

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**DITROPAN XL**^{®*}

chlorure d'oxybutynine

Comprimés à libération prolongée, USP
5 mg et 10 mg

Agent anticholinergique/antispasmodique

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation
écrite de Janssen Inc.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.ca

Date de préparation :
30 janvier 2002

Date de révision :
18 octobre 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 148576

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 2011 JANSSEN Inc.

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.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	28

Pr **DITROPAN XL**®*

chlorure d'oxybutynine

Comprimés à libération prolongée, USP
5 mg et 10 mg

Agent anticholinergique/antispasmodique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé à libération prolongée, 5 mg et 10 mg	lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DITROPAN XL® (chlorure d'oxybutynine) est indiqué pour le soulagement des symptômes d'incontinence par impériosité, d'urgence mictionnelle et de fréquence urinaire chez les patients souffrant de vessie hyperactive.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'efficacité de DITROPAN XL® est similaire chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez ceux âgés de plus de 65 ans.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de DITROPAN XL® chez l'enfant n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

DITROPAN XL® est contre-indiqué chez les patients souffrant de rétention urinaire ou gastrique, chez ceux atteints d'autres affections graves avec réduction de la motilité gastro-intestinale ou présentant un glaucome à angle fermé non maîtrisé, ainsi que chez les patients à risque de présenter ces affections.

DITROPAN XL[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la substance médicamenteuse ou à d'autres composants du produit. Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter *Monographie de produit, PARTIE I : FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour tous les autres produits indéformables, la prudence s'impose lors de l'administration de DITROPAN XL[®] (chlorure d'oxybutynine) à des patients présentant une constriction gastro-intestinale sévère préexistante (pathologique ou iatrogénique). Quelques rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients présentant des rétrécissements connus, associés à l'ingestion d'autres médicaments indéformables à libération prolongée.

Il faut aviser le patient d'avaler DITROPAN XL[®] entier à l'aide d'un liquide. Le patient ne doit ni mâcher, ni diviser, ni piler les comprimés. Le médicament est recouvert d'une enveloppe non absorbable, conçue pour libérer le médicament progressivement. Cette enveloppe est éliminée dans les selles. Le patient ne doit donc pas s'alarmer s'il remarque dans ses selles un objet ressemblant à un comprimé.

Il faut aviser le patient que, lorsqu'ils sont administrés à température ambiante élevée, les anticholinergiques tels que DITROPAN XL[®] peuvent provoquer un coup de chaleur (accompagné de fièvre et de symptômes d'hyperpyrexie causés par la diminution de la sudation).

Les agents anticholinergiques tels que DITROPAN XL[®] pouvant induire de la somnolence ou une vision trouble, le patient doit être mis en garde contre ces manifestations.

L'alcool ou d'autres agents sédatifs peuvent accentuer la somnolence induite par les agents anticholinergiques tels que DITROPAN XL[®].

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE - Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité* pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

Appareil cardiovasculaire

Il n'existe pas de données tirées des essais cliniques ou obtenues depuis la commercialisation qui permettent de confirmer que DITROPAN XL[®] a le potentiel d'aggraver certains troubles cardiaques préexistants, mais ce produit appartient à la classe des médicaments anticholinergiques qui sont connus pour avoir des effets cardiaques. Les médecins doivent par conséquent se montrer prudents quand ils prescrivent DITROPAN XL[®] aux patients souffrant de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmie cardiaque, de tachycardie ou d'hypertension artérielle.

Bien qu'aucune étude clinique formelle sur l'intervalle QT n'ait été menée pour les préparations à base d'oxybutynine, il y a eu de très rares rapports d'allongement de l'intervalle QT à la suite de l'utilisation de l'oxybutynine. On a signalé que des agents antimuscariniques plus récents, utilisés dans le traitement d'incontinences urinaires, allongent l'intervalle QT/QTc sur l'électrocardiogramme. Certains médicaments qui causent l'allongement de l'intervalle QT/QTc peuvent augmenter le risque de la rare mais grave arythmie ventriculaire du type torsades de pointes. Les patients à risque de présenter un allongement de l'intervalle QT/QTc, tels que ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque cliniquement pertinente, du syndrome du QT long, d'une hypokaliémie significative récente, ou les patients recevant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc, doivent être surveillés de manière appropriée quand ils reçoivent l'oxybutynine. Les patients qui développent un allongement de l'intervalle QT/QTc ou des symptômes d'une arythmie possible tels qu'étourdissements, palpitations ou évanouissements, doivent faire l'objet d'une évaluation électrocardiographique, ainsi que d'une évaluation des perturbations électrolytiques.

Appareil digestif

DITROPAN XL[®] doit être administré avec précaution aux patients souffrant d'un trouble obstructif du tractus gastro-intestinal à cause du risque de rétention gastrique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration de DITROPAN XL[®] chez des patients ayant une colite ulcéreuse grave peut précipiter le mégacôlon toxique.

DITROPAN XL[®], comme d'autres médicaments anticholinergiques, peut diminuer la motilité gastro-intestinale et doit être utilisé avec précaution chez des patients souffrant d'affections telles que la colite ulcéreuse et l'atonie intestinale (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

DITROPAN XL[®] doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant un reflux gastro-œsophagien et/ou qui prennent concomitamment des médicaments (tels que les bisphosphonates) susceptibles de causer ou d'exacerber une œsophagite.

Appareil génito-urinaire

DITROPAN XL[®] doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant une obstruction vésicale cliniquement significative à cause du risque de rétention urinaire (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction hépatique

DITROPAN XL[®] doit être utilisé avec précaution chez des patients souffrant de maladie hépatique.

Système immunitaire

Un œdème de Quincke au niveau du visage, des lèvres, de la langue et/ou du larynx a été signalé avec DITROPAN XL[®]. Dans certains cas, l'œdème de Quincke est survenu après la prise de la première dose. Un œdème de Quincke associé à de l'enflure au niveau des voies respiratoires supérieures est susceptible de mettre la vie du patient en danger. Ainsi, si la langue,

l'hypopharynx ou le larynx sont touchés, le traitement par l'oxybutynine doit être interrompu rapidement et un traitement approprié et/ou les mesures nécessaires pour assurer le dégagement des voies respiratoires du patient doivent être instaurés sans tarder.

Fonction neurologique

DITROPAN XL[®] est associé à des effets anticholinergiques sur le système nerveux central (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**). On doit surveiller les patients pour tout signe d'effets anticholinergiques centraux (p. ex. confusion, sédation, anxiété, nervosité, hallucinations, troubles psychotiques, agitation et atteinte de la mémoire), en particulier lors des premiers mois suivant l'instauration du traitement ou une augmentation de la dose. Si un patient éprouve des effets anticholinergiques centraux, l'arrêt du médicament ou une réduction de la dose doivent être envisagés.

Comme d'autres médicaments anticholinergiques, DITROPAN XL[®] doit être administré avec précaution chez des patients souffrant de démence préexistante et recevant des inhibiteurs de la cholinestérase, et ce, à cause du risque d'aggravation des symptômes.

DITROPAN XL[®] doit être utilisé avec précaution chez des patients atteints de myasthénie grave.

Fonction rénale

DITROPAN XL[®] doit être utilisé avec précaution chez des patients souffrant de maladie rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'administration de DITROPAN XL[®] chez la femme enceinte ou chez des femmes susceptibles de devenir enceintes n'a pas été établie. Pour cette raison, DITROPAN XL[®] ne devrait pas être administré aux femmes enceintes, à moins que le médecin considère que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Un grand nombre de médicaments étant excrétés dans le lait maternel, la prudence s'impose lors de l'administration de DITROPAN XL[®] à une mère allaitante.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DITROPAN XL[®] chez l'enfant n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Les données pharmacocinétiques de DITROPAN XL[®] sont similaires chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez ceux âgés de plus de 65 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été des effets propres aux médicaments anticholinergiques, parmi lesquels on compte : sécheresse de la bouche, constipation et vision trouble. L'incidence de cas de sécheresse de la bouche est liée à la dose.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient 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 tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

L'innocuité et l'efficacité de DITROPAN XL[®] ont été évaluées auprès d'un total de 580 participants ayant reçu DITROPAN XL[®] dans le cadre de quatre essais cliniques (429 patients), et de quatre essais portant sur la pharmacocinétique (151 volontaires sains). DITROPAN XL[®] a été administré aux 429 patients à des doses de 5 à 30 mg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 4,5 mois. Trois des essais cliniques sur quatre ont permis des ajustements posologiques en fonction de l'efficacité et des événements indésirables; le quatrième comportait des augmentations posologiques à doses fixes.

