

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{PR}MYLAN-TOLTERODINE ER

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

Capsules à 2 et à 4 mg

Anticholinergique – Antispasmodique

**Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6**

**Date de préparation :
Le 28 avril 2015**

N° de contrôle de la présentation : 147332, 183925

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
CONSERVATION ET STABILITÉ	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ÉTUDES CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

PR MYLAN-TOLTERODINE ER

(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	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération prolongée dosées à 2 mg et à 4 mg	Éthylcellulose, bleu n° 2, gélatine, hypromellose, oxyde de fer jaune (capsules à 2 mg seulement), amidon, sucrose, talc, dioxyde de titane; Encre : povidone, propylène glycol, gomme laque et hydroxyde de sodium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-TOLTERODINE ER (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.**)

Personnes âgées (≥ 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

MYLAN-TOLTERODINE ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) est contre-indiqué en présence :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareils digestif et génito-urinaire

Risque de rétention urinaire ou gastrique

Comme MYLAN-TOLTERODINE ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) peut entraîner une rétention urinaire ou gastrique, il faut l'administrer avec prudence aux patients qui présentent une obstruction vésicale d'importance clinique, qui sont exposés à une réduction de la motilité gastro-intestinale ou qui souffrent de troubles digestifs obstructifs, telle une sténose pylorique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Système cardiovasculaire

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 des comprimés de L-tartrate de toltérodine 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 du cytochrome P450 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, POSOLOGIE ET MODE D'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 survenue avant l'âge de 50 ans;
- les cardiopathies (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, 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 de la toltérodine 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 **MYLAN-TOLTERODINE ER** est susceptible d'aggraver certaines maladies cardiaques. Cela dit, comme ce médicament appartient à la classe des anticholinergiques, qui sont réputés pour entraîner des effets cardiaques, la prudence est de mise lorsqu'on le prescrit à un patient présentant une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque, une arythmie ou une tachycardie.

Fonction neurologique

Il faut prescrire **MYLAN-TOLTERODINE ER** avec prudence aux patients souffrant de myasthénie grave.

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé maîtrisé

Il faut prescrire **MYLAN-TOLTERODINE ER** avec prudence aux patients recevant un traitement contre un glaucome à angle fermé.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique/rénale

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, la dose de **MYLAN-TOLTERODINE ER** 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 foetal et d'une augmentation de la fréquence d'anomalies foetales (fente palatine, malformations digitales, hémorragie intra-abdominale, anomalies diverses du squelette consistant principalement en une réduction de l'ossification). 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 (ASC 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. L'innocuité de la toltérodine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. **MYLAN-TOLTERODINE ER** 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 des 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 **MYLAN-TOLTERODINE ER** à la mère qui allaite.

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

Personnes âgées (de 65 à 93 ans) : Au cours des quatre études de phase III d'une durée de 12 semaines, 474 (42 %) des 1 120 patients traités par la toltérodine étaient âgés de 65 à 91 ans. D'une façon générale, l'innocuité du produit s'est révélée comparable chez les patients de tous les âges.

Dans le cadre de l'étude clinique d'une durée de 12 semaines qui visait à comparer les capsules de toltérodine à libération prolongée et les comprimés de toltérodine à libération immédiate à un placebo, 642 des 1 526 participants (42 %) étaient âgés de 65 à 93 ans. Dans l'ensemble, l'innocuité du produit s'est révélée comparable chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique dans les populations particulières**).

Surveillance et épreuves 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 **MYLAN-TOLTERODINE ER** en raison des situations ou états suivants :

- allongement connu, congénital ou acquis, de l'intervalle QT ou QTc, ou déséquilibre électrolytique;
- 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;
- prise de 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 III (p. ex., amiodarone, sotalol), ou emploi d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4.

