine of cytochrome P450 2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther* 1992;53:401-9.
  28. Ouslander JG, Blaustein J, Coonor A, Orzeck S, Yong CL. Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin in geriatric patients. *Journal of Urology* 1988;140: 47-50.
  29. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med*. 2004;350(8):786-99.
  30. Rentzhog L, Abrams P, Cardozo L, et al. Tolterodine - A New Bladder Selective Drug for the Treatment of Detrusor Instability [abstract]. 25th Annual Meeting of International Continence Society; 17-20 October 1995; Sydney, Australia: International Continence Society, 1995. Publication Citation.
  31. Riva D, Casolati E. Oxybutynin chloride in the treatment of female idiopathic bladder instability. Results from double blind treatment. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1984;11:37-42.
  32. Salvatore S, Khullar V, Cardozo L, Kelleher CJ, Abbott D, Hill S. Long term outcome of women with detrusor instability treated with oxybutynin [abstract]. *Neurourol Urodyn* 1995;14:460-1.
  33. Söderström J, Szamosi J. Clinical efficacy and tolerability/safety of tolterodine prolonged release capsules and tolterodine immediate release tablets vs. placebo. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study in patients with symptoms of overactive bladder. Final report of the trial 98-TOCR-007. Pharmacia & Upjohn Document No. c0013194 (13 December 1999) – data on file.
  34. Stahl M, Brynne N, Ekström, et al. Pharmacokinetics of Tolterodine in Relation to Effects

- on the Bladder in Healthy Volunteers [abstract]. *Therapie* 1995; 50 (Suppl): abstr 355. Publication Citation.
35. Stahl MMS, Ekström B, Sparf B, Mattiasson A, Andersson K-E. Urodynamic and Other Effects of Tolterodine: A Novel Antimuscarinic Drug for the Treatment of Detrusor Overactivity [abstract]. *Neurol Urodyn* 1995; 14:647-55. Publication Citation
  36. Strömberg J, Vågerö M, Olsson B. Dose effect trial of tolterodine prolonged release capsules. A double-blind, double-dummy, cross-over trial in patients with overactive bladder. Final report of the study 97-TOCR-002. Pharmacia & Upjohn Document No. c0003471 (29 November 1999) – data on file.
  37. Tapp AJS, Cardozo LD, Versi E, Cooper D. The treatment of detrusor instability in post-menopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 521-6.
  38. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980;281:1243-5.
  39. Thüroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, de Geeter P, Hannappel J, Heidler H, Madersbacher H, Melchoir H, Schafer W, Schwenzer T, Stockle M. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991;145:813-7.
  40. Urinary incontinence in adults - National Institute of Health consensus statement. *JAMA* 1989;261:2685-90.
  41. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine Once-Daily: Superior Efficacy and Tolerability in the Treatment of the Overactive Bladder. *Urology* 2001;57(3):414-21.
  42. Winter S. Tolterodine: a new drug for urinary incontinence. *Inpharma* 1996;1040. Publication Citation.
  43. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs and Aging* 1995;6:243-62.
  44. Zinner NR, Mattiasson A, Stanton S.L. Efficacy, Safety, and Tolerability of Extended-Release Once-Daily Tolterodine Treatment for Overactive Bladder in Older versus Younger Patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 799-807
  45. Pfizer Canada, Monographie de produit DETROL LA (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée), Numéro de contrôle : 180260, Date de révision: 2 février 2015.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

#### **Pr Sandoz Tolterodine LA**

**Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Tolterodine LA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Sandoz Tolterodine LA. 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 Sandoz Tolterodine LA. Il sert à traiter les symptômes de la vessie hyperactive, soit les envies fréquentes et les envies pressantes d'uriner, de même que l'incontinence qu'elles occasionnent.

**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.**

##### **Les effets de ce médicament :**

La tolterodine agit en prévenant les contractions ou les spasmes de la vessie. Elle 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 Sandoz Tolterodine LA si vous êtes atteint :

- de rétention urinaire;
- de rétention gastrique;
- de glaucome à angle fermé non maîtrisé; ou
- d'hypersensibilité connue au L-tartrate de tolterodine ou à tout autre ingrédient de Sandoz Tolterodine LA.

##### **L'ingrédient médicamenteux est :**

Chaque capsule renferme 2 mg ou 4 mg du principe actif, le L-tartrate de tolterodine. Le produit se dissout lentement, de sorte à libérer le principe actif au cours d'une période de 24 heures.

##### **Les ingrédients non médicamenteux importants sont :**

*Sandoz Tolterodine LA*

Les capsules contiennent aussi les ingrédients non médicamenteux suivants : cellulose-microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acrylate d'éthyle – acide méthacrylique, dioctylsulfosuccinate de sodium, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, indigotine-FD&C Bleu 2, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, poly(acétate de vinyle), povidone, propylène glycol, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. Les capsules de 4 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune. Les deux teneurs de capsule sont imprimées au moyen d'une encre pharmaceutique qui contient de l'hydroxyde de sodium, de la laque, de la povidone, du propylène glycol et du dioxyde de titane.

##### **Les formes posologiques sont :**

Les capsules de Sandoz Tolterodine LA dosées à 2 mg sont de couleur vert opaque et portent les inscriptions « 2mg » (corps) et « A130 » (capuchon) imprimées à l'encre blanche.