La première colonne du tableau 1.1 présente les événements indésirables survenus dans le cadre des trois essais cliniques contrôlés et de l'étude ouverte dans lesquels 429 patients ont reçu de 5 à 30 mg/jour de DITROPAN XL[®]. En outre, les événements indésirables issus de deux essais cliniques supplémentaires contrôlés par témoin actif et portant sur 12 semaines de traitement à dose fixe, au cours desquels 576 patients ont reçu DITROPAN XL[®] (10 mg/jour), figurent à la deuxième colonne du tableau 1.1. Ces événements indésirables ont été signalés sans égard à leur cause.

Le taux d'interruption de traitement lié à tous les événements indésirables a été de 6,8 % chez les patients recevant entre 5 et 30 mg/jour de DITROPAN XL[®]. L'événement indésirable le plus souvent responsable d'une interruption précoce de la prise du médicament étudié a été la nausée (1,9 %). La fréquence et la sévérité des effets anticholinergiques rapportés par les patients âgés de moins de 65 ans et par ceux âgés de 65 ans et plus ont été similaires.

Les événements indésirables le plus communément rapportés par les 429 patients recevant entre 5 et 30 mg/jour de DITROPAN XL[®] ont été les effets secondaires connus des agents anticholinergiques, y compris bouche sèche, constipation et somnolence. L'incidence de l'ensemble des événements de type bouche sèche à des doses allant jusqu'à 30 mg était de 60,8 %; 1,2 % des patients traités par DITROPAN XL[®] ont interrompu le traitement à cause de cet effet de bouche sèche. L'incidence de tous les événements de type bouche sèche à une dose fixe de 10 mg/jour était de 29,3 %, dont 20,8 % étaient d'intensité légère.

Tableau 1.1 : Incidence (%) des événements indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par DITROPAN XL[®] (5 à 30 mg/jour) et pourcentage des événements indésirables correspondants au cours de deux essais portant sur des doses fixes (10 mg/jour)

Système affecté	Événement indésirable	DITROPAN XL [®] 5 à 30 mg/jour (n = 429)	DITROPAN XL [®] 10 mg/jour (n = 576)
Troubles généraux	céphalées	9,8	6,4
	asthénie	6,8	3,0
	douleur	6,8	3,8
Gastro-intestinal	bouche sèche	60,8	29,3
	constipation	13,1	6,6
	diarrhée	9,1	7,8
	nausées	8,9	2,4
	dyspepsie	6,8	4,9
Nerveux	somnolence	11,9	2,1
	étourdissements	6,3	4,2
Respiratoire	rhinite	5,6	1,7
Organes des sens spécialisés	vision trouble	7,7	1,6
	sécheresse oculaire	6,1	3,1
Urogénital	infections urinaires	5,1	5,2

Le tableau 1.2 présente une liste de l'ensemble des événements indésirables signalés par les patients ayant participé aux quatre essais permettant des ajustements posologiques et aux deux essais portant sur une dose fixe. Au cours de ces essais, un nombre total de 1 006 sujets ont reçu DITROPAN XL[®] (5 à 30 mg/jour) pendant une période allant de 3 à 23 semaines. Le tableau 1.2 inclut les événements indésirables, sans tenir compte de l'évaluation de l'investigateur en ce qui concerne la cause, rapportés par ≥ 1 % des sujets dans les deux groupes de traitement. Un tiret représente une incidence de moins de 1 %. Le tableau présente aussi les événements indésirables survenus avec la formulation de DITROPAN à libération immédiate, qui a servi d'agent de comparaison pour trois essais.

Tableau 1.2 : Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets dans les deux groupes de traitement au cours des essais cliniques de DITROPAN XL®

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	% des patients ayant reçu DITROPAN XL® signalant un événement indésirable (n = 1 006)	% des patients ayant reçu DITROPAN à libération immédiate signalant un événement indésirable (n = 199)
Infections et infestations		
Infections urinaires	5,2	6,5
Nasopharyngite	2,5	1,5
Infections des voies respiratoires supérieures	2,2	2,5
Sinusite	1,7	--
Bronchite	1,2	2,0
Cystite	1,0	1,0
Mycoses	--	1,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Rétention liquidienne	--	1,0
Affections psychiatriques		
Insomnie	2,8	5,5
Dépression	1,7	--
Nervosité	1,5	6,5
État confusionnel	1,0	2,5
Affections du système nerveux		
Céphalées	7,8	7,5
Somnolence	5,7	14,0
Étourdissements	4,9	16,6
Dysgueusie	1,1	1,5
Céphalée d'origine sinusienne	--	2,0
Affections oculaires		
Kératoconjonctivite sèche	4,2	2,5
Vision trouble	4,2	9,6
Irritation oculaire	--	1,0
Affections cardiaques		
Palpitations	1,5	4,5
Arythmie sinusale	--	1,0
Affections vasculaires		
Hypertension	1,3	--
Bouffées congestives	--	1,0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Sécheresse nasale	2,8	4,5
Toux	2,4	3,0
Douleur pharyngolaryngée	1,9	1,5
Gorge sèche	1,6	2,5
Congestion sinusienne	--	2,0
Enrouement	--	1,0
Asthme	--	1,0
Congestion nasale	--	2,0
Affections gastro-intestinales		
Bouche sèche	41,6	71,4
Constipation	9,1	15,1
Diarrhée	6,8	3,5
Nausées	5,2	11,6
Dyspepsie	4,7	6,0
Reflux gastro-œsophagien	1,6	--
Douleur abdominale	1,5	2,5
Selles molles	1,4	3,0
Flatulence	1,2	2,5
Vomissements	1,2	1,5

Tableau 1.2 (suite) : Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets dans les deux groupes de traitement au cours des essais cliniques de DITROPAN XL®

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel	% des patients ayant reçu DITROPAN XL® signalant un événement indésirable (n = 1 006)	% des patients ayant reçu DITROPAN à libération immédiate signalant un événement indésirable (n = 199)
Douleur abdominale haute	--	3,0
Dysphagie	--	1,5
Aptyalisme	--	1,0
Éructation	--	1,0
Langue chargée	--	1,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Peau sèche	2,6	3,0
Prurit	1,3	1,5
Affections musculosquelettiques		
Douleur dorsale	2,4	2,0
Arthralgie	1,5	2,0
Membres douloureux	1,3	1,0
Douleur du flanc	--	1,0
Affections du rein et des voies urinaires		
Rétention urinaire	4,7	6,0
Hésitation mictionnelle	2,3	8,5
Dysurie	1,7	2,5
Pollakiurie	--	1,0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	3,1	3,0
Œdème périphérique	2,5	4,0
Asthénie	1,7	2,5
Douleur thoracique	1,3	--
Douleur	--	1,0
Soif	--	1,0
Œdème	--	1,0
Investigations		
Pression artérielle augmentée	1,0	1,5
Glycémie augmentée	--	1,5
Pression artérielle diminuée	--	1,0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Chutes	--	1,0

Remarque : Ce tableau inclut les événements indésirables, sans tenir compte de l'évaluation de l'investigateur en ce qui concerne la cause, rapportés par ≥ 1 % des sujets dans les deux groupes de traitement.

Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables additionnels qui ont été signalés dans les essais cliniques sur DITROPAN XL® à une fréquence < 1 % et qui, par conséquent, ne sont pas rapportés dans les tableaux 1.1 et 1.2 ci-dessus sont énumérés ci-dessous.