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, POSOLOGIE ET MODE D'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 le patient

Il se pourrait que l'emploi de **MYLAN-TOLTERODINE ER** nuise à la capacité de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine. Il faut conseiller au patient de se montrer prudent s'il pratique ces activités.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du 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 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 capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée que dans le groupe toltérodine à libération immédiate ($p < 0,02$).

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 ou du placebo			
	Capsules de toltérodine à libération prolongée)	Comprimés de toltérodine à libération immédiate	Placebo
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 le plus élevée. Les pourcentages d'abandons dus aux effets indésirables ont été comparables dans les trois groupes (toltérodine à libération prolongée, 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 du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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.

Fréquence (%) des effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients recevant les capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée et les comprimés de toltérodine à libération immédiate durant l'étude comparative de 12 semaines			
	Capsules de toltérodine à libération prolongée 4 mg, 1 f.p.j. N=505	Placebo N=507	Comprimés de toltérodine à libération immédiate 2 mg, 2 f.p.j. N=512
Patients ayant signalé un effet indésirable grave (%)	1,4	3,6	2,3
Patients ayant abandonné à cause d'effets indésirables (%)	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 peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (entre 1 et $< 5\%$)

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 du médicament signalés après la commercialisation du produit

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 toltérodine et d'autres médicaments dotés de propriétés antimuscariniques peut entraîner une augmentation des effets indésirables 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 MYLAN-TOLTERODINE ER

Agents qui allongent l'intervalle QT ou QTc : Les médicaments dont l'emploi a été lié à un allongement de l'intervalle QT ou 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, télichromycine, moxifloxacine, gatifloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine);
- pentamidine;
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- agents des voies digestives (p. ex., dompéridone, dolasétron, ondansétron);
- agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques (salmétérol, formotérol);
- tacrolimus.

Cette liste d'agents pouvant interagir avec la toltérodine n'est pas exhaustive. Avant de prescrire de 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 et la clarithromycine), la cyclosporine ou la vinblastine, la posologie de **MYLAN-TOLTERODINE ER** (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 (CYP2D6), 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 de MYLAN-TOLTERODINE ER sur d'autres médicaments

Autres médicaments métabolisés par l'intermédiaire de la 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 de la toltérodine (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.

Prise concomitante de MYLAN-TOLTERODINE ER 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 de la toltérodine 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 %). **MYLAN-TOLTERODINE ER** doit être administré 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 du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

Information des patients

Les patients doivent être avisés du fait que les agents antimuscariniques comme **MYLAN-TOLTERODINE ER** (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 **MYLAN-TOLTERODINE ER** (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) peut être affectée par les facteurs suivants :

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

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique.**)

Posologie recommandée et réglage posologique

On recommande d'amorcer le traitement par **MYLAN-TOLTERODINE ER** (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) 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 du 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 (≥ 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 **MYLAN-TOLTERODINE ER** 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

MYLAN-TOLTERODINE ER peut être pris avec des aliments. Il faut avaler les capsules entières.

SURDOSAGE

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

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.

Traitement du surdosage

En cas de surdosage par **MYLAN-TOLTERODINE ER** (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 de **MYLAN-TOLTERODINE ER**. 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**).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le L-tartrate de toltérodine (ci-après 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. 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.

Pharmacodynamie

La toltérodine a des effets prononcés sur la fonction vésicale normale. 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 détrusor. Ces effets découlent de l'activité antimuscarinique de la toltérodine sur les voies urinaires inférieures.

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 cette substance 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 CYP2D6 (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 la section **Biotransformation ci-après et la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Au cours d'une étude de phase II portant sur la toltérodine en capsules à libération prolongée (étude 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}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**).