Les capsules de Sandoz Tolterodine LA dosées à 4 mg sont de couleur bleu clair opaque et portent les inscriptions « 4mg » (corps) et « A130 » (capuchon) imprimées à l'encre blanche.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Sandoz Tolterodine LA peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur. Cet effet peut se manifester par une modification de l'électrocardiogramme (ECG). Il est donc important que vous suiviez les instructions du médecin au sujet de la posologie ou des tests à subir. Dans de très rares cas, l'emploi de médicaments affectant l'ECG peut entraîner des troubles du rythme cardiaque (arythmies ou dysrythmies). Ces troubles sont plus probables en présence de facteurs de risque tels qu'une maladie du cœur ou durant l'emploi simultané de certains médicaments qui peuvent interagir avec Sandoz Tolterodine LA. Si vous éprouvez des symptômes d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations (perception que les battements du cœur sont trop rapides, trop forts ou irréguliers), des évanouissements ou des convulsions, cessez de prendre Sandoz Tolterodine LA et consultez un médecin immédiatement.

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Sandoz Tolterodine LA si :**

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez votre bébé;
- 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 vous avez des troubles hépatiques;
- si vous avez des troubles rénaux;
- si vous prenez des médicaments en vente libre, car ils peuvent nuire à votre état ou à l'action de Sandoz Tolterodine LA;
- si vous êtes une femme ou avez plus de 65 ans; si vous êtes atteint du syndrome du QT long, d'une maladie du cœur, si vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie cérébrale, des antécédents d'évanouissements, des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; d'un déséquilibre électrolytique (p.ex., taux de potassium sanguin anormalement faible), d'un trouble alimentaire ou si vous suivez une diète extrême ou de diabète, surtout de diabète accompagné de troubles nerveux ou de syncopes répétées.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Voici une liste de médicaments dont l'emploi avec Sandoz Tolterodine LA 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 Sandoz Tolterodine LA.

#### **Médicaments susceptibles d'interagir avec Sandoz Tolterodine LA:**

- autres médicaments dotés de propriétés antimuscariniques ou anticholinergiques (pouvant causer une vision trouble, de la constipation, une sécheresse de la bouche, etc.);
- antifongiques (un médicament employé pour le traitement des infections fongiques, comme le fluconazole, le kétoconazole ou l'itraconazole);
- antibiotiques (p.ex., érythromycine, clarithromycine);
- cyclosporine (un médicament employée pour la prévention du rejet des organes greffés);
- vinblastine (un médicament employé pour le traitement de certains cancers);
- antiarythmiques (stabilisateurs du rythme cardiaque, comme la procainamide, la quinidine, l'amiodarone, le sotalol, etc.);
- antidépresseurs (régulateurs de l'humeur);
- antipsychotiques (stabilisateurs de la pensée et du comportement);
- antiasthmatiques (salmétérol)

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Prenez Sandoz Tolterodine LA en suivant les directives de votre médecin. Vous ne devez ni augmenter ni diminuer votre posologie, ni interrompre votre traitement par Sandoz Tolterodine LA sans consulter votre médecin.

#### **Dose habituelle :**

La dose initiale habituelle est de 4 mg, 1 fois par jour, mais elle peut être abaissée à 2 mg, 1 fois par jour. Vous devez avaler la capsule entière. Ne pas croquer ou mâcher. Vous pouvez prendre Sandoz Tolterodine LA avec des aliments.

#### **Surdose :**

Ne prenez pas plus de capsules que ne vous l'a recommandé votre médecin. Si, par mégarde, il vous arrive d'en prendre trop, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien ou un centre antipoison.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **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.

### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme la plupart des médicaments, Sandoz Tolterodine LA peut causer des effets secondaires.

Avertissez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement :

- sécheresse de la bouche;
- maux de ventre;
- diminution de la production de larmes (sécheresse et irritation des yeux);
- brûlures d'estomac;
- vision trouble;
- étourdissements;
- palpitations (perception que les battements du cœur sont trop rapides, trop forts ou irréguliers);
- évanouissements;
- difficulté à uriner.

La sécheresse de la bouche est l'effet indésirable le plus fréquent. Parmi les effets indésirables moins courants, on trouve les maux de tête, la constipation, les étourdissements, la fatigue, la douleur abdominale et la sécheresse oculaire.

Si vous remarquez les symptômes d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations (perception que les battements du cœur sont trop rapides, trop forts ou irréguliers), des évanouissements ou des convulsions, cessez de prendre Sandoz Tolterodine LA et demandez une aide médicale immédiate.

Signalez sans délai **tout** symptôme incommode ou inhabituel à votre médecin ou à votre pharmacien pendant votre traitement avec Sandoz Tolterodine LA.

Soyez prudent pendant la conduite ou l'utilisation de machines jusqu'à ce que vous savez comment Sandoz Tolterodine LA vous affecte.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
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			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Tolterodine LA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez les bouteilles à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

Conservez les plaquettes à une température entre 15 °C et 25 °C. Protéger de l'humidité et de la chaleur.

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.*

**DÉCLARATION 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](http://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<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc. au :

1-800-361-3062.

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :  
 145 Jules-Léger  
 Boucherville, Québec (QC), Canada  
 J4B 7K8

Ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 4 mai 2015