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices;

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie, irritation de la gorge;

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, selles fréquentes;

Affections du rein et des voies urinaires : résidu vésical;

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : gêne thoracique, sécheresse des muqueuses.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Parmi d'autres événements indésirables signalés depuis la commercialisation de DITROPAN XL[®] dans le monde entier, on compte :

Affections oculaires : glaucome;

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité;

Affections psychiatriques : hallucinations; trouble psychotique, agitation et atteinte de la mémoire;

Affections du système nerveux : crises convulsives;

Affections cardiaques : arythmie, tachycardie;

Affections vasculaires : bouffées congestives;

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées, œdème de Quincke, urticaire;

Affections urogénitales : impuissance;

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chutes.

Autres préparations à base de chlorure d'oxybutynine

D'autres événements indésirables ont été rapportés en association avec d'autres préparations à base de chlorure d'oxybutynine : cycloplégie, mydriase, suppression de la lactation et allongement de l'intervalle QT.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'utilisation concomitante d'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques ou agents provoquant une bouche sèche, de la constipation, de la somnolence et/ou d'autres effets similaires à ceux produits par les anticholinergiques peut entraîner une augmentation de la fréquence et/ou de la sévérité de ces effets.

Les agents anticholinergiques sont susceptibles d'altérer l'absorption de certains médicaments administrés concomitamment par suite des effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale. Ceci peut poser un problème en ce qui a trait à des médicaments ayant un index thérapeutique étroit.

Interactions médicament-médicament

Les concentrations plasmatiques moyennes d'oxybutynine ont été environ deux fois plus élevées lorsque DITROPAN XL[®] a été administré avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP 3A4.

D'autres inhibiteurs de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450, tels les agents antimycotiques (p. ex. l'itraconazole et le miconazole) ou les antibiotiques macrolides (p. ex. l'érythromycine et la clarithromycine) peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'oxybutynine (C_{max} et ASC). La portée clinique de ces interactions potentielles n'est pas connue. On devrait faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

L'ingestion concomitante d'un antiacide (20 ml d'un antiacide renfermant de l'hydroxyde d'aluminium, de l'hydroxyde de magnésium et de la siméthicone) avec DITROPAN XL[®] n'a pas affecté de manière significative l'exposition à l'oxybutynine ou à la déséthoxybutynine.

L'ingestion concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (20 mg d'oméprazole) avec DITROPAN XL[®] n'a pas affecté de manière significative l'exposition à l'oxybutynine ou à la déséthoxybutynine.

Interactions médicament-aliment

Le taux et l'étendue de l'absorption et du métabolisme de l'oxybutynine sont similaires lorsqu'elle est prise à jeun ou avec un repas.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le style de vie

Il faut informer le patient que l'alcool peut accentuer la somnolence induite par les agents anticholinergiques tels que l'oxybutynine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

DITROPAN XL[®] (chlorure d'oxybutynine) doit être avalé entier avec un liquide; le comprimé ne doit être ni mâché, ni divisé, ni pilé.

DITROPAN XL[®] peut être pris avec ou sans nourriture.

DITROPAN XL[®] doit être pris tous les jours à une heure régulière.

Posologie recommandée et modification posologique

Thérapie de départ

Chez l'adulte, la dose de départ habituelle de DITROPAN XL[®] est de 5 ou 10 mg une fois par jour pris à une heure régulière tous les jours. La posologie peut être ajustée par paliers de 5 mg pour atteindre un équilibre entre l'effet obtenu et la tolérance (jusqu'à un maximum de 30 mg/jour). En règle générale, les ajustements posologiques peuvent se faire à intervalles d'environ une semaine.

Passage de produits à libération immédiate à DITROPAN XL[®]

Les patients recevant déjà du chlorure d'oxybutynine sous forme de comprimés à libération immédiate peuvent passer à la dose totale quotidienne la plus proche de DITROPAN XL[®]. Les patients qui ne sont pas totalement continent sous l'oxybutynine à libération immédiate pourraient tolérer des doses supérieures de DITROPAN XL[®] administrées par paliers progressifs de 5 mg et pourraient obtenir une amélioration plus marquée de leurs symptômes d'incontinence.

D'autres ajustements posologiques vers le haut ou vers le bas peuvent être envisagés s'ils sont cliniquement justifiés.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que possible. Si l'heure de la prochaine prise est proche, on ne doit pas prendre la dose omise. Dans ce cas, la dose suivante devrait être administrée tel que prévu. Les doses ne devraient pas être doublées.

SURDOSAGE

On doit prendre en considération la libération continue de l'oxybutynine par les comprimés DITROPAN XL[®] (chlorure d'oxybutynine) dans le traitement du surdosage. Les patients doivent être surveillés pendant au moins 24 heures. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. On peut administrer au patient du charbon actif ainsi qu'un cathartique.

Les surdosages d'oxybutynine ont été associés à des effets anticholinergiques, y compris excitation du système nerveux central, bouffées congestives, fièvre, déshydratation, arythmie cardiaque, vomissements et rétention urinaire.

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

Des cas d'ingestion de 100 mg de chlorure d'oxybutynine en association avec l'absorption d'alcool ont été rapportés chez un adolescent de 13 ans qui a subi une perte de mémoire et chez une femme de 34 ans qui s'est trouvée dans un état de stupeur suivi de désorientation et d'agitation au réveil, avec dilatation des pupilles, sécheresse de la peau, arythmie cardiaque et rétention d'urine. Tous deux se sont entièrement rétablis après traitement symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DITROPAN XL[®] (chlorure d'oxybutynine) est un agent anticholinergique, amine tertiaire, exerçant une action antimuscarinique ainsi qu'une action antispasmodique directe sur les muscles lisses. En plus de ses effets dépresseurs des muscles lisses, le chlorure d'oxybutynine exerce un effet analgésique et un effet anesthésique local.

Le chlorure d'oxybutynine décontracte les muscles lisses de la vessie. Chez les patients à vessie neurogène non inhibée ou réflexe, les études cystométriques ont démontré que le chlorure d'oxybutynine augmente la capacité vésicale, diminue la fréquence des contractions non inhibées du détrusor et retarde l'apparition de l'envie d'évacuer. DITROPAN XL[®] diminue ainsi l'urgence et la fréquence à la fois des épisodes d'incontinence et des mictions volontaires.

Pharmacodynamie

Plusieurs études ont porté sur l'effet urodynamique de l'oxybutynine (augmentation de la capacité

vésicale) mesurée par cystométrie. L'action a été rapide (moins d'une heure) après administration par voie orale de 5 mg de chlorure d'oxybutynine. L'effet a été constaté jusqu'à 10 heures après l'administration du médicament. L'administration intravésicale de chlorure d'oxybutynine a également pu mettre en évidence une augmentation de la capacité vésicale dans un délai d'une heure à une heure et demie après instillation du médicament.

Pharmacocinétique

Absorption : Le chlorure d'oxybutynine est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Après administration de la première dose de DITROPAN XL[®], les concentrations plasmatiques d'oxybutynine s'élèvent pendant une période de 4 à 6 heures; des concentrations stables sont maintenues pendant des périodes atteignant 24 heures.

La biodisponibilité de l'oxybutynine R et S provenant de DITROPAN XL[®] est respectivement de 156 % et 187 %, par comparaison avec les comprimés de chlorure d'oxybutynine à libération immédiate. Les paramètres pharmacocinétiques moyens pour l'oxybutynine R et S sont résumés au tableau 1.3. Les profils de concentrations plasmatiques-temps sont de forme similaire pour l'oxybutynine R et S; la figure 1.1 montre le profil pour la R-oxybutynine.