Biotransformation : Après son administration par voie orale, la toltérodine subit une biotransformation hépatique importante et est convertie en DD 01 par l'intermédiaire de la CYP2D6. 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 la CYP2D6, 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 de la biotransformation : Chez environ 7 % de la population générale, on observe dès la naissance une carence en CYP2D6 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 de **MYLAN-TOLTERODINE ER** 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' α 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}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 de tous les âges; 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 (FG < 30 mL/min) (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30°C), à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-TOLTERODINE ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) est présenté sous forme de :

Capsules 2 mg : Capsule n° 4 en gélatine dure, avec capuchon et corps de couleur bleu-vert opaque, remplie de petites perles blanches à blanc cassé. L'axe du capuchon et du corps de la capsule portent l'impression MYLAN sur TT 2 en encre blanche.

Capsules 4 mg : Capsule n° 3 en gélatine dure, avec capuchon et corps de couleur bleu opaque, remplie de petites perles blanches à blanc cassé. L'axe du capuchon et du corps de la capsule portent l'impression MYLAN sur TT 4 en encre blanche.

Les deux concentrations sont offertes en flacons de 30 et de 100 capsules.

MYLAN-TOLTERODINE ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) contient les ingrédients non médicinaux suivants : éthylcellulose, bleu n° 2, gélatine, hypromellose, oxyde de fer jaune (capsules à 2 mg seulement), amidon, sucrose, talc, dioxyde de titane; Encre : povidone, propylèneglycol, gomme laque et hydroxyde de sodium.

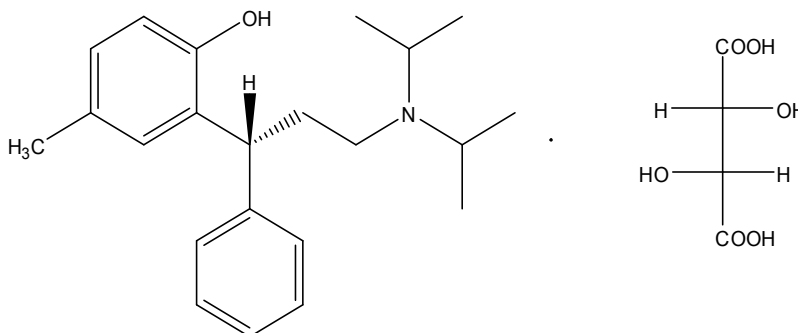
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	L-tartrate de toltérodine
Nom chimique :	(1) (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate de(R)-2-[3-[bis(1-méthyléthyl)amino]-1-phénylpropyl]-4-méthylphénol (sel 1:1) (2) (+)-(L-tartrate de (R)-2-{ α -[2-(diisopropylamino)éthyl]benzyl}-p-crésol) (sel 1:1)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{26}H_{37}NO_7$; 475,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :	Poudre cristalline blanche à blanc cassé
Solubilité :	Soluble dans l'eau à la température ambiante, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le toluène.
pH :	3,75
pKa :	9,9
Point de fusion :	213 °C

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Des études de biodisponibilité ont été menées pour comparer MYLAN-TOLTERODINE ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) au produit de référence, ^{Pr}Detrol LA[®] selon les protocoles suivants :

- Une étude croisée en aveugle, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements pour évaluer la bioéquivalence de MYLAN-TOLTERODINE ER 1x4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec les capsules Detrol LA[®] 1x4 mg (Pfizer Canada Inc.) auprès de vingt-sept (27) volontaires adultes asiatiques de sexe masculin à jeun.
- Une étude croisée en aveugle, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements pour évaluer la bioéquivalence de MYLAN-TOLTERODINE ER 1x4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec les capsules Detrol LA[®] 1x4 mg (Pfizer Canada Inc.) auprès de vingt-cinq (25) volontaires adultes asiatiques de sexe masculin non à jeun.
- Une étude croisée en aveugle, à doses multiples et à répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements pour évaluer la bioéquivalence de MYLAN-TOLTERODINE ER 1x4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec les capsules Detrol LA[®] 1x4 mg (Pfizer Canada Inc.) auprès de trente-sept (37) volontaires adultes asiatiques de sexe masculin à l'état d'équilibre.

