

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **TROSEC**^{MD}

Chlorure de trospium

Comprimé enrobé de 20 mg

ATC G04BD09

Antispasmodique

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
7025 Langer Dr.
Mississauga, Ontario
Canada L5N 0E8

Date de préparation :
04 novembre 2019

N° de contrôle : 193424

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
DIRECTIVES DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	30

TROSEC^{MD}

Chlorure de trospium

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimé enrobé de 20 mg	Lactose monohydraté <i>Veillez consulter les sections intitulées Formes posologiques, Composition et Conditionnement pour une liste complète de ces ingrédients non médicinaux.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TROSEC^{MD} (chlorure de trospium) est indiqué pour :

- Le traitement des symptômes associés à une vessie hyperactive, soit l'incontinence d'urgence, l'incontinence urinaire mixte, les mictions impérieuses et les mictions fréquentes.

CONTRE-INDICATIONS

TROSEC est contre-indiqué chez les patients :

- souffrant de rétention urinaire, de rétention gastrique, de glaucome à angle fermé non maîtrisé ou chez les patients à risque de souffrir de telles affections.
- qui ont démontré une hypersensibilité à l'agent actif, à tout autre ingrédient de la formulation ou à toute composante de l'emballage. Voir la rubrique Formes posologiques, Composition et Conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit informer les patients que les agents anticholinergiques comme TROSEC peuvent entraîner des effets indésirables cliniquement significatifs liés à l'activité pharmacologique des anticholinergiques. Par exemple, l'administration d'anticholinergiques tels que TROSEC à des

températures ambiantes élevées peut provoquer un coup de chaleur (fièvre et coup de chaleur attribuables à la diminution de la sudation). De tels agents peuvent également causer des étourdissements ou troubler la vision, ce dont il faut informer le patient afin qu'il puisse être sur ses gardes. Enfin, il faut aussi aviser le patient que l'alcool peut accentuer la somnolence provoquée par les agents anticholinergiques.

Gastro-intestinal

TROSEC doit être administré avec précaution aux patients souffrant de troubles d'obstruction gastro-intestinale à cause du risque de rétention gastrique (voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS). TROSEC, comme d'autres médicaments anticholinergiques, peut diminuer la motilité gastro-intestinale et doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de rectocolite hémorragique, d'atonie intestinale ou de myasthénie grave.

Ophthalmologique

Chez les patients traités pour un glaucome à angle fermé, on ne doit avoir recours à TROSEC que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques et le traitement doit alors faire l'objet d'un suivi serré.

Cardiovasculaire

On a évalué l'effet de l'administration de 20 mg deux fois par jour (b.i.d.) jusqu'à 100 mg b.i.d. de TROSEC sur l'intervalle QT dans le cadre d'une étude en insu, à répartition aléatoire, contrôlée par un médicament actif et par placebo (400 mg qd de moxifloxacine), et menée en parallèle sur cinq jours auprès de 170 volontaires en bonne santé, hommes et femmes, âgés entre 18 et 45 ans. On a mesuré l'intervalle QT sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre dynamique. On a choisi la dose de 100 mg b.i.d. de TROSEC parce que cette dernière permet d'obtenir la C_{max} requise dans les cas d'insuffisance rénale grave. TROSEC n'a à aucun moment été associé à un accroissement de l'intervalle QT corrigé individuellement (QTcI) ou corrigé selon la méthode Fridericia (QTcF), selon les mesures effectuées à l'état d'équilibre dynamique, tandis que la moxifloxacine a été associée à une augmentation de la QTcF de 6,4 msec.

Au cours de cette étude, TROSEC a été plus souvent associé à des inversions de l'onde T asymptomatiques et non spécifiques que la moxifloxacine ou le placebo après cinq jours de traitement. On n'a pas observé ce genre d'événement au cours de la surveillance d'innocuité de routine effectuée dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés par placebo menés aux États-Unis auprès de 591 patients traités par TROSEC et souffrant d'une vessie hyperactive (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES). La signification clinique de l'inversion de l'onde T au cours de cette étude est inconnue.

TROSEC a été associé à un accroissement de la fréquence cardiaque concordant avec l'augmentation de la concentration plasmatique. Lors de l'étude décrite ci-dessus, TROSEC a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport au placebo de l'ordre de 9,1 bpm pour la dose de 20 mg et de 18,0 bpm pour la dose de 100 mg. Lors des deux essais contrôlés par placebo effectués aux États-Unis auprès de patients souffrant d'une vessie hyperactive, l'accroissement moyen de la fréquence cardiaque par rapport au placebo était respectivement de 3,0 bpm pour la première étude et de 4,0 bpm pour la deuxième étude.

On n'a pas étudié formellement l'effet de TROSEC chez des patients atteints de troubles qui potentialisent le risque d'arythmie, comme l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypokaliémie, l'infarctus du myocarde, etc.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit des antimuscariniques/anticholinergiques à un patient présentant une maladie cardiaque préexistante.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Il faut administrer TROSEC avec précaution aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). On ne possède aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Système immunitaire

Des cas d'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres, de la langue et [ou] du larynx) ont été signalés lors de l'utilisation du chlorure de trospium, dont un cas après la première dose. Un œdème de Quincke touchant les voies respiratoires supérieures peut mettre la vie en danger. En cas d'atteinte de la langue, du laryngopharynx ou du larynx, il faut cesser immédiatement le traitement par le chlorure de trospium et administrer un traitement approprié ou prendre les mesures nécessaires pour dégager rapidement les voies respiratoires.

Rénal

TROSEC doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une obstruction vésicale cliniquement significative à cause du risque de rétention urinaire.

On recommande de modifier la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [ClCr 0,25 à 0,5 ml/sec (15 à 30 ml/min)]. Chez de tels patients, on doit administrer TROSEC à raison de 20 mg une fois par jour au coucher (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'administration de TROSEC à des patients dont la fonction rénale est < 0,25 ml/sec (15 ml/min) n'a pas été étudiée.

Fonction sexuelle/Reproduction

À des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (ASC à peu près 10 fois supérieure à l'exposition clinique escomptée), on n'a pas observé d'effet négatif sur la fertilité des rats. L'effet de TROSEC sur la fonction sexuelle et la reproduction humaine n'a pas été étudié.

Populations particulières

Femmes enceintes : Lors d'études menées sur des rats, il a été démontré que le chlorure de trospium entraînait une toxicité maternelle et diminuait le taux de survie du fœtus à une ASC environ 10 fois supérieure à l'exposition clinique escomptée. Le niveau sans effet quant à la toxicité maternelle et fœtale était approximativement équivalent à l'exposition clinique chez les rats et à environ 5 à 6 fois l'exposition clinique escomptée chez les lapins. On n'a observé aucune malformation ni aucun retard de développement. Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a jusqu'ici été menée auprès des femmes enceintes. On doit utiliser TROSEC

pendant la grossesse seulement si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques potentiels auxquels le fœtus est exposé.

Femmes qui allaitent : Le chlorure de trospium (2 mg/kg po et 50 µg/kg i.v.) est excrété, dans une faible mesure (< 1 %), dans le lait des rates en lactation. L'activité observée dans le lait était principalement due au composé d'origine. On ignore toutefois si ce médicament est excrété dans le lait humain. Puisque bon nombre de médicaments passent dans le lait maternel, il faut administrer TROSEC avec précaution chez les mères qui allaitent. On ne doit utiliser TROSEC que si les bienfaits escomptés pour la mère qui allaite l'emportent sur les risques potentiels auxquels le nouveau-né est exposé.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de TROSEC n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie (≥ 75 ans) : Des 262 patients souffrant d'une vessie hyperactive traités avec TROSEC au cours d'une étude clinique de 12 semaines effectuée aux États-Unis, 120 patients (45,8 %) étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 42 (16 %) étaient âgés de 75 ans et plus.

De façon indépendante, l'âge n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique du trospium. On a toutefois noté une plus grande hétérogénéité relativement aux fonctions hépatique et rénale chez les patients âgés de plus de 75 ans et on a observé chez eux une incidence accrue d'effets anticholinergiques secondaires.