Tableau 1.3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) pour l'oxybutynine R et S après administration d'une dose unique de DITROPAN XL[®] à 10 mg (n = 43)

Paramètres (unités)	R-oxybutynine	S-oxybutynine
C _{max} (ng/ml)	1,0 (0,6)	1,8 (1,0)
T _{max} (h)	12,7 (5,4)	11,8 (5,3)
t _{1/2} (h)	13,2 (6,2)	12,4 (6,1)
ASC ₍₀₋₄₈₎ (ng·h/ml)	18,4 (10,3)	34,2 (16,9)
ASC _{inf} (ng·h/ml)	21,3 (12,2)	39,5 (21,2)

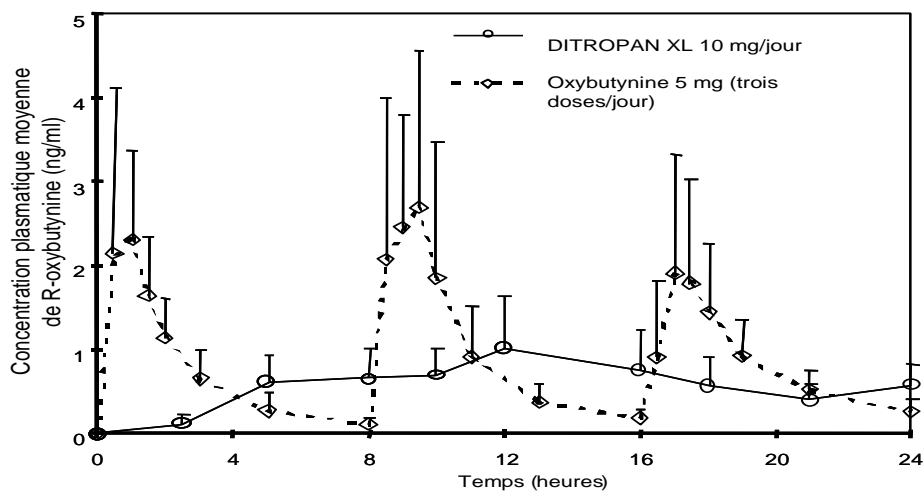


Figure 1.1. Concentrations plasmatiques moyennes de R-oxybutynine après administration d'une dose unique de DITROPAN XL[®] à 10 mg et de comprimés à libération immédiate d'oxybutynine à 5 mg, administrés à intervalles de 8 heures (n = 23 pour chaque traitement).

Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine à l'état d'équilibre sont atteintes au troisième jour de dosages répétés de DITROPAN XL[®], sans accumulation du médicament ni modification des paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine ou de la déséthoxybutynine. Le taux et l'étendue de l'absorption et du métabolisme de l'oxybutynine sont similaires lorsqu'elle est prise à jeun ou avec un repas.

Distribution : L'oxybutynine est largement distribuée dans les tissus de l'organisme suivant son absorption systémique. Le volume de distribution est de 193 litres après administration intraveineuse de 5 mg de chlorure d'oxybutynine. Les deux énantiomères de l'oxybutynine se lient fortement (dans une proportion de > 99 %) aux protéines plasmatiques. Les deux énantiomères de la déséthoxybutynine se lient également fortement (dans une proportion de > 97 %) aux protéines plasmatiques. La principale protéine de liaison est la glycoprotéine acide alpha-1.

Métabolisme : L'oxybutynine est principalement métabolisée par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450, en particulier le CYP 3A4 qui se trouve principalement dans le foie et la paroi de l'intestin. Ses produits métaboliques comprennent l'acide phénylcyclohexylglycolique, pharmacologiquement inactif, et la déséthoxybutynine, pharmacologiquement active. Après administration de DITROPAN XL[®], les concentrations plasmatiques de déséthoxybutynine R et S représentent respectivement 73 % et 92 % des concentrations observées avec les comprimés de chlorure d'oxybutynine à libération immédiate.

Excrétion : L'oxybutynine est largement métabolisée par le foie, moins de 0,1 % de la dose administrée étant excrétée dans les urines sous forme inchangée.

Proportionnalité des doses : Les paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine et de la déséthoxybutynine (C_{max} et ASC) suivant l'administration de DITROPAN XL[®] sont proportionnels à la dose administrée.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie : Les données pharmacocinétiques de DITROPAN XL[®] n'ont pas été étudiées auprès de sujets de moins de 18 ans. Les données pharmacocinétiques du chlorure d'oxybutynine à libération immédiate chez l'enfant (5 à 13 ans) sont similaires à celles obtenues chez l'adulte.

Gériatrie : Les données pharmacocinétiques de DITROPAN XL[®] sont similaires chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez ceux âgés de plus de 65 ans. Dans le cas des patients âgés et de constitution frêle traités au chlorure d'oxybutynine à libération immédiate, les valeurs C_{max} et ASC ont été approximativement le double de celles obtenues auprès d'autres patients âgés ou de jeunes adultes volontaires.

Sexe : Il n'existe pas de différences significatives entre les données pharmacocinétiques de l'oxybutynine chez les volontaires sains de sexe masculin ou féminin après l'administration de DITROPAN XL[®].

Race : Les données recueillies sur la pharmacocinétique de l'oxybutynine suggèrent qu'il n'existe pas de différences significatives basées sur la race parmi les volontaires sains après l'administration de DITROPAN XL[®].

Insuffisance hépatique : On ne dispose pas d'expérience de l'utilisation de DITROPAN XL[®] chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : On ne dispose pas d'expérience de l'utilisation de DITROPAN XL[®] chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C à l'abri de toutes formes d'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation des formes posologiques

Les comprimés DITROPAN XL[®] (chlorure d'oxybutynine) à libération prolongée sont ronds et sont disponibles en deux dosages, 5 mg (jaune pâle) et 10 mg (rose), portant les inscriptions respectives suivantes : « 5 XL[®] » ou « 10 XL[®] ».

Composition

Ingrédients inactifs : Chaque comprimé contient : hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, polysorbate 80, propylèneglycol, chlorure de sodium, oxydes de fer synthétiques et dioxyde de titane.

Conditionnement

Le produit est livré en flacons de 100 comprimés.

Composantes et mécanisme du système

DITROPAN XL[®] utilise la pression osmotique pour assurer une libération contrôlée du chlorure d'oxybutynine durant environ 24 heures. Les comprimés ressemblent à des comprimés ordinaires, mais comprennent un noyau bicouche à activité osmotique entouré d'une membrane semi-perméable. La première couche du noyau contient le médicament et les excipients, et l'autre couche, faisant office de pompe, renferme des agents osmotiques. Un orifice percé au laser dans la membrane semi-perméable se trouve du côté du comprimé ayant la couche de médicament. Dans le tractus gastro-intestinal, l'eau contenue dans les sucs digestifs diffuse à travers la membrane pour pénétrer dans le noyau, ce qui entraîne la mise en suspension de la substance active et l'expansion de la couche d'expulsion, entraînant à son tour le refoulement de la suspension à travers l'orifice. La membrane semi-perméable contrôle la vitesse de pénétration de l'eau dans le noyau, ce qui règle le taux de libération du médicament. La vitesse contrôlée de libération de la substance active dans la lumière gastro-intestinale est ainsi indépendante du pH et

de la motilité digestive. Le fonctionnement de DITROPAN XL[®] repose sur l'existence d'un gradient osmotique entre le contenu du noyau bicouche et le contenu liquide du tractus gastro-intestinal. Comme le gradient osmotique demeure constant, la vitesse de libération est à peu près uniforme. Les ingrédients biologiquement inactifs du comprimé demeurent intacts durant le transit dans les voies digestives et sont éliminés dans les selles sous forme de coque insoluble.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

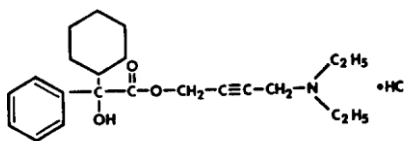
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorure d'oxybutynine

Nom chimique : Acide α -cyclohexyl- α -hydroxy benzèneacétique, chlorhydrate de 4-(diéthylamino)-2-butynyl ester, (\pm)-. chlorhydrate de 4-(diéthylamino)-2-butynyl (\pm)- α -phénylcyclohexylglycolate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$; 393,9

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorure d'oxybutynine est un solide cristallin de couleur blanche, facilement soluble dans l'eau et les acides, mais relativement insoluble en milieu alcalin. Le point de fusion se situe entre 124 et 129 °C.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de DITROPAN XL[®] (chlorure d'oxybutynine) ont été établies au cours de trois essais contrôlés et d'un essai ouvert, effectués auprès de 669 patients adultes (âgés de 18 à 98 ans, l'âge moyen étant de 59 ans) souffrant d'incontinence urinaire par impériosité ou mixte (impériosité et effort). L'étude numéro 1 était un essai à doses croissantes imposées et les autres étaient des études avec ajustement des doses, au cours desquelles la dose finale administrée au patient était ajustée pour obtenir le juste équilibre entre l'amélioration de l'incontinence et la tolérance du produit (tableau 2.1).

Tableau 2.1 : Études cliniques – Efficacité de DITROPAN XL®

N° de l'étude	Traitement (nombre de patients)	Dose, mg/jour	% de réduction des impériosités [†]	% de patients continents à la fin de l'étude (valeur p)
1	DITROPAN XL® (34)	5 → 10 → 15	90	50 (0,003 p/r au placebo) 13 28 (0,06 p/r au témoin actif)
	Placebo (16)	(5 → 10 → 15)	49	
	Oxybutynine à libération immédiate (32)	5 → 10 → 15	77	
2	DITROPAN XL® (53)	5 à 30	84	41 (0,9) 40
	Oxybutynine à libération immédiate (52)	5 à 20	88	
3	DITROPAN XL® (111)	5 à 20	83	42 (0,17) 34
	Oxybutynine à libération immédiate (115)	5 à 20	76	
4	DITROPAN XL® (256)	5 à 30	83	44

† Toutes les réductions diffèrent de manière significative par rapport au départ (p < 0,01)

Étude n° 1

Cet essai multicentrique randomisé en double aveugle à doses croissantes imposées portant sur 82 femmes, a comparé l'efficacité et l'innocuité de DITROPAN XL® et d'un placebo administré par voie orale. DITROPAN XL® s'est avéré, de manière significative, plus efficace que le placebo (p = 0,001) en ce qui concerne la réduction de l'incontinence par impériosité (réduction de 15,9 épisodes à 1,5 épisode par semaine). Les patientes traitées par DITROPAN XL® ont pu constater une réduction de 90 % en moyenne des épisodes d'incontinence par impériosité (de 15,9 épisodes à 1,5 épisode par semaine). Le nombre de patientes complètement continentales s'est avéré, de façon significative, plus important dans le groupe DITROPAN XL® que dans celui du placebo (p = 0,003, 50 % contre 13 % respectivement). La fréquence des mictions, en termes du nombre de mictions par semaine, s'est vue réduite de 23 % en moyenne (de 85,2 à 65,9 mictions par semaine). La moyenne d'utilisation de serviettes a été réduite de 12,2 au départ à 2,2 au point de mesure pour les patients traités par DITROPAN XL® (p < 0,001 par opposition au placebo).

Étude n° 2

Cet essai multicentrique randomisé en double aveugle, contrôlé par témoin actif, avec groupes parallèles portant sur 105 hommes et femmes a comparé l'efficacité et l'innocuité de DITROPAN XL® et de l'oxybutynine à libération immédiate. Les patients traités par DITROPAN XL® ont constaté une réduction moyenne de 84 % des épisodes d'incontinence par impériosité par semaine. La différence en termes de diminution moyenne des épisodes d'incontinence par impériosité entre DITROPAN XL® et le chlorure d'oxybutynine ne s'est pas avérée statistiquement significative (84 % [de 27,3 à 4,8 par semaine] et 88 % [de 21,3 à 3,1 par semaine] respectivement).

Le pourcentage des patients complètement continentales en fin d'essai était comparable pour le groupe DITROPAN XL® et le groupe de l'oxybutynine à libération immédiate (41 % par rapport à 40 % respectivement). Un nombre moins élevé de patients dans le groupe traité par DITROPAN XL® a présenté des manifestations modérées à sévères de bouche sèche par comparaison avec les patients traités à l'oxybutynine à libération immédiate (25 % par rapport à 46 % respectivement).

Étude n° 3

Cet essai multicentrique randomisé en double aveugle avec groupes parallèles portant sur

226 hommes et femmes avait pour objet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de DITROPAN XL[®] et de l'oxybutynine à libération immédiate. Les patients traités par DITROPAN XL[®] ont pu constater une diminution moyenne de 83 % des épisodes d'incontinence par impériosité (de 18,6 à 2,9 par semaine) et les patients traités au chlorure d'oxybutynine, une diminution moyenne de 76 % (de 19,8 à 4,4 par semaine). L'efficacité s'est montrée comparable d'un groupe à l'autre. Le pourcentage des patients complètement continents en fin d'essai était comparable pour le groupe DITROPAN XL[®] et le groupe traité à l'oxybutynine à libération immédiate (42 % par rapport à 34 % respectivement). Un nombre moins élevé de patients dans le groupe traité par DITROPAN XL[®] ont présenté des manifestations modérées à sévères de bouche sèche par comparaison avec les patients traités à l'oxybutynine à libération immédiate (17 % par rapport à 26 % respectivement).

DITROPAN XL[®] a fait preuve d'une efficacité comparable à celle du chlorure d'oxybutynine à libération immédiate dans le cadre de ces trois essais cliniques contrôlés.

Une analyse de survie Kaplan-Meier portant sur deux études comparatives (Études 2 et 3) a mis en évidence que des proportions comparables de patients traités par DITROPAN XL[®] et à l'oxybutynine à libération immédiate sont parvenus à la continence totale à chacune des doses thérapeutiques (p = 0,75).

Les cas de bouche sèche, modérés ou sévères ou de tout niveau de sévérité, parmi les patients traités par DITROPAN XL[®] se sont avérés similaires à ceux relevés parmi les patients traités avec 5 mg de moins de chlorure d'oxybutynine à libération immédiate (Figure 2.1).

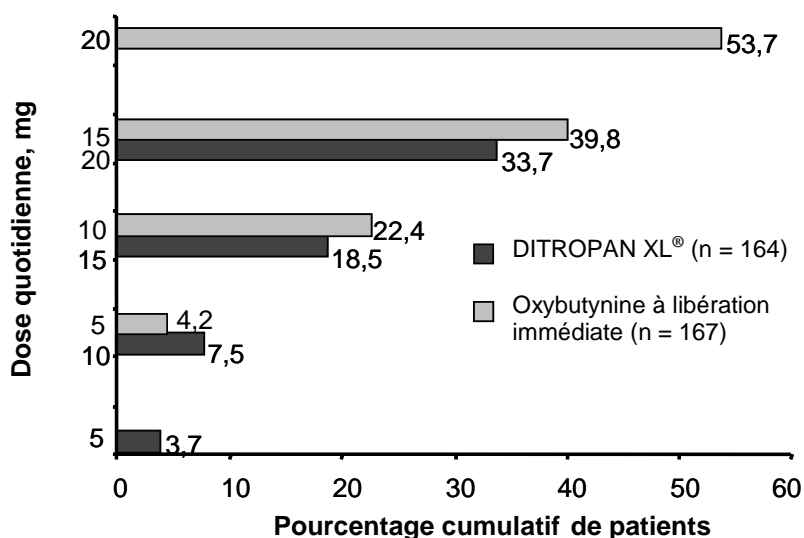


Figure 2.1. Doses auxquelles des proportions comparables de patients sous DITROPAN XL[®] et oxybutynine à libération immédiate ont rapporté une sécheresse buccale modérée ou sévère.

Étude n° 4

Un essai non contrôlé portant sur 256 patients avait pour objet d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de DITROPAN XL[®] (jusqu'à 30 mg/jour) au cours d'un traitement portant sur un maximum de

23 semaines. Les patients traités par DITROPAN XL[®] ont pu constater en moyenne une diminution de 83 % des épisodes d'incontinence par impériosité par semaine. Le nombre moyen des épisodes d'incontinence par impériosité par semaine a été de 18,8 au départ, 3,9 à la première semaine, 2,7 à la quatrième semaine et 2,8 à la conclusion de l'essai. À la fin de l'étude, 44 % des patients étaient complètement continents. La fréquence des mictions, en termes de mictions par semaine, a été de 81 au départ et de 67 mictions à l'aboutissement de l'étude. Le traitement des patients (n = 37) traités à l'oxybutynine à libération immédiate pour incontinence urinaire par impériosité a été converti en un traitement à une dose totale comparable de DITROPAN XL[®], cette dose étant ensuite ajustée en respectant un équilibre entre l'amélioration des symptômes d'incontinence et la tolérance du médicament.

Le pourcentage de patients parvenant à une continence totale a plus que doublé, passant de 16 % au départ avec le médicament précédent à 46 % avec DITROPAN XL[®]. Les patients traités par DITROPAN XL[®] ont toléré des doses plus fortes d'oxybutynine et le pourcentage de patients parvenant à une continence totale a augmenté.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

In vitro

Les études *in vitro* ont montré que les effets anticholinergiques du chlorure d'oxybutynine sont plus faibles que ceux de l'atropine, mais qu'il possède une activité antispasmodique plus puissante. Aucun effet de blocage n'intervient au niveau des jonctions neuromusculaires moteurs ou des ganglions autonomes (pas d'effets antinicotiniques). Une série d'essais *in vitro* a permis de déterminer que le chlorure d'oxybutynine a une action plus efficace que la propanthéline, la méthanthéline et l'atropine en ce qui concerne l'inhibition des contractions induites par le chlorure de baryum au niveau du détroiseur chez le lapin. Toutefois, il s'est avéré moins actif que les autres substances pour ce qui est de l'inhibition des contractions causées par l'histamine et la carbamylcholine.

Les essais *in vitro* utilisant des préparations de canal déférent de lapin et d'oreillettes, de vessie et de muscles iléaux longitudinaux de cobaye suggèrent que l'activité antimuscarinique réside principalement dans l'isomère R. Les essais *in vitro* effectués sur des préparations de détroiseur humain montrent que la déséthoxybutynine, un métabolite, a une activité pharmacologique similaire à celle de l'oxybutynine.

In vivo

Le chlorure d'oxybutynine s'est montré plus efficace que l'atropine dans le soulagement de spasmes induits par la morphine chez le chien sous anesthésie. L'atropine a eu un effet partiel, probablement dû à la composante musculotropique de son action, tandis que la méthscopolamine, un composé neurotropique, s'est avérée inefficace. Contre des spasmes induits par la néostigmine, le chlorure d'oxybutynine n'a présenté que 15 % environ de la capacité de l'atropine. Ces résultats suggèrent que l'activité antispasmodique principale du chlorure d'oxybutynine est musculotropique plutôt que neurotropique.

Dans les études animales, l'action de l'oxybutynine sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire s'est avérée similaire, mais plus faible que celle de l'atropine.

Le chlorure d'oxybutynine s'est montré moins enclin que l'atropine à provoquer la mydriase chez la souris et à inhiber la réponse salivaire chez le chien.

Lors des tests de l'activité analgésique, le chlorure d'oxybutynine s'est avéré posséder 35 % de la capacité de la codéine pour le test du sectionnement de la queue chez la souris et approximativement équivalent à l'acide acétylsalicylique pour le test à l'acide acétique. Il s'est avéré approximativement deux fois aussi puissant que la lidocaïne pour la production d'une anesthésie locale de la cornée chez le lapin.

Le chlorure d'oxybutynine s'est montré moins puissant que l'atropine mais d'une puissance similaire à celle de la methscopolamine pour la production de l'effet anticholinergique caractéristique sur le système nerveux central chez le chien. L'action du chlorure d'oxybutynine sur le plan cardiovasculaire chez le chien sous anesthésie s'est également montrée relativement faible.

Les résultats suivants ont été obtenus en utilisant le chlorure d'oxybutynine à des doses au moins sept fois supérieures au dosage thérapeutique maximum recommandé au cours de plusieurs tests d'interactions médicamenteuses. Les effets de Dicumarol ont été potentialisés; le temps de sommeil sous hexobarbital n'a pas été influencé de manière significative; le temps de paralysie sous zoxazolamine n'a pas été influencé de manière significative; il n'y a eu aucun effet sur l'hydroxylation entraînée par l'aniline ou l'hexobarbital; il est possible que l'O-déméthylation de la codéine et la nitroréduction de la codéine aient été inhibées; la nitroréduction de l'acide p-aminobenzoïque a été stimulée; enfin le métabolisme de l'oxyphénylbutazone n'a pas été influencé.

Des essais *in vivo* effectués chez le cobaye pour l'étude des contractions de la vessie induites par le volume et mesurées par cystoméetrogramme appuient les preuves, apportées *in vitro*, indiquant que l'activité antimuscarinique réside dans l'isomère R.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Un résumé des essais réalisés avec le chlorure d'oxybutynine portant sur la toxicité aiguë est présenté au tableau 2.2.

Tableau 2.2 : Essais de toxicité réalisés avec le chlorure d'oxybutynine à dose unique

Espèce	Voie	DL50 (LC à 95 %) [†]	Pente (LC à 95 %) [†]
Souris	PO	1 550 mg/kg (1 372-1 751)	1,69 (1,48-1,93)
Souris	IP	260 mg/kg (186-346)	2,2 (1,6-3,1)
Souris	IV	40 mg/kg (36-45)	1,25 (1,1-1,4)
Rat	PO	1 600 mg/kg (1 176-2 176)	1,94 (1,39-2,72)
Rat	IP	430 mg/kg (371-499)	1,32 (1,2-1,4)
Rat nouveau-né	PO	560 mg/kg (528-594)	1,07 (0,82-1,39)
Dose létale minimum approximative			
Chien	IV	> 25 mais < 50 mg/kg	
Chien	PO	> 750 mais < 1 000 mg/kg	

[†] Limites de confiance à 95 %

Les signes et symptômes de toxicité chez la souris et le rat ont été les suivants : exophtalmie, stimulation du système nerveux central, ataxie et convulsions. Chez le rat recevant le traitement *per os*, la tension intraoculaire a été augmentée chez certains animaux à chaque niveau du dosage. Les individus femelles s'avéraient plus sensibles à la toxicité et à la mortalité que les mâles. Chez le rat nouveau-né, une respiration laborieuse et une baisse d'activité ont été les seuls symptômes de toxicité, la plupart des décès se produisant au deuxième jour. Chez le chien, on a constaté les effets fréquents suivants : mydriase, hyperpnée, ataxie, vomissements, faiblesse musculaire des membres postérieurs et convulsions.

Toxicité subaiguë et chronique

Au cours d'une étude de trois mois, 0, 50, 100 et 150 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine ont été administrés oralement à des groupes de 20 rats. Au dosage le plus élevé, la mortalité était de 50 % approximativement, alors qu'aux doses plus faibles, elle ne s'écartait pas du groupe de contrôle de manière significative. Parmi les autres effets relevés aux doses élevées ont figuré l'ataxie, la dépression, l'hypersensibilité à la stimulation et l'horripilation.

Au cours d'une étude chez le rat d'une durée de six mois, des doses se situant entre 20 et 200 mg/kg/jour ont été administrées *per os* six jours par semaine. À la dose la plus faible, aucun effet toxique significatif n'a été observé, alors que les rats recevant 63 à 200 mg/kg/jour ont montré des signes d'effets pharmacologiques aigus et continus, accompagnés d'une diminution de la consommation de nourriture avec suppression du gain pondéral et de changements pathologiques liés dans une certaine mesure à la dose reçue, consistant principalement en des cellules hépatiques irrégulières et gonflées, ainsi qu'en une dégénérescence des tubules rénaux.

Au cours d'une étude d'administration orale chez le rat pendant une durée de deux ans, des doses de 0, 20, 80 et 160 mg/kg/jour ont été administrées à 50 animaux de chaque sexe par groupe. Aucun animal n'a survécu à la dose la plus élevée au-delà de 90 semaines, et seuls quelques animaux ont survécu aux doses intermédiaires. Une réduction de poids liée à la dose a été

constatée à tous les niveaux de dosage. Une mydriase légère a été notée chez quelques rats à la dose de 20 mg/kg/jour et mydriase, tension, hyperactivité et salivation excessive se sont produites chez les groupes recevant des doses plus élevées. Les valeurs sériques de phosphatase alcaline chez la plupart des rats du groupe recevant des doses élevées ont été légèrement plus élevées que celles des animaux du groupe témoin à la plupart des intervalles d'analyse. Un examen microscopique des urines montrait une augmentation du nombre des globules sanguins rouges et blancs chez les rats mâles recevant des doses moyennes et du nombre des globules rouges chez les rats mâles recevant des doses élevées à la conclusion de l'étude. Aucun autre changement attribué au médicament n'a été observé lors des examens hématologiques, ophtalmologiques, ou au point de vue du poids des organes, de la pathologie clinique ou de l'histopathologie. L'incidence des tumeurs a été similaire dans le groupe de contrôle et le groupe soumis à l'expérimentation.

Une étude chez le chien, d'une durée de six mois, n'a montré aucun effet toxique suite à l'administration de 3 et 6 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine six jours par semaine, alors que des doses plus élevées ont entraîné anorexie, tremblements et nervosité au cours des premières semaines. Ces signes de toxicité ont diminué au cours du reste de l'étude et aucune autre anomalie n'a été constatée.

Des groupes de quatre chiens beagle mâles et quatre chiens beagle femelles ont reçu des doses orales de 0, 4, 8 et 16 mg/kg/jour pendant un an. Les chiens du groupe recevant 16 mg/kg/jour ont été initiés à une dose de 4 mg/kg deux fois par jour, et cette dose a été graduellement portée, en l'espace de huit semaines, à 8 mg/kg deux fois par jour. Aucune mortalité n'a été constatée. Tous les chiens traités ont présenté des muqueuses buccales sèches, ainsi qu'une mydriase. Certains animaux, aux doses de 8 et 16 mg/kg/jour avaient le nez sec et, à la dose la plus élevée, ont occasionnellement montré une activité intensifiée, des sécrétions oculaires ou nasales purulentes, une émaciation et/ou une déshydratation. Une baisse de poids corporelle liée à la dose a également été observée à toutes les doses administrées, bien que la consommation en nourriture n'ait pas varié de manière significative par rapport au groupe témoin.

Des érythrocytes normochromiques légèrement microcytaires ont également été observés chez quelques-uns des chiens après un mois de traitement seulement. De légères baisses du taux d'érythrocytes, de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été constatées pour le groupe de 16 mg/kg/jour à tous les intervalles d'analyse. Aucun autre changement attribuable au médicament n'a été constaté lors des examens hématologiques, biochimiques ou au cours des analyses d'urine, des examens ophtalmoscopiques et des électrocardiogrammes, et en pathologie clinique ou sous microscope, aucune lésion ni aucune variation significative du poids des organes n'a été observée auprès des chiens traités.

Une étude de toxicité par voie orale d'une durée de 30 jours a permis d'étudier le tractus gastro-intestinal et les effets systémiques sur un groupe de chiens beagle ayant reçu des doses quotidiennes d'oxybutynine par le système OROS[®] pendant 30 jours. Deux doses d'oxybutynine à technologie OROS[®] ont été étudiées : 40 et 45 mg/j, ~ 3,6 et 4,1 mg/kg/j). Des comprimés DITROPAN[®] (40 mg/j, ~ 3,6 mg/kg/j) ont servi de produit de comparaison. Aucune irritation du tractus gastro-intestinal liée au traitement n'a été constatée et aucun autre signe significatif de

toxicité systémique n'a été constaté à des doses approximativement 10 fois supérieures au maximum de 30 mg/j (~ 0,43 mg/kg/j) proposé pour l'être humain.

Études de reproduction

Des doses orales de 0, 20 et 160 mg/kg/jour ont été administrées à des groupes de 20 rats femelles, entre le 6^e et le 16^e jour de gestation. Ces rates ont été sacrifiées au 20^e jour, et les fœtus ont été examinés. Une rate appartenant au groupe ayant reçu 20 mg/kg/jour est morte au cours de la période gestationnelle. Une légère mydriase a été notée au dosage moins élevé et une mydriase légère à marquée ainsi qu'une tension occasionnelle ont été notées au dosage élevé. Aucun effet attribuable au médicament n'a été noté sur les paramètres fœtaux à l'un ou l'autre des deux niveaux.

Le potentiel tératogène du chlorure d'oxybutynine a également été étudié chez la souris, le hamster et le lapin à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour. Aucune anomalie n'a été notée.

Les études de reproduction avec le chlorure d'oxybutynine chez la souris, le rat, le hamster et le lapin n'ont montré aucune preuve concluante d'altération de la fertilité.

Carcinogénèse et mutagenèse

Une étude d'une durée de 24 mois portant sur l'administration de chlorure d'oxybutynine chez le rat à des doses de 20, 80 et 160 mg/kg/jour n'a montré aucun signe de carcinogénicité. Ces doses constituent environ 6, 25 et 50 fois l'exposition maximale chez l'être humain, basée sur la surface corporelle.

Le chlorure d'oxybutynine n'a causé aucune augmentation de l'activité mutagène lors de tests avec *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Salmonella typhimurium*.

RÉFÉRENCES

1. Autret E., Jonville A.P., Dutertre J.P. *et al.* Plasma Levels of Oxybutynine Chloride in Children. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46 :83-85.
2. Diokno A.C. et Lapedes J. Oxybutynin : A new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* 1972; 108 :307-309.
3. Douchamps J., Derenne F., Stockis A. *et al.* The Pharmacokinetics of Oxybutynin in Man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35 :515-520.
4. Fredericks C.M., Anderson G.F. et Kreulen D.J. Study of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (Ditropan) on rabbit detrusor. *Invest Urol* 1975; 12 :317-319.
5. Hughes K.M., Lang J.C.T., Lazare R. *et al.* Measurement of Oxybutynin and its N-desethyl Metabolite in Plasma, and its Application to Pharmacokinetic Studies in Young, Elderly and Frail Elderly Volunteers. *Xenobiotica* 1992; 22(7) :859-869.
6. Kachur J.F., Peterson J.S., Carter J.P. *et al.* R and S Enantiomers of Oxybutynin : Pharmacological Effects in Guinea Pig Bladder and Intestine. *JPET* 1988; 247(3) :867-872.
7. Lish P.M., La Budde J.A., Peters E.L. *et al.* Oxybutynin a musculotropic antispasmodic drug with moderate anticholinergic action. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965; 156 :467-488.
8. Lukkari E., Juhakoski A., Aranko K. et Neuvonen P.J. Itraconazole Moderately Increases Serum Concentrations of Oxybutynin But Does Not Affect Those of the Active Metabolite. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52 :403-406.
9. Noronha-Blob L. et Kachur J.F. Enantiomers of Oxybutynin : In Vitro Pharmacological Characterization at M₁, M₂ and M₃ Muscarinic Receptors and in Vivo Effects on Urinary Bladder Contraction, Mydriasis and Salivary Secretion in Guinea Pigs. *JPET* 1991; 256(2) :562-567.
10. Omar S.J., Robinson D., Davies H.D. *et al.* Fluoxetine and Visual Hallucinations in Dementia. *Biol Psychiatry* 1995; 38 :556-558.
11. Robinson T.G. et Castleden C.M. *Drugs in Focus* : 11. Oxybutynin Hydrochloride. *Prescriber's Journal* 1994; 34(1) :27-30.
12. Vinson R.K. et Diokno A.C. Uninhibited neurogenic bladder in adults. *Urology* 1976; 7 :376.
13. Waldeck K., Larsson B. et Andersson K-E. Comparison of Oxybutynin and Its Active Metabolite, N-Desethyl-Oxybutynin, in the Human Detrusor and Parotid Gland. *Journal of*

Urology 1997; 157 :1093-1097.