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative (à partir de données mesurées) à jeun

Toltérodine (1 x 4 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC_t (ng•hr/mL)	19,76 28,42 (114,77 %)	21,25 29,78 (110,31 %)	93 %	85,14 %-101,64 %
ASC_{inf} (ng•hr/mL)	23,16 31,47 (108,00 %)	24,22 32,44 (105,39 %)	96 %	87,86 %-104,07 %
C_{max} (ng/mL)	1,50 1,99 (96,86 %)	1,45 2,06 (109,97 %)	103 %	92,49 %-115,29 %
T_½ (hr) §	9,00 (49,35 %)	8,15 (45,01 %)	--	--
T_{max} (h) §	5,11 (14,70%)	6,70 (42,56%)	--	--

*Mylan-Tolterodine ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée), 4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Capsules Detrol® LA, 4 mg (Pfizer Canada Inc.)

‡ Moyenne géométrique suivie de la moyenne arithmétique (CV en %)

§ Exprimée en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative (à partir de données mesurées) non à jeun

Toltérodine (1 x 4 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC_t (ng•hr/mL)	22,70 28,93 (71,87 %)	22,65 29,71 (78,97 %)	100 %	94,18 %-106,68 %
ASC_{inf} (ng•hr/mL)	24,80 31,07 (69,73 %)	25,69 35,22 (67,29 %)	97 %	89,14 %-104,59 %
C_{max} (ng/mL)	2,28 2,65 (53,18 %)	1,90 2,38 (72,21 %)	120 %	105,25 %-136,42 %
T_½ (hr) §	6,61 (43,23 %)	7,14 (48,60 %)	--	--
T_{max} (h) §	5,80 (53,14 %)	5,92 (9,66 %)	--	--

*Mylan-Tolterodine ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée), 4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Capsules Detrol® LA, 4 mg (Pfizer Canada Inc.)

‡ Moyenne géométrique suivie de la moyenne arithmétique (CV en %)

§ Exprimée en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative (à partir de données mesurées) à l'état d'équilibre

Toltérodine (1 x 4 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC_{TAU} (ng•hr/mL)	16,84 30,60 (138,77 %)	17,88 29,08 (120,56 %)	94 %	83,39 %-106,38 %
C_{max} (ng/mL)	1,48 2,46 (122,15 %)	1,40 2,15 (107,26 %)	106 %	91,97 %-121,42 %
C_{min} (ng/mL)	0,29 0,49 (185,53 %)	0,33 0,49 (154,23 %)	90 %	77,06 %-105,77 %
T_{max} (hr) §	5,16 (17,40 %)	5,19 (39,56 %)	--	--
FLUCT(%) §	190,89 (24,82 %)	163,53 (40,80 %)	--	--

*Mylan-Tolterodine ER (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée), 4 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Capsules Detrol® LA, 4 mg (Pfizer Canada Inc.)

‡ Moyenne géométrique suivie de la moyenne arithmétique (CV en %)

§ Exprimée en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Données démographiques et modalités 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, on a évalué l'efficacité des capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée 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 étaient 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^e 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^e 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 de l'étude

Variations moyennes entre le début de l'étude et la 12 ^e 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*			
	Capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée (N=507)	Comprimés de toltérodine à libération immédiate (N=514)	Placebo (N=508)†
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 α -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 (toltrérodine : 103 $\mu\text{g/L}$; métabolite 5-hydroxyméthylé [DD 01] : 25 $\mu\text{g/L}$), on a constaté une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique. À raison de 4,5 mg/kg (toltrérodine : > 600 $\mu\text{g/L}$; DD 01 : 100 $\mu\text{g/L}$), 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 $\mu\text{g/L}$. La fréquence cardiaque, la tension artérielle et la respiration sont demeurées pratiquement inchangées (1000 $\mu\text{g/L}$).