Au cours de cette étude, l'incidence des effets anticholinergiques indésirables fréquents chez les patients traités avec TROSEC (y compris la sécheresse buccale, la constipation, la dyspepsie, l'infection des voies urinaires (IVU) et la rétention urinaire) était supérieure chez les patients âgés de 75 ans et plus par rapport aux patients plus jeunes. C'est pourquoi, selon la tolérabilité, on pourrait réduire la posologie à 20 mg une fois par jour chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Carcinogénèse et mutagénèse

On a effectué des études sur la carcinogénicité du chlorure de trospium chez les souris et les rats. Lors d'études sur la carcinogénicité d'une durée de 78 semaines chez les souris et de 104 semaines chez les rats, on a administré des doses de 2, de 20 et de 200 mg/kg/jour. Aucun signe d'effet cancérigène n'a été observé chez les souris et les rats. La dose de 200 mg/kg/jour chez la souris et le rat représente respectivement environ 25 et 60 fois la dose administrée aux humains en fonction de la surface corporelle. Après quatre semaines à des doses de 200 mg/kg/jour, l'ASC était respectivement de 34 et de 753 ngAh/ml chez la souris et chez le rat. L'exposition chez le rat était 8,6 fois supérieure à l'ASC à la suite de l'administration quotidienne de 40 mg de chlorure de trospium à des sujets en bonne santé jeunes et âgés (88 ngAh/ml).

On n'a pas décelé de mutagénicité du chlorure de trospium lors des tests effectués pour détecter la mutation génétique des bactéries (test d'Ames) et des cellules de mammifères (cellule L5178Y du lymphome de la souris et cellules d'ovaire de hamsters chinois [CHO]) ou lors des études *in vivo*, à savoir lors du test du micronoyau chez le rat.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le chlorure de trospium antagonise les effets de l'acétylcholine sur les organes innervés de manière cholinergique et entraîne une action parasympholytique en réduisant le tonus des muscles lisses, notamment ceux des tractus urogénital et gastro-intestinal. Les effets indésirables couramment associés aux agents anticholinergiques sont la sécheresse buccale, la constipation, la rétention urinaire, la sécheresse oculaire, la vision trouble, la tachycardie, l'accroissement de la fréquence cardiaque et les palpitations. Les effets indésirables du chlorure de trospium ont été étudiés dans le cadre d'études pharmacologiques menées sur des animaux et surveillés dans le cadre d'essais cliniques chez les humains.

Effets indésirables survenus pendant les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence de survenue des effets indésirables observée pendant les essais cliniques peut ne pas correspondre aux fréquences observées dans la pratique et ne doit pas être comparée aux fréquences constatées dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables du médicament fournie par les essais cliniques est utile pour déterminer les effets indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.

L'innocuité de TROSEC a été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés de phases 2 et 3 menés auprès d'un total de 2 975 patients ayant reçu soit TROSEC (n = 1 673), un placebo (n = 1 056) ou un agent de contrôle actif (n = 246). De ce total, 1 181 patients ont participé, aux États-Unis, à deux études d'efficacité et d'innocuité de phase 3 d'une durée de 12 semaines et à une prolongation d'étude ouverte d'une durée de neuf mois. On a administré 20 mg de TROSEC deux fois par jour à un total de 591 sujets. Dans le cadre de tous ces essais contrôlés combinés, 232 patients ont reçu TROSEC pendant au moins 24 semaines tandis que 208 patients ont reçu TROSEC pendant au moins 52 semaines.

Dans le cadre de tous ces essais combinés contrôlés par placebo, l'incidence des effets indésirables graves était de l'ordre de 2,9 % chez les patients recevant 20 mg de TROSEC b.i.d. et de 1,5 % chez les patients recevant le placebo. Une fois ces données établies, l'investigateur a jugé que respectivement 0,2 % et 0,3 % des effets indésirables pouvaient possiblement être liés au traitement avec TROSEC ou avec le placebo.

Le tableau 1 dresse la liste des effets indésirables jugés possiblement liés au traitement par TROSEC qui ont été rapportés par au moins 1 % des patients et qui étaient signalés plus fréquemment par le groupe recevant TROSEC que par le groupe recevant le placebo, selon les données combinées des essais d'efficacité et d'innocuité de 12 semaines effectués aux États-Unis.

La sécheresse buccale et la constipation ont été les deux effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients recevant 20 mg de TROSEC b.i.d. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec TROSEC, soit la sécheresse buccale, était présent chez 20,1 % des patients traités avec TROSEC et chez 5,8 % des patients recevant le placebo. Lors des deux

études de phase 3 menées aux États-Unis, la sécheresse buccale a entraîné l'abandon du traitement par 1,9 % des patients traités à l'aide de 20 mg de TROSEC b.i.d. Parmi les patients ayant rapporté une sécheresse buccale, la plupart avaient signalé l'occurrence des premiers symptômes au cours du premier mois de traitement.

Tableau 1 – Incidence (%) des effets indésirables jugés possiblement liés au traitement avec TROSEC, rapportés par ≥ 1 % de tous les patients traités avec TROSEC et plus fréquents avec TROSEC (20 mg b.i.d.) qu'avec le placebo, dans le cadre des études 1¹ et 2² combinées

Effet indésirable	Placebo (n = 590)	TROSEC 20 mg b.i.d. (n = 591)
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse buccale	34 (5,8)	119 (20,1)
Constipation	27 (4,6)	57 (9,6)
Douleur abdominale haute	7 (1,2)	9 (1,5)
Aggravation de la constipation	5 (0,8)	8 (1,4)
Dyspepsie	2 (0,3)	7 (1,2)
Flatulence	5 (0,8)	7 (1,2)
Troubles du système nerveux		
Céphalée	12 (2,0)	25 (4,2)
Troubles d'ordre général		
Fatigue	8 (1,4)	11 (1,9)
Troubles rénaux et urinaires		
Rétention urinaire	2 (0,3)	7 (1,2)
Troubles oculaires		
Sécheresse oculaire (NP)	2 (0,3)	7 (1,2)

Abréviations : b.i.d. = deux fois par jour, NP = non précisé

Lors des deux essais de phase 3 contrôlés par placebo menés aux États-Unis, les autres effets indésirables jugés possiblement liés au traitement avec TROSEC par l'investigateur, présents chez $\geq 0,5$ % des patients traités par TROSEC et plus fréquents avec TROSEC qu'avec le placebo étaient la tachycardie NP, la vision trouble, la distension abdominale, les vomissements NP, la dysgueusie, la sécheresse de la gorge et la sécheresse de la peau.

On a rapporté un cas d'œdème de Quincke au cours des études cliniques contrôlées.

Bien que cela ne soit pas considéré comme un effet indésirable, la fréquence cardiaque s'est accrue en moyenne de quatre battements par minute chez les sujets recevant le traitement actif.

Effets indésirables survenus moins fréquemment pendant les essais cliniques (< 1 %)

Troubles du système sanguin et lymphatique : lymphadénopathie

Troubles cardiaques : angine de poitrine, coronaropathie, palpitations, extrasystoles supraventriculaires et tachycardie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : otalgie

Troubles endocriniens : troubles endocriniens

Troubles oculaires : troubles d'accommodation, sécheresse oculaire, douleur oculaire, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : inconfort abdominal, distension abdominale, douleur abdominale haute, aggravation de la constipation, troubles gastro-intestinaux, ulcérations buccales, vomissements

Troubles généraux et états relatifs aux modalités d'administration : douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, œdème, œdème périphérique, soif

Infections et infestations : infection des voies urinaires

Examens : anomalie de l'électrocardiogramme, accroissement de la fréquence cardiaque, anomalie de l'axe QRS, volume d'urine résiduel, prise de poids

Troubles métaboliques et nutritionnels : diminution de l'appétit, rétention de liquide, hyperuricémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : maux de dos, crampes musculaires, douleur à la mâchoire, œdème périphérique

Troubles du système nerveux : dysgueusie, migraine

Troubles rénaux et urinaires : douleur vésicale, dysurie, hématurie, troubles de la miction, mictions impérieuses, douleur rénale, miction difficile, urines anormales, odeur anormale des urines

Troubles du système reproducteur et des seins : douleur vaginale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse de la gorge, enrrouement, sécheresse nasale, congestion du tractus respiratoire, rhinite

Troubles cutanés et sous-cutanés : dermatite de contact, sécheresse de la peau, eczéma, anomalie de la croissance des cheveux, photosensibilité, prurit, érythème, éruption cutanée, accroissement de la sudation, urticaire

Troubles vasculaires : bouffée vasomotrice, bouffée de chaleur, hypotension orthostatique

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

L'analyse des données de laboratoire recueillies lors d'une étude clinique sur la pharmacologie et de deux études contrôlées n'a pas permis de dégager une tendance suggérant que le chlorure de trospium est associé à quelque anomalie hématologique, chimique ou urinaire que ce soit.

Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Parmi les effets indésirables spontanés additionnels, sans égard à la relation avec le médicament, rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance sur le chlorure de trospium, on note : les gastrites, les palpitations, la tachycardie supraventriculaire, les douleurs thoraciques, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, les réactions anaphylactiques, l'œdème de Quincke, les syncopes, la myalgie, l'arthralgie, la rhabdomyolyse, les anomalies de la vision, les hallucinations*, la confusion*, l'agitation*, le délire, ainsi que les crises hypertensives.