14. Yaich M., Popon M. et Aigrain E.J. The Metabolism of Oxybutynin is Dependent on CYP3A and Not On CYP2D6. JCPT 1995; 67.
15. Yarker Y.E., Goa K.L. et Fitton A. Oxybutynin : A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Its Therapeutic Use in Detrusor Instability. Drugs and Aging 1995; 6(3) :243-262.
16. Gulsun M., Pinar M., Sabanci U. Psychotic disorder induced by oxybutynin : Presentation of two cases. Clin Drug Invest 2006;26(10):603-606. EDMS-PSDB-7145124.
17. Abrams P., Karl-Erik A., Buccafusco J.J., *et al.* Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. Br J Pharmacol 2006;148:565-578. EDMS-PSDB-7140274.
18. Scheife R., Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. Clin Ther 2005;27(2):144-153. EDMS-PSDB-7140300.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rDITROPAN XL[®]*
chlorure d'oxybutynine
Comprimés 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 DITROPAN XL[®] 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 DITROPAN XL[®]. 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 :

DITROPAN XL[®] est indiqué pour le soulagement des symptômes de vessie hyperactive, y compris les envies fréquentes et urgentes d'uriner avec ou sans pertes d'urine.

Les effets de ce médicament :

DITROPAN XL[®] décontracte les muscles lisses de la vessie, ce qui entraîne une réduction de l'urgence et de la fréquence urinaires et des épisodes de pertes d'urine.

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

Vous **ne devez pas** prendre DITROPAN XL[®] si :

- vous avez de la difficulté à uriner ou présentez un trouble gastro-intestinal pouvant entraver le passage ou la digestion des aliments;
- vous présentez un glaucome à angle fermé non maîtrisé (pression élevée et douleur dans l'œil);
- vous êtes allergique à l'oxybutynine ou à d'autres composants de DITROPAN XL[®] (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

L'ingrédient médicinal est :

le chlorure d'oxybutynine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

hydroxytoluène butylé, acétate de cellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, oxyde de polyéthylène, polysorbate 80, propylène glycol, chlorure de sodium, oxydes de fer synthétiques et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

comprimés à libération prolongée à 5 et 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DITROPAN XL[®] si :

- vous avez un trouble gastro-intestinal pouvant entraver le passage ou la digestion des aliments;
- vous présentez un glaucome (pression élevée et douleur dans les yeux);
- vous présentez un reflux gastro-œsophagien ou vous prenez actuellement des médicaments (tels les bisphosphonates prescrits pour prévenir l'amincissement des os et les fractures dus à l'ostéoporose) qui pourraient empirer l'œsophagite (inflammation du tube reliant la bouche et l'estomac);
- vous avez une colite ulcéreuse (maladie intestinale inflammatoire);
- vous êtes atteint de myasthénie grave (une maladie d'affaiblissement musculaire);
- vous avez un problème cardiaque;
- vous avez un trouble des reins ou du foie;
- vous prenez certains médicaments pour traiter une démence (comme la maladie d'Alzheimer);
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous êtes enceinte ou pensez devenir enceinte;
- vous allaitez.

L'emploi de DITROPAN XL[®] n'a pas été établi chez les patients de moins de 18 ans.

DITROPAN XL[®] est recouvert d'une enveloppe non absorbable, conçue pour libérer le médicament progressivement. Il est normal que cette enveloppe, qui ressemble à un comprimé, passe dans l'estomac et les intestins, et apparaisse dans les selles.

Par temps chaud, DITROPAN XL[®] peut provoquer un coup de chaleur (accompagné de fièvre et de symptômes graves causés par la diminution de la transpiration).

DITROPAN XL[®] pouvant induire de la somnolence ou une vision trouble, vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines avant de connaître les effets qu'a ce médicament sur vous.

L'alcool peut accentuer la somnolence provoquée par DITROPAN XL[®].

DITROPAN XL[®] peut entraîner des effets sur le système nerveux central (SNC) (symptômes provoquant une altération de la pensée ou des émotions), tels qu'anxiété, nervosité, difficulté à se souvenir des choses, voir ou entendre des choses qui en réalité n'existent pas et difficulté à penser clairement ou à prendre des décisions. Si vous éprouvez des effets sur le SNC, veuillez contacter votre médecin immédiatement.

DITROPAN XL[®] peut provoquer des réactions allergiques graves, comme de l'enflure au niveau du visage, des lèvres, de la langue et des voies respiratoires supérieures, pouvant mettre la vie de la personne en danger.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez toujours votre médecin de tous les médicaments que vous prenez. Il/elle décidera s'il vous convient de prendre DITROPAN XL[®] avec d'autres médicaments. Si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-après avec DITROPAN XL[®], il pourrait y avoir un effet sur leur action ou sur la probabilité d'effets secondaires :

- médicaments qui pourraient entraîner des effets secondaires graves en cas de petites variations de la posologie (telles que la digoxine pour les problèmes cardiaques)
- d'autres agents anticholinergiques, employés pour traiter diverses affections médicales (par exemple, l'atropine pour le glaucome ou l'hyoscine pour les nausées), ou des médicaments ayant des effets indésirables semblables (tels que bouche sèche, constipation, somnolence et vision trouble)
- certains antibiotiques (tels que l'érythromycine et la clarithromycine)
- certains médicaments prescrits pour le traitement des infections fongiques (tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le miconazole sous forme orale).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les comprimés DITROPAN XL[®] doivent être avalés entiers avec de l'eau ou d'un liquide; **on ne doit ni mâcher ni diviser ni piler les comprimés.**

DITROPAN XL[®] peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

La dose de départ habituelle de DITROPAN XL[®] est de 5 à 10 mg une fois par jour pris à une heure régulière tous les jours. La dose quotidienne maximale est de 30 mg. Votre dose peut être ajustée, selon les recommandations de votre médecin.

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.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Cependant, si l'heure de votre prochaine dose est proche, ne prenez pas la dose oubliée. Dans ce cas, prenez la dose suivante comme prévu. N'essayez pas de compenser la dose omise en doublant la dose suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, DITROPAN XL[®] peut provoquer des effets secondaires, mais ce ne sont pas toutes les personnes qui les éprouveront. Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Effets secondaires très courants (susceptibles de survenir chez plus de 1 personne sur 10) :

- Sécheresse de la bouche

Effets secondaires courants (surviennent chez moins de 1 personne sur 10) :

- Douleur à la miction, délai au début de la miction
- Infection des voies urinaires
- Congestion nasale (rhinite)
- Douleur au dos, douleur articulaire
- Enflure des pieds et des mains (rétention d'eau)
- Constipation, diarrhée, indigestion, nausées, vomissements, douleur d'estomac, flatulences, brûlures d'estomac
- Troubles du sommeil, somnolence, fatigue
- Toux, douleur ou sécheresse de la gorge, sécheresse nasale
- Altération du goût
- Sécheresse oculaire, vision trouble
- Sécheresse de la peau, démangeaisons
- Étourdissements
- Maux de tête
- Douleur thoracique
- Hausse de la tension artérielle
- Confusion, dépression, nervosité

Effets indésirables peu courants (surviennent chez moins de 1 personne sur 100) :

- Gêne abdominale, selles fréquentes
- Enrouement, irritation de la gorge
- Bouffées congestives, bouffées de chaleur
- Gêne au niveau de la poitrine, sécheresse des muqueuses
- Incapacité à vider la vessie complètement (résidu vésical)

Les effets secondaires suivants ont été signalés à l'emploi de DITROPAN XL[®] :

- Effets sur le système nerveux central (SNC), les symptômes comprennent anxiété, agitation, troubles de la mémoire
- Difficulté à obtenir et à maintenir une érection
- Éruptions cutanées, œdème de Quincke, urticaire
- Chutes

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Communiquer avec votre médecin ou pharmacien		Cesser de prendre le médicament et téléphoner à votre médecin ou pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Voir ou entendre des choses qui en réalité n'existent pas.			✓
	Agitation, comportement irrationnel et pensée anormale.			✓
Rares	Crises convulsives			✓
Très rares	Rythme cardiaque accéléré ou irrégulier		✓	
	Réactions allergiques incluant urticaire ou enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer			✓
	Glaucome			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DITROPAN XL[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 °C à l'abri de toutes formes d'humidité.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : octobre 2011