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 (toltrérodine : 2,1 $\mu\text{g/L}$; DD 01 : 2,4 $\mu\text{g/L}$). 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 $\mu\text{g/L}$) et de DD 01 (63 $\mu\text{g/L}$).

La plupart des effets observés par suite de l'administration de fortes doses chez la souris (≥ 15 mg/kg) et le chien (≥ 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 (toltrérodine :

2,2 µg/L; DD 01 : 8 µg/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 µg/L; DD 01 : 1,04 µg/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 µg/L; DD 01 : 45 µg/L) sont environ 100 et 40 fois plus élevées, respectivement, que celles qui sont prévues chez l'humain. 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 µg/L; DD 01 : 32 µg/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 α -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 ± 9 % chez les premiers et à 65 ± 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 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'ASC₁₂ 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 ¹⁴C, 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.

Biotransformation : 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 CYP2D6 et mène à la formation d'un métabolite 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 ± 14 % et 29 ± 6,3 % des métabolites récupérés dans les urines.

Variabilité de la biotransformation : Chez environ 7 % de la population générale, on observe dès la naissance une carence en CYP2D6 fonctionnelle, l'isoenzyme qui convertit la toltérodine en un de ses métabolites, le 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. 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 de **MYLAN-TOLTERODINE ER** (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) soit comparable chez les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents.

D'après l'ASC₂₄ 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 ¹⁴C 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**).

Enfants : 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 µg/L chez les hommes; 2,2 µg/L chez les femmes) et du DD 01 (2,2 µg/L chez les hommes; 2,5 µg/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 µg•h/L chez les hommes; 7,8 µg•h/L chez les femmes) et du DD 01 (10 µg•h/L chez les hommes; 11 µg•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-désalkylée 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 ralentie 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 de **MYLAN-TOLTERODINE ER** (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 la CYP2D6. 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 **MYLAN-TOLTERODINE ER** et la fluoxétine sont administrés en concomitance (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Autres médicaments métabolisés par la CYP2D6 : On n'a pas formellement évalué l'effet possible de **MYLAN-TOLTERODINE ER** (capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée) sur la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par la CYP2D6 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^e 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 µg; lévonorgestrel, 150 µg), comme en a témoigné la mesure des concentrations d'éthinyloestradiol 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 et le furosémide) n'a entraîné aucune anomalie électrocardiographique chez les sujets souffrant d'hyperactivité vésicale.

Inhibiteurs de la CYP3A4 : 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 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

Traitement et posologie	Multiple de la dose maximale recommandée	QTcF (ms) lu automatiquement **			Manually-Read QTcF(msec) **		
		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 BID	1 X	3	1.4	-2.8, 5.6	1	5.0	1.0, 9.0
Toltérodine 4 mg BID	2 X	1	5.6	2.2, 9.1	1	11.8	7.9, 15.8
Moxifloxacine 400 mg QD	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 de 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 de comprimés de L-tartrate de toltérodine. 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 de 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, Système 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 (de 13 et de 26 semaines), 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^e 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⁺ 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^{er} 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_{max} de 800 à 1250 µg/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/m²/jour), la rate (20 mg/kg/jour) et le rat (30 mg/kg/jour), l'ASC de la toltérodine s'est chiffrée à 355 µg•h/L, 291 µg•h/L et 462 µg•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 µg•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 tolterodine 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 µg•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. Griebeling 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, placebocontrolled 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 postmenopausal 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, doubleblind, 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. Monographie de produit de DETROL LA[®], Pfizer Canada Inc. Numéro de contrôle : 180260. Date de révision : Le 2 février 2015.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr MYLAN-TOLTERODINE ER
(capsules de L-tartrate de toltérodine à libération prolongée)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-TOLTERODINE ER et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la MYLAN-TOLTERODINE ER. 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 MYLAN-TOLTERODINE ER. 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 toltérodine 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 MYLAN-TOLTERODINE ER 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 toltérodine ou à tout autre ingrédient de MYLAN-TOLTERODINE ER.