*Des cas d'hallucinations, de confusion et d'agitation ont été observés, principalement chez des

patients âgés; ces signes sont plus susceptibles de se manifester en présence d'une maladie neurologique et/ou lors de la prise concomitante d'autres agents anticholinergiques (voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Parmi les interactions médicamenteuses possibles, selon les propriétés anticholinergiques du chlorure de trospium, on peut inclure la potentialisation de l'action anticholinergique des agents possédant ces propriétés. En outre, le chlorure de trospium pourrait théoriquement modifier l'absorption de certains médicaments administrés en concomitance en raison de ses effets sur la motilité gastro-intestinale.

La principale voie d'élimination du chlorure de trospium étant le rein, l'administration en concomitance d'agents limitant significativement l'excrétion rénale du chlorure de trospium pourrait entraîner une interaction médicamenteuse (voir la rubrique Interactions médicamenteuses).

Interactions médicamenteuses

L'usage de TROSEC en concomitance avec d'autres agents anticholinergiques qui entraînent la sécheresse buccale, la constipation et d'autres effets anticholinergiques peut accroître la fréquence et la sévérité de ces effets. En outre, les agents anticholinergiques pourraient théoriquement modifier l'absorption de certains médicaments administrés en concomitance en raison de leurs effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale.

On n'a pas effectué d'étude *in vivo* sur les interactions médicamenteuses afin d'évaluer l'effet de l'administration en concomitance d'autres agents sur la pharmacocinétique de TROSEC ou afin d'évaluer les effets de TROSEC sur la pharmacocinétique d'autres agents. TROSEC est métabolisé par les estérases et excrété par les reins, à l'aide d'une combinaison de sécrétion tubulaire et de filtration glomérulaire. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction cliniquement significative relativement au métabolisme du chlorure de trospium. Cependant, les médicaments qui font l'objet d'une sécrétion active (p. ex., digoxine, procaïnamide, pancuronium, morphine, vancomycine, metformine et ténofovir) pourraient interagir avec le chlorure de trospium en le concurrençant pour la sécrétion tubulaire rénale. L'administration de TROSEC en concomitance avec des médicaments qui sont éliminés par la sécrétion tubulaire rénale active pourrait accroître la concentration sérique de TROSEC et/ou de l'agent administré en concomitance en raison de la concurrence créée pour cette voie d'élimination. On recommande donc un suivi serré des patients qui prennent de tels médicaments (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Excrétion).

Interactions entre le médicament et les aliments

Il a été démontré que la prise de TROSEC en même temps que de la nourriture réduisait son absorption (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de la nourriture). On préconise donc la prise de TROSEC au moins une heure avant les repas ou à jeun (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions entre le médicament et les herbes médicinales

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Interactions entre le médicament et les produits de laboratoire

Les interactions entre TROSEC et les produits utilisés dans les tests de laboratoire n'ont pas été étudiées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [ClCr 0,25 à 0,5 ml/sec (15 à 30 ml/min)] (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).
- Les patients âgés de 75 ans et plus (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est de 20 mg deux fois par jour.

On recommande un ajustement posologique pour les populations de patients suivantes :

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [ClCr 0,25 à 0,5 ml/sec (15 à 30 ml/min)], on recommande d'administrer TROSEC à raison de 20 mg une fois par jour au coucher. L'administration de TROSEC à des patients dont la fonction rénale est < 0,25 ml/sec (15 ml/min) n'a pas été étudiée.

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, la posologie peut être rajustée à la baisse, soit 20 mg une fois par jour, selon la tolérabilité (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

On doit administrer TROSEC avec précaution aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, on recommande aux patients de prendre la prochaine dose à jeun, une heure avant leur prochain repas.

Administration

TROSEC doit être pris au moins une heure avant les repas ou à jeun.

SURDOSAGE

Un surdosage de TROSEC peut entraîner de graves effets anticholinergiques. On doit administrer un traitement de soutien en fonction des symptômes en présence. On recommande fortement une

surveillance par électrocardiogramme (ECG) en cas de surdosage.

Un bébé âgé de sept mois a souffert d'une tachycardie et d'une mydriase à la suite de l'administration d'une dose unique de 10 mg de chlorure de trospium par un membre de sa fratrie. Selon les données, le bébé pesait 5 kg. À la suite de son admission à l'hôpital et pendant environ une heure suivant l'ingestion du chlorure de trospium, on lui a administré du charbon activé pour contrer la toxicité. Pendant son hospitalisation, le bébé a présenté une mydriase et une tachycardie atteignant 230 battements/minute. Aucune intervention thérapeutique n'a été jugée nécessaire et le bébé a reçu son congé le lendemain, entièrement rétabli.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

TROSEC est un agent antispasmodique et antimuscarinique.

Le chlorure de trospium antagonise les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques au sein des organes innervés de façon cholinergique. Son action parasympatholytique réduit le tonus des muscles lisses de la vessie. À des concentrations thérapeutiques, les essais effectués sur différents récepteurs ont démontré que le chlorure de trospium avait une affinité négligeable avec les récepteurs nicotiniques par rapport aux récepteurs muscariniques.

Pharmacodynamique

On a effectué des études contrôlées par placebo faisant appel à des variables urodynamiques auprès de patients souffrant d'affections caractérisées par des contractions involontaires du détrusor. Les résultats démontrent que TROSEC permet d'accroître le volume et la capacité cystométriques maximums de la vessie avant le déclenchement de la première contraction du détrusor.

Pharmacocinétique

Le tableau 2 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm l'écart type) pour une dose unique de 20 mg de TROSEC.

Tableau 2 – Paramètres pharmacocinétiques moyens estimés (\pm ET) pour une dose unique de 20 mg de TROSEC chez des sujets en bonne santé.

C_{\max} (ng/ml)	ASC_{0-4} (ng/ml \times heure)	T_{\max} (heure)	t_2 (heure)
3,5 \pm 4,0	36,4 \pm 21,8	5,3 \pm 1,2	18,3 \pm 3,2

Le profil moyen de concentration plasmatique-temps (+ ET) pour TROSEC est illustré à la figure 1.

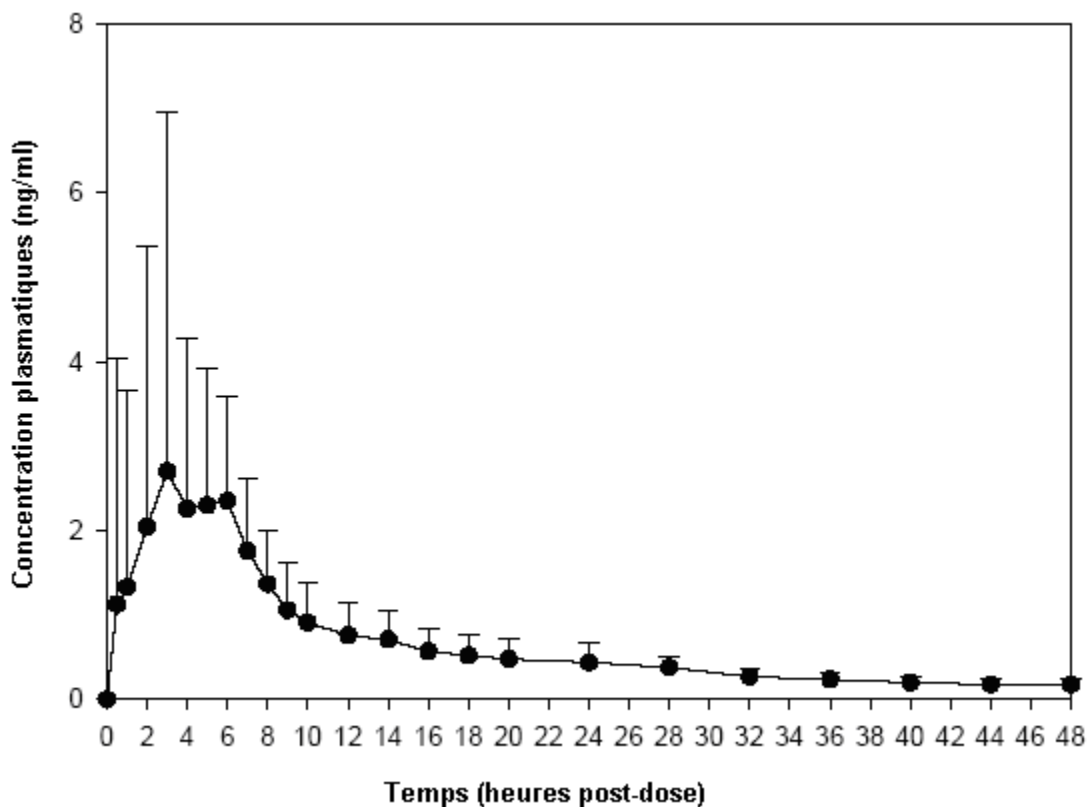


Figure 1 – Profil moyen de concentration-temps (+ ET) pour une dose orale unique de 20 mg de TROSEC chez des sujets en bonne santé

Absorption : Suivant l'administration orale du médicament, moins de 10 % de la dose est absorbée. La biodisponibilité absolue moyenne pour une dose de 20 mg est de 9,6 % (entre 4,0 et 16,1 %). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) survient entre 5 et 6 heures suivant l'administration de la dose. L'augmentation de la C_{max} moyenne est supérieure à la proportion par rapport à la dose. En effet, on observe une multiplication par trois et par quatre respectivement de la C_{max} lors du passage d'une dose de 20 mg à une dose de 40 mg et d'une dose de 20 mg à une dose de 60 mg. L'ASC est linéaire par rapport à la dose pour les doses uniques allant jusqu'à 60 mg. TROSEC présente une variabilité diurne en ce qui a trait à l'exposition, soit une diminution de la C_{max} et de l'ASC atteignant respectivement 59 % et 33 %, entre les doses administrées le soir et le matin.

Effet de la nourriture : La prise d'un repas à forte teneur en matières grasses a réduit l'absorption du médicament, entraînant une ASC et une C_{max} de 70 à 80 % inférieures à celles obtenues lors de l'administration à jeun du médicament. On préconise donc la prise de TROSEC au moins une heure avant les repas ou à jeun (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le taux de liaison des protéines oscille entre 50 et 85 % lorsque les concentrations thérapeutiques (0,5 à 50 ng/ml) sont incubées *in vitro* dans le sérum humain.

La proportion plasmatique de chlorure de trospium marqué au ^3H , par rapport à la concentration sanguine, s'établit à 1:6:1, ce qui indique que la plus grande partie du chlorure de trospium marqué au ^3H est diffusée dans le plasma. Le volume de distribution apparent pour une dose orale de 20 mg est de 395 (\pm 140) litres.

Métabolisme : On n'a pas clairement établi la voie métabolique du chlorure de trospium chez l'humain. Des 10 % de la dose absorbés, environ 40 % de la dose excrétée à la suite de la prise orale du médicament est constituée de métabolites. On pense que la principale voie métabolique serait une hydrolyse estérique avec conjugaison subséquente de l'acide benzylique en azoniaspironortropanol et en acide glucuronique. On ne croit pas que le cytochrome P450 contribue de manière significative à l'élimination du chlorure de trospium. Les données *in vitro* tirées des microsomes hépatiques humains visant à évaluer l'effet inhibiteur du chlorure de trospium sur les sept substrats isoenzymatiques du cytochrome P450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) suggèrent une absence d'inhibition aux concentrations de chlorure de trospium cliniquement significatives³.

Excrétion : La demi-vie plasmatique de TROSEC à la suite de son administration orale est d'environ 20 heures. Après l'administration par voie orale de chlorure de trospium marqué au C^{14} , la plus grande partie de la dose (85,2 %) s'est retrouvée dans les selles et une autre partie (5,8 %), moins importante, s'est retrouvée dans l'urine. Soixante pour cent de la radioactivité excrétée dans l'urine était du chlorure de trospium inchangé.

La clairance rénale moyenne du chlorure de trospium est de 8 ml/sec (29,07 l/heure), de quatre fois supérieure au taux de filtration glomérulaire moyen, ce qui indique que la sécrétion tubulaire active constitue une des principales voies d'élimination du chlorure de trospium. Il pourrait donc y avoir concurrence avec d'autres agents qui sont aussi éliminés par les reins (voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique de TROSEC n'a pas été étudiée chez les enfants.

Gériatrie : L'âge ne semble pas avoir d'incidence considérable sur la pharmacocinétique de TROSEC. On a cependant observé une augmentation des effets secondaires anticholinergiques qui n'étaient pas liés à l'exposition au médicament chez les patients âgés de 75 ans et plus (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : Les études où l'on a comparé la pharmacocinétique en fonction du sexe ont donné des résultats conflictuels. Lorsqu'on a administré une dose unique de 40 mg de TROSEC à 16 sujets âgés, l'exposition était de 45 % inférieure chez les femmes que chez les hommes. Par contre, lorsqu'on a administré 20 mg de TROSEC b.i.d. pendant quatre jours à six hommes âgés et à six femmes âgées (personnes âgées entre 60 et 75 ans), l'ASC et la C_{max} étaient respectivement supérieures de 26 et de 68 % chez les femmes ne recevant pas de thérapie hormonale substitutive que chez les hommes.

Race : Les différences pharmacocinétiques attribuables à la race n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique : On ne possède pas d'information relativement à l'exposition à TROSEC chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la concentration maximale de chlorure de trospium (C_{\max}) était augmentée respectivement de 12 et de 63 % par rapport à des sujets en bonne santé. L'aire sous la courbe (ASC) moyenne concentration-temps présentait une augmentation semblable. Il faut donc prescrire TROSEC avec précaution aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique).

Insuffisance rénale : Une insuffisance rénale sévère modifie significativement l'élimination de TROSEC. L' ASC_{0-4} et la C_{\max} étaient respectivement 4,5 fois et 2 fois supérieures et on a noté l'apparition d'une phase d'élimination additionnelle avec une longue demi-vie (~33 heures) chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [ClCr 0,25 à 0,5 ml/sec (15 à 30 ml/min)] par rapport à des sujets en bonne santé d'âge semblable. La modification du comportement pharmacocinétique de TROSEC chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessite l'ajustement de la fréquence d'administration. La pharmacocinétique de TROSEC chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée [ClCr entre 0,5 et 1,3 ml/sec (30 à 80 ml/min)] n'a pas été étudiée (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On n'a pas étudié non plus l'usage de TROSEC chez les patients dont la fonction rénale est < 0,25 ml/sec (15 ml/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à la température ambiante (15 à 30° C).

Conserver en lieu sûr hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique :

Comprimé biconvexe, de couleur jaune brunâtre, recouvert d'un enrobage brillant.

Composition :

Chaque comprimé contient 20 mg de chlorure de trospium.

Chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : sucrose, amidon de blé, cellulose microcristalline, talc, lactose monohydraté, carbonate de calcium, dioxyde de

titane, acide stéarique, croscarmellose sodique, povidone, polyéthylèneglycol 8000, dioxyde de silicone colloïdal, oxyde ferrique, carboxyméthylcellulose sodique, cire blanche, cire de carnauba.

Nature et contenu de l'emballage :

Plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom complet : Chlorure de tropium

Nom chimique :

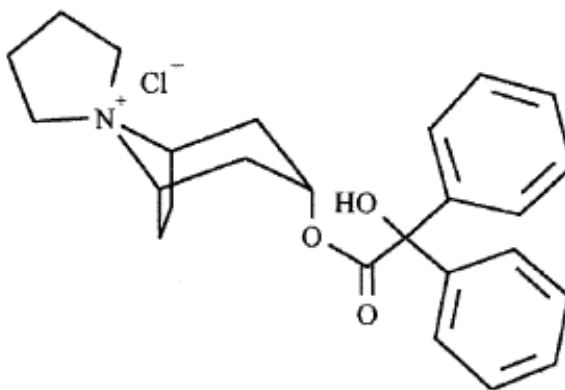
Spiro[8-azoniabicyclo[3,2,1]octane-8,1'-pyrrolidinium]-3-[(hydroxydiphényl-acétyl)-oxy]-chlorure(1 α , 3 β , 5 α)-(9Cl)

Formule et masse moléculaire :

Formule moléculaire : C₂₅H₃₀ClNO₃

Masse moléculaire : 427,97

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorure de tropium est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

La solubilité du composé dans l'eau est d'environ 1 g/2 ml.

N-octanol/tampon de phosphate (pH 7,4) = 0,038.
La molécule est hydrophile et fortement chargée⁴.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie de l'essai

On a évalué TROSEC pour le traitement de patients souffrant d'une vessie hyperactive qui démontrent des symptômes tels que des mictions fréquentes, des mictions impérieuses et de l'incontinence d'urgence dans le cadre de deux études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines et d'une prolongation d'étude ouverte de neuf mois effectuées aux États-Unis^{1,2}.

L'étude 1¹ était à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et menée auprès de 523 patients. Au total, 262 patients ont reçu 20 mg de TROSEC deux fois par jour tandis que 261 patients ont reçu le placebo. La plupart des patients étaient de race blanche (85 %), de sexe féminin (74 %) et avec un âge moyen de 61 ans (entre 21 et 90 ans). Selon les critères d'admission, les patients devaient présenter des mictions impérieuses ou une incontinence urinaire mixte (avec prédominance de mictions impérieuses), au moins sept épisodes d'incontinence d'urgence par semaine et plus de 70 mictions par semaine. Les antécédents médicaux des patients et le journal de comportement urinaire qui devait être tenu par les patients dans le cadre de la période de référence sans traitement de l'étude ont permis de confirmer le diagnostic.

La méthodologie de l'étude 2² était quasi identique à celle de l'étude 1. Au total, 329 patients ont reçu 20 mg de TROSEC deux fois par jour tandis que 329 patients ont reçu le placebo. La plupart des patients étaient de race blanche (88 %), de sexe féminin (82 %) et avec un âge moyen de 61 ans (entre 19 et 94 ans). Les critères d'admission étaient identiques à ceux de l'étude 1.

Tableau 3 – Résumé des données démographiques des patients : études 1 et 2					
	Méthodologie de l'essai	Posologie (voie d'administration) et durée du traitement	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
Étude 1	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, groupes parallèles et phase de prolongation d'étude ouverte	TROSEC 20 mg b.i.d. (orale) Placebo b.i.d. (orale) Phase de traitement en double insu de 12 semaines et phase de prolongation de traitement lors d'une étude ouverte de neuf mois	TROSEC : n = 262 Placebo : n = 261	61 ans (21 à 90 ans)	134 H/389 F
Étude 2	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, groupes parallèles	TROSEC 20 mg b.i.d. (orale) Placebo b.i.d. (orale) Phase de traitement en double insu de 12 semaines	TROSEC : n = 329 Placebo : n = 329	61 ans (19 à 94 ans)	122 H/536 F

H = hommes, F = femmes

Résultats des études

Étude 1 : Dans le tableau 4 ainsi que dans les figures 2 et 3, on trouve le résumé des résultats obtenus pour les groupes recevant TROSEC et le placebo, soit la réduction de la fréquence des mictions, des épisodes d'incontinence d'urgence et du volume mictionnel.

Tableau 4 : Variations moyennes (ET) entre les valeurs de départ et celles de la fin du traitement [Semaine 12 ou report de la dernière observation (LOCF)] quant à la fréquence des mictions, les épisodes d'incontinence d'urgence et le volume mictionnel pour l'étude 1			
Critère d'évaluation de l'efficacité	Placebo n = 256	TROSEC n = 253	Valeur-p
Fréquence des mictions/24 heures^{a,*}			
Valeur moyenne de départ	12,9	12,7	
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	-1,3 (0,2)	-2,4 (0,2)	< 0,001
Épisodes d'incontinence d'urgence/semaine^{b,*}			
Valeur moyenne de départ	30,1	27,3	
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	-13,9 (1,2)	-15,4 (1,1)	0,012
Volume mictionnel (ml)^{a, c}			
Valeur moyenne de départ	156,6	155,1	
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	7,7 (3,1)	32,1 (3,1)	< 0,001
^a Différences entre les traitements évaluées par l'analyse des écarts entre les ensembles de données ITT:LOCF. ^b Différences entre les traitements évaluées par l'analyse classée des écarts entre les ensembles de données ITT:LOCF. ^c Placebo n = 253, TROSEC n = 248. * Indique un critère d'évaluation primaire conjoint. ITT = intention de traiter, LOCF = report de la dernière observation.			

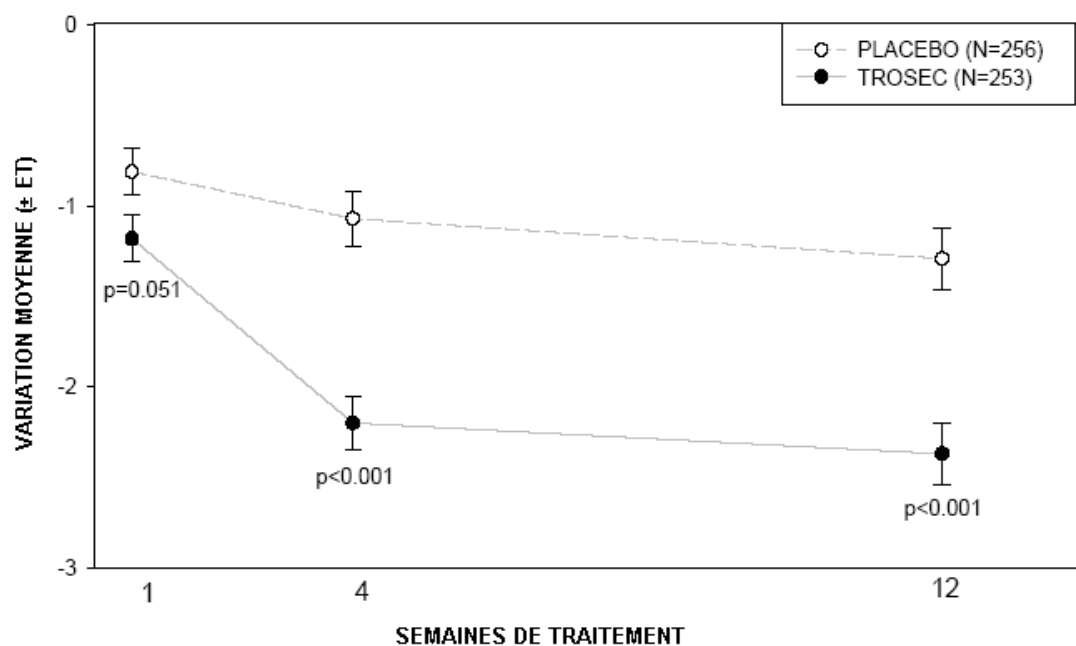


Figure 2 – Variation moyenne de la fréquence des mictions/24 heures à partir des valeurs de départ, par visite : étude 1

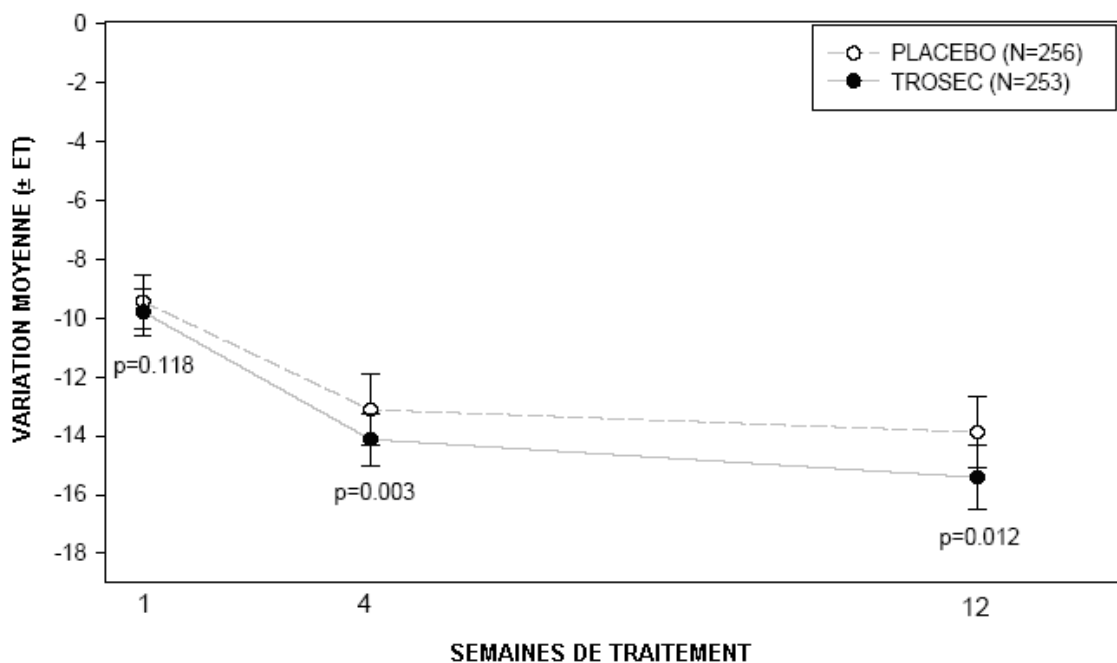


Figure 3 – Variation moyenne des épisodes d'incontinence d'urgence/semaine à partir des valeurs de départ, par visite : étude 1

Étude 2 : Dans le tableau 5 ainsi que dans les figures 4 et 5, on trouve le résumé des résultats obtenus pour les groupes recevant TROSEC et le placebo, soit la réduction de la fréquence des mictions, des épisodes d'incontinence d'urgence et du volume mictionnel.

Tableau 5 : Variations moyennes (ET) entre les valeurs de départ et celles de la fin du traitement [Semaine 12 ou report de la dernière observation (LOCF)] quant à la fréquence des mictions, les épisodes d'incontinence d'urgence et le volume mictionnel pour l'étude 2			
Critère d'évaluation de l'efficacité	Placebo n = 325	TROSEC n = 323	Valeur-p
Fréquence des mictions/24 heures^{a,*}			
Valeur moyenne de départ	13,2	12,9	< 0,001
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	-1,8 (0,2)	-2,7 (0,2)	
Épisodes d'incontinence d'urgence/semaine^{b,*}			
Valeur moyenne de départ	27,3	26,9	< 0,001
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	-12,1 (1,0)	-16,1 (1,0)	
Volume mictionnel (ml)^{a, c}			
Valeur de départ moyenne	154,6	154,8	< 0,001
Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	9,4 (2,8)	35,6 (2,8)	
^a Différences entre les traitements évaluées par l'analyse des écarts entre les ensembles de données ITT:LOCF. ^b Différences entre les traitements évaluées par l'analyse classée des écarts entre les ensembles de données ITT:LOCF. ^c Placebo n = 320, TROSEC n = 319. * Indique un critère d'évaluation primaire conjoint. ITT = intention de traiter, LOCF = report de la dernière observation.			

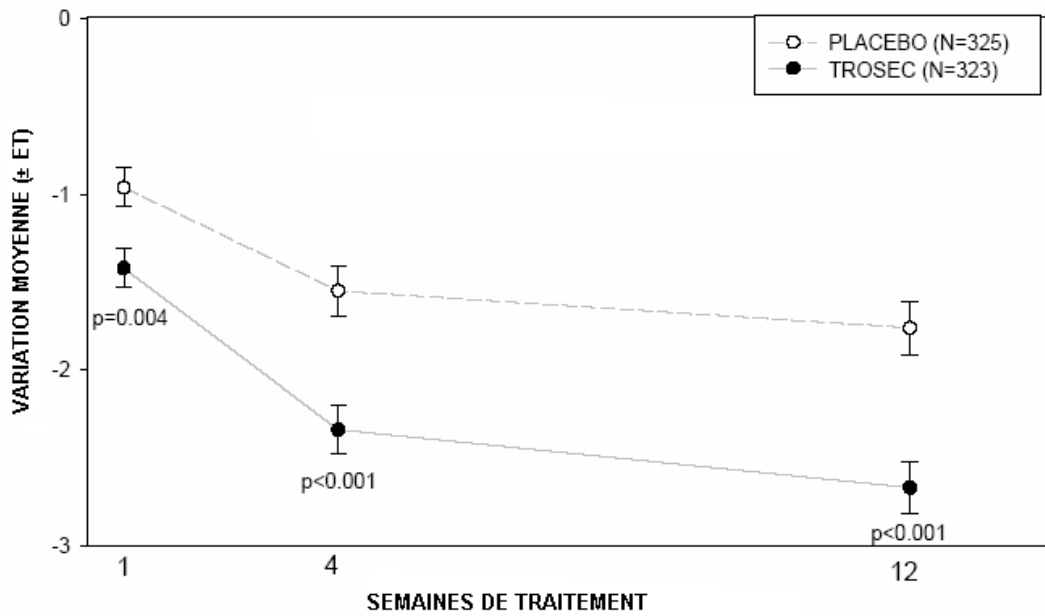


Figure 4 – Variation moyenne de la fréquence des mictions/24 heures à partir des valeurs de départ, par visite : étude 2

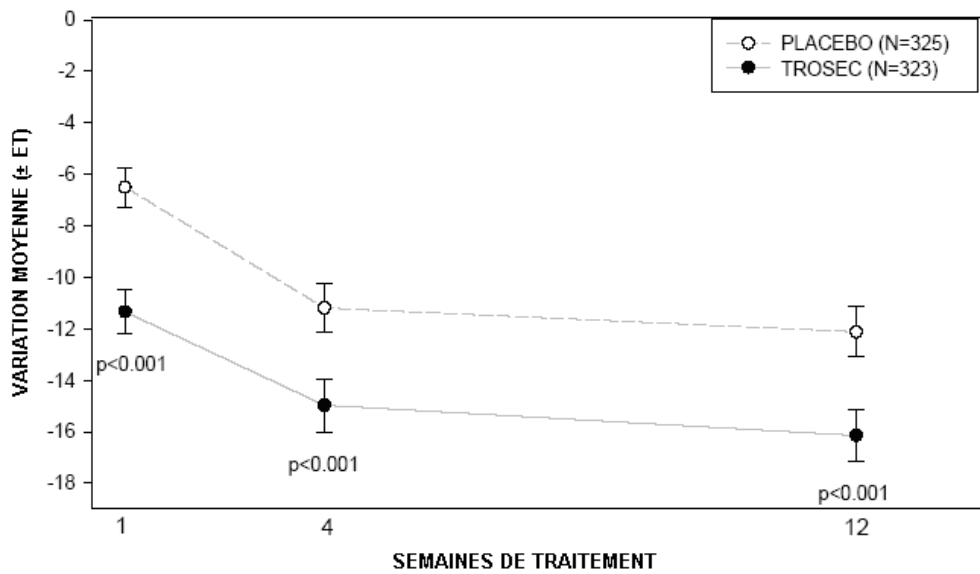


Figure 5 – Variation moyenne des épisodes d'incontinence d'urgence/semaine à partir des valeurs de départ, par visite : étude 2

En plus des études contrôlées par placebo, on a procédé à des essais contre un produit actif, à répartition aléatoire, à double insu et multicentriques dont la durée variait entre deux et 52 semaines afin de comparer le chlorure de trospium à du chlorhydrate d'oxybutynine chez des patients souffrant d'un détroisor instable ou d'une hyperréflexie du détroisor. L'efficacité des deux agents était semblable, mais la tolérabilité du chlorure de trospium était supérieure^{5,6}.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

ANIMALE

Pharmacodynamique

L'administration intraveineuse de chlorure de trospium à des rates a entraîné une inhibition marquée des spasmes cholinergiques lorsque de l'acétylcholine était déposée au compte-gouttes sur une vessie extériorisée. L'effet du chlorure de trospium a aussi été démontré sur les fonctions du tractus urinaire bas du chien.

Le chlorure de trospium possède une forte affinité pour les récepteurs muscariniques, avec liaison équipotente pour les récepteurs M₂ et M₃ (valeurs pK_i : 9,2 et 9,3)⁴.

Pharmacocinétique

Passage de la barrière placentaire et passage dans le lait maternel

On a administré, à des rates en gestation, 50 µg/kg de chlorure de trospium marqué au ³H par injection i.v. lors des 10^e, 16^e et 20^e journées de gestation. Seule une petite quantité de chlorure de trospium hydrophile a réussi à passer la barrière placentaire. Les concentrations de chlorure de trospium dans le placenta étaient semblables à celle dans le sang, mais inférieure à celle trouvée dans le foie, les reins et le cœur. Les plus fortes concentrations de radioactivité dans les organes des fœtus se trouvaient dans le foie.

Le passage du chlorure de trospium marqué au ³H, administré oralement et par i.v., et de ses métabolites dans le lait de rates allaitantes a été déterminé entre le septième et le neuvième jour post-partum. Le pourcentage d'activité du chlorure de trospium injecté par i.v. excrété dans le lait sur 24 heures était de 4,36 x 10⁻². En général, il y avait présence de chlorure de trospium et d'azoniaspironortropanol (à titre d'unique métabolite). Lors de l'administration orale, les taux retrouvés dans le lait n'ont jamais excédé les taux sanguins.

HUMAINE

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

La dépendance linéaire de la dose a été établie pour les paramètres pharmacocinétiques. Les biodisponibilités absolues moyennes pour les doses orales de 20, 40 et 60 mg étaient respectivement de 9,6 %, de 10,8 % et de 12 %, soit une biodisponibilité absolue totale de 10,8 %. Les taux d'absorption moyens pour les doses orales de 20, 40 et 60 mg étaient respectivement de 14,6 %, de 13,2 % et de 14,3 %, soit un taux d'absorption total de 14 % de la dose. La C_{\max} a été atteinte environ 5 heures suivant l'administration de la dose, ce qui signifie que le médicament est absorbé lentement. Suivant l'administration de 20 mg b.i.d. de chlorure de trospium pendant six jours, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre au 6^e jour étaient de 1,56 ng/ml par rapport à 1,2 ng/ml pour une dose unique de 20 mg de chlorure de trospium.

Les valeurs de l'ASC et de la C_{\max} étaient de 70 à 80 % inférieures chez les personnes ayant ingéré de la nourriture par rapport aux personnes à jeun. Les IC à 90 % pour les paramètres pharmacocinétiques d'ASC₀₋₄ et de C_{\max} étaient en dehors des limites acceptables. L'IC pour la période de demi-valeur de l'ASC et de la C_{\max} (*half value duration* [HVD]) chevauchait en partie les limites acceptables d'IC. Cela signifie que l'absorption du chlorure de trospium au sein du tractus gastro-intestinal est altérée par une prise concomitante de nourriture. On recommande donc la prise de TROSEC à jeun étant donné les effets de la nourriture (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a enregistré une diminution des valeurs de C_{\max} et d'ASC de l'ordre de 59 % et de 33 % respectivement lors de l'administration de TROSEC le soir par rapport à son administration le matin (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Distribution et liaison de protéines

Lors des études de liaison de protéines avec le sérum humain, on a observé des taux de liaison variant approximativement entre 48 et 78 % pour les diverses fourchettes de concentration. De tels taux ne suggèrent pas la possibilité d'une d'interaction avec d'autres médicaments. La possibilité d'une concurrence pour la liaison des protéines plasmatiques est également peu probable en raison de la faible exposition des concentrations plasmatiques à une dose thérapeutique (< 10 ng/ml après une dose unique de 40 mg).

La proportion sérum/sang complet de chlorure de trospium marqué au ³H non volatile était de 1:6:1 après 0,75 heure suivant l'administration de la dose (dose intraveineuse unique cible de 1 mg chez des sujets masculins en bonne santé). Puisque le taux normal d'hématocrite chez un homme en bonne santé est d'environ 45 %, une proportion de 1:6:1 signifie que la distribution du chlorure de trospium marqué au ³H dans les cellules sanguines est de l'ordre de 12 %.

Métabolisme et excrétion

Selon les données *in vitro*, le chlorure de trospium a un effet inhibitoire négligeable sur sept isoenzymes du cytochrome P450, y compris les CYP3A4 et CYP2D6³.

Suivant l'administration orale, 60 % de la radioactivité excrétée dans l'urine était du trospium inchangé, ce qui démontre un métabolisme de premier passage. Le taux de clairance rénale moyen observé (29,07 l/heure) indique que le trospium fait l'objet d'une sécrétion active dans l'urine.

Suivant l'administration intraveineuse de chlorure de trospium radiomarqué, plus de 90 % de la dose a été récupérée. Environ 70 % l'a été dans les urines tandis que 20 % l'a été dans les selles. Plus de 80 % de la radioactivité excrétée dans les urines était du trospium marqué au ³H. Le principal métabolite, l'azoniaspironortropanol, représentait environ 10 % de la dose excrétée dans l'urine. En outre, on a aussi retrouvé deux métabolites inconnus, qui combinés, représentaient moins de 10 % de la dose excrétée.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique :

Chez les souris et les rats, l'administration orale et intraveineuse de chlorure de trospium a entraîné des effets semblables :

Pour les souris de sexe mâle, la DL₅₀ a été établie à 425 mg/kg oralement et à 7,5 mg/kg par voie i.v. pour les mâles. Pour les femelles, la dose létale était de 365 mg/kg oralement et de 8,4 mg/kg par voie i.v.

Chez les rats, de fortes doses orales (630 à 1 260 mg/kg) ont entraîné des signes cliniques d'hyperactivité, des tremblements, des spasmes et des convulsions tonico-cloniques après 10 minutes. On a enregistré une baisse de l'activité après une heure. Dans les 24 heures suivant l'administration, on a observé des désordres de la coordination (mâles), des anomalies posturales, un abaissement du déclenchement des réflexes (femelles), une diminution de la force de préhension et du tonus des extrémités (femelles), une modification de la couleur de la peau et des muqueuses, une horripilation (mâles) et une diminution de la température du corps. Le décès est survenu 24 heures après l'administration du chlorure de trospium. Chez les rats, la DL₅₀ a été établie à 940 mg/kg pour les mâles et à 800 mg/kg pour les femelles [la dose maximale quotidienne recommandée chez l'humain est de 40 mg (20 mg b.i.d.)]. L'administration des doses intraveineuses a donné lieu à des réactions semblables à celles observées après les doses orales, mais a aussi entraîné une cyanose et une bradypnée. Les animaux sont morts dans les cinq minutes suivant l'injection. La DL₅₀ a été établie à 10,7 mg/kg pour les mâles et à 12,3 mg/kg pour les femelles.

Toxicité des doses répétées :

On a observé une prise de poids chez les rats à qui on a administré une dose de tropium orale de 200 mg/kg pendant environ 35 semaines.

Chez les chiens, l'administration de 60 mg/kg pendant 26 semaines a donné lieu à une légère diminution de la consommation de nourriture et du poids. On a aussi observé des cas de mydriase avec photophobie, d'accommodation pupillaire diminuée, de lésions cornéennes de même qu'une augmentation de la production de mucus. Un mâle est décédé des suites d'une bronchopneumonie bactérienne, vraisemblablement liée à l'augmentation de la sécrétion de mucus.

Génotoxicité :

Le chlorure de tropium ne s'est pas révélé génotoxique dans le cadre d'un certain nombre d'essais *in vitro*, comme le test d'Ames, le test du lymphome de la souris et la conversion de gène mitotique ainsi que le test sur des ovaires de hamsters chinois.

Dans le cadre d'un test *in vivo*, le test du micronoyau sur les rats, l'administration d'une dose unique orale de 400 mg/kg de chlorure de tropium n'a pas entraîné l'apparition d'un taux significatif d'érythrocytes à micronoyaux polychromatiques au sein des cellules de la moelle osseuse.

Carcinogénicité :

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 78 semaines sur des souris, on a observé une prise de poids et une distension intestinale semblable à celle décrite ci-dessous chez les rats. On a aussi noté une augmentation du nombre d'adénomes pulmonaires chez les mâles (20 mg/kg) et les femelles (2 mg/kg). L'incidence des lésions pulmonaires prolifératives était vraisemblablement due au hasard, non pas à l'effet du chlorure de tropium.

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois portant sur des rats, l'administration d'une dose de 200 mg/kg a donné lieu à une réduction notable de la prise de poids, tant chez les mâles que chez les femelles. Chez les femelles, ce phénomène s'est produit avec une dose de seulement 20 mg/kg. Tous les groupes traités présentaient une distension abdominale. Le chlorure de tropium n'a pas augmenté l'incidence globale de tumeurs et on n'a décelé aucun type de tumeur qui n'est pas habituellement présent chez cette souche de rats.

Toxicité reproductive et du développement :

Fonction reproductive

Chez le rat, on n'a pas constaté d'altération de la fertilité chez les mâles et femelles traités (F₀) ni chez leurs rejetons non traités. De plus, les comportements de reproduction et d'élevage ainsi que le développement postnatal sont demeurés normaux tout au long des essais.

Les femelles gestantes ont bien toléré le traitement au chlorure de trospium et l'examen des fœtus n'a révélé aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Les essais effectués sur les lapins n'ont pas non plus révélé d'effets spécifiquement liés au composé chez les femelles gestantes et les fœtus.

Chez les rats femelles à qui on a administré du chlorure de trospium à partir du 15^e jour de la grossesse jusqu'à la fin de la période de lactation, les effets liés à la dose pour les doses de 2, de 20 et de 200 mg/kg consistaient en une respiration rapide et irrégulière, une dilatation des pupilles et une excitabilité accrue. Vers la fin de la période de lactation, deux femelles sont mortes dans un délai d'une heure suivant l'administration d'une dose (200 mg/kg). Le comportement d'élevage des femelles gestantes a été normal et seules les femelles à qui on administrait 200 mg/kg ont pris un peu moins de poids au cours de la gestation par rapport à celles du groupe de contrôle. Le développement postnatal des ratons était de façon constante normal.

Tolérance locale :

On a constaté une bonne tolérance locale (gastro-intestinale) lors des diverses études à long terme.

RÉFÉRENCES

1. Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S; Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2311-5.
2. Données au dossier, Oryx Pharmaceuticals, Inc.
3. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, et al. Inhibitory effects of trospium chloride on cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*. 1999;85:200-304.
4. Pak RW, Petrou SP, Staskin DR. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep*. 2003;4:436-40.
5. Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, Burgdorfer H, Hachen HJ, Murtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol*. 1995 Apr;75(4):452-6.
6. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Bruhl B, Hofner K, Jonas U. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol*. 2003 May;20(6):392-9.
7. Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs*. 2004;64(21):2433-46.
8. Höfner K, Oelke S, Machtens V, Grünewald. Trospium chloride - an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. *World J Urol* (2001) 19: 336-343.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

TROSEC^{MD} Chlorure de trospium

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée lors de l'homologation de TROSEC aux fins de vente au Canada et s'adresse spécifiquement aux patients. Il s'agit d'un résumé, c'est pourquoi vous n'y trouverez pas tous les renseignements concernant TROSEC. Pour toute question relative au médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi prenez-vous ce médicament :

TROSEC est un agent antispasmodique utilisé pour le traitement de la vessie hyperactive. Les patients souffrant d'une vessie hyperactive présentent les symptômes suivants : besoin pressant d'uriner immédiatement (urgence), avec ou sans incontinence d'urgence (pertes d'urine dues à un besoin soudain, impérieux et incontrôlable d'uriner), habituellement accompagné d'un besoin d'uriner fréquemment (visites fréquentes à la salle de bain) et d'une nycturie (besoin d'uriner fréquemment pendant la nuit).

Effets du médicament :

Le terme vessie hyperactive désigne un spasme involontaire du muscle de la vessie (le détrusor). On dit que quelqu'un souffre d'une vessie hyperactive lorsqu'il ne peut pas maîtriser les contractions musculaires de sa vessie. Lorsqu'il y a des contractions trop fréquentes du muscle ou lorsque la personne n'arrive pas à le maîtriser, on dit que cette dernière souffre de symptômes de vessie hyperactive (voir la rubrique Pourquoi prenez-vous ce médicament).

TROSEC bloque les contractions involontaires du muscle de la vessie (le détrusor), relaxant ainsi le muscle et permettant à la personne de mieux maîtriser sa vessie.

TROSEC réduit (voir aussi la rubrique Pourquoi prenez-vous ce médicament) :

- le besoin impérieux d'uriner immédiatement
- le nombre de visites à la salle de bain pendant le jour et la nuit
- le nombre d'épisodes d'incontinence

Vous devriez constater une amélioration de vos symptômes après environ une semaine de traitement.

Quand faut-il éviter de prendre ce médicament :

TROSEC ne doit pas être administré aux personnes souffrant ou à risque de souffrir :

- de l'incapacité de vider leur vessie (rétention urinaire);
- d'un retard de vidange de l'estomac (rétention gastrique);
- d'une maladie des yeux appelée le glaucome à angle fermé;

- d'un antécédent d'allergie ou de toute autre réaction grave à TROSEC ou à une de ses composantes.

Ingrédient actif :

Chlorure de trospium

Autres ingrédients non médicinaux :

Carbonate de calcium, carboxyméthylcellulose sodique, cire de carnauba, dioxyde de silicone colloïdal, croscarmellose sodique, oxyde ferrique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 8000, povidone, acide stéarique, sucrose, talc, dioxyde de titane, amidon de blé, cire blanche.

Formes sous lesquelles le médicament est offert :

TROSEC est offert sous forme de comprimé enrobé (20 mg).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre TROSEC, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez de la difficulté à vider votre vessie (jet urinaire ralenti), en raison du risque de rétention urinaire;
- la vidange de votre estomac se fait lentement ou à retardement, en raison du risque de rétention gastrique;
- vous êtes atteint de colite ulcéreuse (ulcères dans le gros intestin ou côlon), d'atonie intestinale ou de myasthénie grave (faiblesse musculaire);
- vous souffrez d'une maladie des yeux appelée le glaucome à angle fermé qui est actuellement en cours de traitement;
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins (voir la rubrique BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT, Posologie habituelle);
- vous êtes atteint(e) d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypokaliémie (faible taux de potassium) ou de tout autre problème pouvant accroître le risque que TROSEC n'affecte votre fréquence cardiaque;
- vous avez une maladie du coeur;
- vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir ou si vous allaitez;

L'efficacité et l'innocuité de TROSEC n'ont pas été étudiées chez les enfants.

Bien que cela soit peu fréquent, TROSEC peut entraîner une sensation de vision trouble et/ou de la somnolence chez certaines personnes. Avant de bien connaître votre réaction à ce médicament, faites preuve de vigilance lorsque vous conduisez ou que vous utilisez de la machinerie lourde.

La consommation d'alcool peut accroître la somnolence causée par TROSEC.

L'utilisation de médicaments comme TROSEC dans un environnement chaud peut entraîner un coup de chaleur (surchauffe du corps) en raison de la baisse de la sudation.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parmi les médicaments pouvant interagir avec TROSEC, on retrouve : les agents anticholinergiques (comme l'amantadine, les antidépresseurs tricycliques, la quinidine, les antihistaminiques et le disopyramide), les bêta-agonistes (comme le salbutamol ou le formotérol), les agents pro-cinétiques (comme le métoclopramide) ainsi que les médicaments qui sont éliminés par la sécrétion rénale active (comme la digoxine, le procaïnamide, le pancuronium, la morphine, la vancomycine, la metformine et le ténofovir).

Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui sont en vente libre ainsi que les produits naturels (herbes médicinales ou vitamines).

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

La prise de TROSEC avec de la nourriture réduit la quantité de médicament qui se trouve dans votre organisme (voir la rubrique BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT).

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Prenez un comprimé de 20 mg de TROSEC deux fois par jour, à jeun, au moins une heure avant les repas. La posologie recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale est de 20 mg une fois par jour. Pour les patients âgés de 75 ans et plus, la posologie peut être réduite à 20 mg une fois par jour si la prise du médicament deux fois par jour n'est pas bien tolérée.

TROSEC n'a pas été étudié chez les enfants.

Surdosage :

Un surdosage de TROSEC peut entraîner de graves effets anticholinergiques, comme un rythme cardiaque rapide et irrégulier, des bouffées congestives au visage, de la fièvre, des tintements d'oreille et des spasmes musculaires.

Si vous pensez avoir pris une surdose de TROSEC, rendez-vous immédiatement à l'urgence de l'hôpital le plus près de chez vous et apportez, si cela est possible, l'emballage du médicament avec vous.

Omission d'une dose :

Si vous manquez une dose, prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle (à jeun, au moins une heure avant le prochain repas). Ne doublez jamais les doses pour compenser le fait d'avoir oublié un comprimé.

EFFETS SECONDAIRES : CE QU'IL FAUT FAIRE

Effets secondaires fréquents :

Lors des études cliniques, les effets secondaires les plus fréquents avec TROSEC étaient la sécheresse de la bouche, la constipation et les douleurs abdominales.

Autres effets secondaires :

Les effets secondaires suivants sont moins fréquents, mais peuvent également survenir avec TROSEC : dyspepsie (difficultés digestives), nausées, étourdissements, flatulence, douleur thoracique, sécheresse oculaire, vision trouble, accroissement de la fréquence cardiaque, palpitations, rétention urinaire et coup de chaleur.

L'utilisation de médicaments comme TROSEC dans un environnement chaud peut entraîner un coup de chaleur (surchauffe du corps) en raison de la baisse de la sudation. Assurez-vous de consommer des liquides en quantité suffisante lorsque vous devez séjourner à la chaleur pour une période de temps prolongée.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si des effets secondaires sont incommodants ou s'ils persistent.

Dans quelques rares cas, on a signalé les effets secondaires suivants avec TROSEC : réaction anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (réactions allergiques rares qui menacent la vie), œdème de Quincke (réaction allergique grave qui peut entraîner l'enflure du visage ou de la gorge), tachycardie (battements cardiaques rapides), syncope (évanouissement), myalgie (douleurs musculaires), arthralgie (douleurs articulaires), rhabdomyolyse (destruction des tissus musculaires), hallucinations, confusion, agitation, et crise hypertensive (augmentation soudaine et marquée de la tension artérielle). Si vous croyez souffrir d'un de ces effets secondaires rares, cessez immédiatement la prise de TROSEC et rendez-vous à l'urgence de l'hôpital.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Rétention urinaire (incapacité de vider la vessie)			Y
	Constipation	Y		

Ceci ne constitue pas une liste exhaustive des effets secondaires. Si vous éprouvez des effets secondaires inattendus lors de la prise de TROSEC, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements concernant certains effets sérieux ou inattendus des médicaments. Si vous pensez avoir souffert d'une réaction importante ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en aviser Santé Canada par :

Téléphone (sans frais) : (866) 234-2345
 Télécopieur (sans frais) : (866) 678-6789
 Courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

La poste :
 Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments
 Santé Canada
 Indice de l'adresse : 0201C2
 Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Nota : Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de communiquer avec Santé Canada.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut consulter ce document de même que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé sur le site : www.sunovion.ca

ou en communiquant avec le commanditaire,
 SunovionPharmaceuticals Canada Inc., au
 1 866 260-6291.

Ce feuillet a été produit par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière mise à jour : le 04 novembre 2019