L'ingrédient médicinal :

Chaque capsule renferme de petites perles pelliculées contenant, en tout, 2 ou 4 mg du principe actif, le L-tartrate de toltérodine. Les perles se dissolvent lentement, de sorte à libérer le principe actif au cours d'une période de 24 heures.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Les capsules contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : éthylcellulose, bleu n° 2, gélatine, hypromellose, oxyde de fer jaune (capsules à 2 mg seulement), amidon, sucrose, talc, dioxyde de titane; Encre : povidone, propylène glycol, gomme laque et hydroxyde de sodium.

La présentation :

MYLAN-TOLTERODINE ER à 2 mg est une capsule bleu-vert portant l'inscription « MYLAN » sur « TT 2 » en encre blanche sur le capuchon et sur le corps.

MYLAN-TOLTERODINE ER à 4 mg est une capsule bleue portant l'inscription « MYLAN » sur « TT 4 » en encre blanche sur le capuchon et sur le corps.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MYLAN-TOLTERODINE ER 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 MYLAN-TOLTERODINE ER. 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 MYLAN-TOLTERODINE ER et consultez un médecin immédiatement.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-TOLTERODINE ER :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous souffrez de myasthénie grave (une maladie auto-immune chronique qui touche la jonction neuromusculaire et cause une faiblesse musculaire);
- si vous avez des troubles gastriques nuisant au passage et à la digestion des aliments;
- si 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 MYLAN-TOLTERODINE ER;
- 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 ou de syncopes répétées; si vous avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans; si vous présentez un déséquilibre électrolytique (p.

ex., taux de potassium sanguin anormalement faible), un trouble alimentaire ou si vous suivez une diète extrême ou si vous souffrez de diabète, surtout de diabète accompagné de troubles nerveux.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Voici une liste de médicaments dont l'emploi avec MYLAN-TOLTETODINE ER 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 MYLAN-TOLTERODINE ER.

Médicaments susceptibles d'interagir avec MYLAN-TOLTERODINE ER :

- autres médicaments dotés de propriétés antimuscariniques ou anticholinergiques (pouvant causer une vision trouble, de la constipation, une sécheresse de la bouche, etc.);
- antifongiques (employés pour le traitement des infections fongiques, comme le fluconazole, le kétoconazole ou l'itraconazole);
- antibiotiques (p. ex., érythromycine, clarithromycine);
- cyclosporine (employée pour la prévention du rejet des organes greffés);
- vinblastine (employée pour le traitement de certains cancers);
- antiarythmiques (stabilisateurs du rythme cardiaque, comme le 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 MYLAN-TOLTERODINE ER en suivant les directives de votre médecin. Vous ne devez ni augmenter ni diminuer votre posologie, ni interrompre votre traitement par MYLAN-TOLTERODINE ER sans consulter un médecin.

Posologie 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. Vous pouvez prendre MYLAN-TOLTERODINE ER avec des aliments.

Surdose :

En cas 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.

Ne prenez pas plus de comprimés 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.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, MYLAN-TOLTERODINE ER peut causer des effets secondaires.

Avertissez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement par MYLAN-TOLTERODINE ER :

- 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 MYLAN-TOLTERODINE ER et consultez immédiatement un médecin.

Signalez sans délai *tout* symptôme incommode ou inhabituel à votre médecin ou à votre pharmacien.

Évitez de conduire un véhicule automobile ou de faire fonctionner une machine tant que vous ne savez pas si MYLAN-TOLTERODINE ER affecte votre vigilance.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-TOLTERODINE ER

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (entre 15°C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

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 SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701E
 - Ottawa (Ontario)
 - K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires sont disponibles à [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements, veuillez d'abord communiquer avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien ou avec Mylan Pharmaceuticals ULC Canada au : 1-800-668-3174, ou visitez le site web au www.mylan.ca.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 28 avril 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca