

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**MYLAN-OXYBUTYNIN**

(Comprimés de chlorure d'oxybutynine, USP)

5 mg

Anticholinergique - Antispasmodique

MYLAN PHARMACEUTICALS ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 2 septembre 2009

N° de contrôle : 132253

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-OXYBUTYNIN

(Comprimés de chlorure d'oxybutynine, USP)

5 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anticholinergique/Antispasmodique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Pharmacologie :

Le chlorure d'oxybutynine est une amine tertiaire synthétique qui exerce une action spasmolytique directe (semblable à la papavérine) et une action antimuscarinique (semblable à l'atropine) sur un muscle lisse. L'oxybutynine ne semble pas exhiber d'effets antinicotiniques (c.-à-d., bloquer les effets acétylcholine aux plaques motrices et aux ganglions nerveux autonomes).

L'effet spasmolytique du médicament a été démontré sur le détrusor de la vessie, l'intestin grêle et le colon de divers animaux. Contrairement à la papavérine, cependant, l'oxybutynine semble avoir peu ou pas d'effet sur le muscle lisse des vaisseaux sanguins.

Des études cystométriques auprès de patients avec vessies neurogènes non inhibées et vessies neurogènes réflexes indiquent que le chlorure d'oxybutynine augmente la capacité urinaire, diminue la fréquence de contractions non inhibées du détrusor et retarde le désir initial d'évacuer. Ces effets étaient plus évidents chez les patients avec vessies neurogènes non inhibées que chez ceux avec les vessies neurogènes réflexes.

Lors d'études sur les animaux, le médicament a démontré qu'il exerce une activité antihistaminique modérée, quelque activité anesthésique locale, une légère activité analgésique et une très faible activité mydriatique et antisialagogue.

Pharmacocinétique :

Absorption :

Selon les études sur les animaux, le chlorure d'oxybutynine semble être rapidement et bien absorbé à partir de la voie gastro-intestinale après l'administration orale. Chez les rats, des études utilisant le médicament radiomarqué ont indiqué que les pics plasmatiques de radioactivité survenaient environ 2 heures après l'administration orale du médicament et la radioactivité n'était plus détectable dans le plasma 72 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques nécessaires pour déclencher les effets antispasmodiques du chlorure d'oxybutynine sont inconnues.

Le délai d'action de l'oxybutynine est de 30-60 minutes, et l'effet maximal survient dans les 3-6 heures après l'administration. L'action antispasmodique peut durer de 6-10 heures.

Distribution :

Aucune donnée n'est disponible concernant la distribution de l'oxybutynine dans les tissus et fluides corporels humains. Suite à l'administration orale chez les rats, l'oxybutynine a été détectée dans le cerveau, les poumons, les reins et le foie.

Élimination :

Des études sur des animaux auxquels on a administré des doses d'oxybutynine radiomarquée indiquent que le médicament subit quelque circulation entérohépatique et est excrété dans l'urine et les fèces. On a suggéré que le chlorure d'oxybutynine est métabolisé par le foie et excrété principalement par l'urine.

Une étude de biodisponibilité comparative utilisant le produit MYLAN-OXYBUTYNIN de Mylan et le produit Ditropan de Norwich Eaton a produit des données d'équivalence. Un résumé de ces données est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

MYLAN-OXYBUTYNIN
(5 mg)
À partir de données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)

PARAMÈTRE	MYLAN- OXYBUTYNIN Mylan Pharmaceuticals ULC	DITROPAN Norwich Eaton	RAPPORT DES MOYENNES
ASC _T (ng.hr/mL)	18,92 16,75 (52 %)	19,04 17,45 (43 %)	99
ASCI (ng.hr/mL)	20,92 18,95 (46 %)	21,19 19,72 (39 %)	99
C _{max} (ng/mL)	12,10 9,75 (68 %)	11,79 10,26 (57 %)	103
T _{max} (h)	0,66 (34,43 %)	0,77 (69,99 %)	
T _{1/2} (h)	1,6 (35,9 %)	1,6 (19,7 %)	

Les paramètres de T_{max} et T_{1/2} sont exprimés en tant que moyenne arithmétique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE:

MYLAN-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) est utilisé en tant qu'antispasmodique chez les patients avec vessie neurogène non inhibée ou réflexe pour le soulagement des symptômes associés avec l'évacuation, tels que l'urgence, l'incontinence impérieuse, la fréquence, la

nycturie et l'incontinence. Le diagnostic de vessie neurogène devrait être confirmé par cystométrie et d'autres procédures diagnostiques appropriées avant d'amorcer un traitement par l'oxybutynine. En outre, la réponse du patient au traitement devrait périodiquement être évaluée par cystométrie. Un traitement antibactérien approprié devrait être administré dès qu'une infection des voies urinaires se manifeste.

L'oxybutynine a été utilisée chez les enfants pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire.

MISES EN GARDE :

Effets indésirables

Les effets indésirables du chlorure d'oxybutynine sont typiques des effets produits par les antimuscariniques et sont, à l'occasion, suffisamment sévères pour nécessiter l'arrêt du médicament. Les effets indésirables de l'oxybutynine peuvent inclure : sécheresse de la bouche, réduction de la sudation, hésitation et/ou rétention urinaire, bouffées de chaleur, fièvre, tachycardie, palpitation, vasodilatation, amblyopie, vision brouillée passagère, mydriase, cycloplégie, larmoiement réduit, ou tension oculaire accrue.

Parmi les autres effets indésirables pouvant survenir, on retrouve : somnolence, faiblesse, étourdissements, asthénie, hallucinations, agitation, insomnie, nausée, vomissements, motilité gastro-intestinale réduite, constipation, sensation de gonflement, impuissance, ou suppression de la lactation. Des réactions allergiques sévères, y compris l'éruption cutanée, l'urticaire, et d'autres réactions dermatologiques se sont manifestées avec d'autres antimuscariniques et

pourraient, vraisemblablement, survenir chez les individus susceptibles à la suite de l'administration de l'oxybutynine. Les antimuscariniques peuvent aussi provoquer des signes de stimulation du SNC lorsqu'administré à fortes doses.

PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS:

On doit prévenir les patients du fait que le chlorure d'oxybutynine peut altérer leur capacité à effectuer des tâches ou activités exigeant de la vigilance mentale ou de la coordination physique (p.ex. opérer de la machinerie, conduire un véhicule motorisé). L'alcool et d'autres sédatifs peuvent accentuer la somnolence causée par l'oxybutynine. L'administration de l'oxybutynine lors de températures plus élevées peut causer un épuisement dû à la chaleur (c.-à-d., fièvre et coup de chaleur, en raison de la suppression de sudation). Puisque la diarrhée peut être un symptôme d'occlusion intestinale partielle, surtout chez les patients avec iléostomies ou colostomies, la possibilité d'occlusion intestinale devrait être exclue avant d'administrer du chlorure d'oxybutynine à des patients souffrant de diarrhée.

L'oxybutynine devrait être administrée avec prudence chez les patients gériatriques et chez les patients qui souffrent de neuropathie autonome ou de maladie hépatique ou rénale. On devrait envisager la possibilité que l'oxybutynine puisse aggraver les symptômes des affections suivantes : hyperthyroïdie, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, arythmie cardiaque, tachycardie, hypertension, ou hypertrophie prostatique.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'oxybutynine à des patients souffrant d'œsophagite par reflux, car les antimuscariniques peuvent aggraver cette affection. On devrait considérer la possibilité que de fortes doses d'oxybutynine puissent précipiter un iléus adynamique ou une colectasie chez les patients souffrant de rectocolite hémorragique.

L'oxybutynine est contre-indiquée chez les patients souffrant de tension intraoculaire élevée associée au glaucome à angle fermée. Le médicament est également contre-indiqué chez les patients souffrant de : myasthénie gravis, obstruction partielle ou complète de la voie gastro-intestinale, iléus adynamique, colectasie, colite grave, ou colite ulcéreuse en présence d'une colectasie toxique. Le médicament est également contre-indiqué chez les patients gériatriques ou débilisés souffrant d'atonie intestinale, les patients souffrant d'uropathie obstructive ou les patients hémorragiques dont l'état cardiovasculaire est instable.

Le chlorure d'oxybutynine est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au médicament ou à tout ingrédient dans la préparation.

PRÉCAUTIONS PÉDIATRIQUES :

Des études appropriées et suffisantes portant sur l'administration de chlorure d'oxybutynine chez les enfants n'ont pas été menées, par conséquent, on ne doit pas administrer le médicament aux enfants de moins de 5 ans, sauf sur décision d'un médecin.

PRÉCAUTIONS GÉRIATRIQUES :

Les patients gériatriques peuvent être plus sensibles aux effets anticholinergiques de l'oxybutynine. L'oxybutynine peut également exacerber des pathologies sous-jacentes chez ces patients.

GROSSESSE ET FERTILITÉ :

Selon des études de reproduction sur des hamsters, des souris, des lapins et des rats, l'utilisation de l'oxybutynine ne s'est pas avérée nocive pour le fœtus et n'a pas altéré la fertilité. L'innocuité de l'oxybutynine pendant la grossesse n'a pas été établie et le médicament devrait être administré aux femmes enceintes ou aux femmes en âge de procréer uniquement si les avantages escomptés pour la patiente ne l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Puisqu'on n'a pas déterminé si le chlorure d'oxybutynine passe dans le lait humain, le médicament devrait être utilisé avec prudence chez les femmes qui allaitent.

PRÉCAUTIONS DENTAIRES :

L'utilisation prolongée de l'oxybutynine peut diminuer ou inhiber l'écoulement salivaire, contribuant ainsi au développement de caries dentaires, de parodontopathie, de candidose orale et d'inconfort.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'association de l'oxybutynine avec des anticholinergiques ou des médicaments exerçant une activité anticholinergique peut intensifier les effets anticholinergiques de l'oxybutynine. L'utilisation concomitante de médicaments produisant une dépression du système nerveux central peut accroître l'effet sédatif de l'un ou l'autre de ces médicaments ou de l'oxybutynine.

SURDOSAGE :

Symptômes et traitement

Le surdosage par le chlorure d'oxybutynine produit des troubles du SNC, tels que l'agitation, les tremblements, l'irritabilité, les crises convulsives, le délire, les hallucinations, l'excitation ou le comportement psychotique et des symptômes cardiovasculaires, y compris bouffées congestives, tachycardie, hypertension, hypotension, ou insuffisance circulatoire. Fièvre, nausée et vomissements peuvent également survenir. Une surdose grave peut causer une paralysie, une insuffisance respiratoire et un coma.

Traitement:

Le traitement d'une surdose par le chlorure d'oxybutynine consiste généralement en un traitement de soutien visant à soulager les symptômes. Suite à une ingestion aiguë du médicament, l'estomac doit être vidé soit par lavage gastrique (si les signes et symptômes de toxicité aiguë ne sont pas trop sévères) ou en provoquant des vomissements. Les vomissements sont contre-indiqués chez les patients qui sont pré-comateux, aux prises avec des convulsions ou dans un état psychotique. Le charbon activé peut être administré, lui aussi, en tant que cathartique. L'administration par voie intraveineuse de 0,5-2,0 mg de salicylate de

physostigmine peut servir à contrecarrer les troubles du SNC. La dose de physostigmine peut être répétée au besoin jusqu'à une posologie totale maximale de 5 mg. On peut traiter la fièvre avec une vessie de glace (ice pack) ou autres compresses froides et en épongeant avec de l'alcool. Chez les patients aux prises avec une intoxication grave, l'administration par voie intraveineuse, de doses ajustées avec soin, d'une solution à 2 % de sodium de thiopental ou une perfusion rectale de 100-200 mL d'une solution de 2 % d'hydrate de chloral pourraient s'avérer nécessaires pour combattre l'excitation extrême.

La respiration doit être maintenue; la respiration artificielle pourrait s'avérer nécessaire si une paralysie des muscles respiratoires survient.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:

Administration :

MYLAN-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) est administré par voie orale. On peut le prendre sur un estomac vide avec de l'eau; cependant, si une irritation gastrique survient, il peut être pris avec des aliments ou du lait. À l'instar des autres antimuscariniques, MYLAN-OXYBUTYNIN devrait probablement être interrompu périodiquement afin de déterminer si le patient peut se passer du médicament afin de minimiser toute tendance pour le patient de développer une résistance au médicament.

Posologie :

Pour le soulagement de symptômes associés à l'évacuation urinaire chez les patients avec vessie neurogène non inhibée ou neurogène réflexe, la posologie habituelle de MYLAN-OXYBUTYNIN pour les adultes et les adolescents est de 5 mg, 2 ou 3 fois par jour, et la dose maximale est de 5 mg 4 fois par jour. La posologie habituelle chez les enfants âgés de plus de 5 ans est de 5 mg deux fois par jour et la dose maximale est de 5 mg 3 fois par jour, pour ne pas dépasser 15 mg par jour. La posologie pour les enfants de moins de 5 ans n'a pas été établie. La posologie gériatrique (pour les personnes âgées) est la même que la posologie décrite pour les adultes et les adolescents. Cependant, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets de la posologie habituelle pour adultes.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES :

Mutagenèse et cancérogénicité

Le chlorure d'oxybutynine ne s'est pas révélé mutagène lorsque les tests mutagènes suivants ont été effectués : *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, *Saccharomyces cerevisiae*, et *Salmonella typhimurium*. On n'a mis en évidence aucun signe de cancérogénicité lorsqu'on a administré le médicament à des rats pendant 24 mois à des doses équivalentes à environ 400 fois la posologie humaine habituelle.

Grossesse et fertilité

Lors d'études de reproduction chez les hamsters, les souris, les lapins, et les rats, l'administration d'oxybutynine ne s'est pas avérée nocive pour le fœtus et n'a pas altéré la fertilité. Le potentiel tératogène du chlorure d'oxybutynine a aussi été étudié chez les souris, les hamsters et les lapins à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour. Aucune anomalie n'a été observée.

L'innocuité de l'administration du chlorure d'oxybutynine pendant la grossesse n'a pas été établie. On n'a pas déterminé si le chlorure d'oxybutynine passe dans le lait maternel humain.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Lors d'études cliniques limitées, l'oxybutynine s'est avérée plus efficace que le placebo pour soulager les symptômes urinaires associés à la vessie neurogène; cependant, le médicament n'était pas supérieur à un antimuscarinique standard comme le bromure de propanthéline.

Dans une étude non contrôlée, on a rapporté que l'oxybutynine soulageait l'inconfort léger à modéré des voies urinaires des suites d'une prostatectomie, d'un traitement de radiation ou d'une infection. L'oxybutynine a été administrée aux enfants pour le traitement de l'énurésie nocturne primaire. Dans une étude auprès d'enfants avec des antécédents d'énurésie nocturne, mais pas le jour, et des vessies normales, il n'y a eu aucune différence significative de la fréquence d'énurésie nocturne, que les enfants reçoivent de l'oxybutynine ou un placebo.

L'oxybutynine a été utilisée comme antispasmodique dans le traitement symptomatique de divers troubles gastro-intestinaux sans évidence concluante d'efficacité.

TOXICOLOGIE :

Toxicité aiguë

Le surdosage par le chlorure d'oxybutynine sur différentes espèces d'animaux a produit une stimulation du SNC, une ataxie, des convulsions et une exophtalmie. La tension intraoculaire a augmenté chez certains animaux à toutes les doses, lorsqu'administrées par voie orale. Les rats nouveau-nés souffraient d'une respiration laborieuse et d'une activité réduite et, dans la plupart des cas où il y a eu décès, celui-ci est survenue le 2^e jour. Les signes et symptômes observés chez les chiens étaient : convulsions, ataxie, hyperventilation, mydriase, vomissements, faiblesse musculaire des membres inférieurs, lesquels ont été observés plus souvent chez les femelles que chez les mâles.

Espèces	Voie d'adm.	DL₅₀
Souris	p.o.	1550 mg/kg (1372-1751)
Souris	i.p.	260 mg/kg (186-346)
Souris	i.v.	40 mg/kg (36-45)
Rat		1600 mg/kg (1176-2176)
Rat	i.p.	430 mg/kg (371-499)
Rat (nouveau-nés)	p.o.	560 mg/kg (528-594)

La dose létale minimale approximative chez le chien s'est révélé être

i.v. >25 mais <50 mg/kg

p.o. >750 mais <1000 mg/kg

La toxicité aiguë observée chez les êtres humains produit des troubles du SNC comme l'agitation, les tremblements, l'irritabilité, les crises convulsives, le délire, les hallucinations, l'excitation, ou un comportement psychotique, et des symptômes cardiovasculaires, y compris les bouffées congestives, la tachycardie, l'hypertension, l'hypotension, ou l'insuffisance circulatoire. La fièvre, la nausée et les vomissements peuvent également survenir. Une grave surdose peut causer une paralysie, une insuffisance respiratoire ou un coma. Ces symptômes ont

été observés à des doses plus élevées que la posologie recommandée de 5 mg par dose unique et la posologie quotidienne totale de 20 mg.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Trois mois (rat) : On a administré du chlorure d'oxybutynine par voie orale à des rats en groupes de 20 animaux, à des doses de 0, 50, 100, et 150 mg/kg/jour. Le taux de mortalité dans le groupe à la dose la plus élevée était d'environ 50 %. Dans les groupes à plus faible doses, aucune différence significative n'a été signalée entre les groupes traités et les témoins. Les symptômes signalés étaient : ataxie, dépression, hypersensibilité à la stimulation et réflexe pilomoteur.

Six mois (rat) : On a administré du chlorure d'oxybutynine par voie orale à des rats à des doses variant de 20-200 mg/kg/jour pendant 6 jours par semaine. À la dose de 20 mg/kg/jour, aucun effet toxique significatif n'a été observé. Les rats recevant les doses plus élevées de 60-200 mg/kg/jour ont manifesté des effets pharmacologiques aigus et continus, une consommation d'aliments réduite avec suppression du gain pondéral et des changements pathologiques qui semblent être reliés à la dose. Ces changements consistent de cellules hépatiques irrégulières et hypertrophiées et de changements dégénératifs dans les tubules rénaux.

Vingt-deux mois (rat) : On a administré du chlorure d'oxybutynine par voie orale à des rats des deux sexes, 50 animaux par groupe, à des doses de 0, 20, 80, et 160 mg/kg/jour. Aucun des animaux recevant les fortes doses n'a survécu au-delà de 90 jours. Du groupe recevant la dose moyenne, seuls quelques animaux ont survécu pendant la même période. La perte de gain

pondéral observée à toutes les doses administrées semblait être reliée à la dose. Les animaux recevant la dose la plus faible de 20 mg/kg/jour ont manifesté une légère mydriase et les animaux recevant les doses les plus élevées ont été victimes de mydriase, tension, hyperactivité et salivation excessive. La phosphatase alcaline sérique s'est révélée être plus élevée chez les rats recevant de fortes doses de chlorure d'oxybutynine que chez les témoins. Une augmentation du nombre de globules rouges et blancs a été observée chez les animaux mâles recevant les doses moyennes. Les mâles recevant les doses plus élevées avaient un nombre accru de globules rouges dans l'urine à la fin du dosage. Aucun autre changement relié au médicament n'a été observé sur le plan de l'hématologie, du poids des organes, de la pathologie ou l'histopathologie cliniques ou des examens ophtalmologiques. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en matière d'incidence de tumeurs.

Six mois (chien) : Aucun effet toxique n'a été observé lorsque le chlorure d'oxybutynine a été administré à des chiens à des doses de 3 et 6 mg/kg/jour à raison de 6 jours par semaine. Des doses excédant celles-ci on produit une anorexie, des tremblements et de la nervosité pendant les premières semaines de traitement. Cependant, ces signes de toxicité on diminué pendant la balance de la période d'étude et aucune autre anomalie n'a été observée.

Douze mois (chien) : Un nombre égal par groupe de chiens beagle des deux sexes ont reçu 0, 4, 8 et 16 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine par voie orale. Les chiens dans le groupe de la plus forte dose ont amorcé l'étude à une dose de 4 mg/kg b.i.d. et ont graduellement augmenté la dose à 8 mg/kg b.i.d. sur 8 semaines de traitement. Aucune mortalité n'est survenue. Tous les animaux

traités par le chlorure d'oxybutynine ont manifesté une sècheresse des muqueuses et une mydriase. Dans les groupes de traitement de 8 et 16 mg/kg/jour, on a observé que certains animaux souffraient de sécheresse nasale et des animaux dans le groupe recevant 16 mg/kg/jour présentaient, occasionnellement, une activité accrue, des jetages oculaires ou nasaux purulents, une émaciation et/ou une déshydratation. Une diminution du poids corporel semblait être reliée à la dose et a été observée à toutes les doses, bien que la consommation alimentaire n'ait pas différée de façon significative des valeurs des témoins.

Des érythrocytes normochromes légèrement microcytaires ont été observés chez quelques-uns des chiens traités après seulement un mois de traitement. De légères diminutions du nombre de globules rouges, des concentrations d'hémoglobines et des valeurs de l'hématocrite ont été observées chez des animaux recevant 16 mg/kg/jour à tous les intervalles de l'analyse. Aucun autre changement relié au médicament n'a été noté sur le plan des paramètres hématologiques et biochimiques ou des valeurs des analyses d'urine, des examens ophtalmoscopiques ou dans les électrocardiogrammes, et aucune lésion pathologique clinique ou microscopique ou variation significative des poids des organes n'ont été observés chez aucun des chiens traités.

BIBLIOGRAPHIE :

1. American Hospital Formulary Service. Smooth Muscle Relaxants: Oxybutin, 1992; 86:2200-2202.
2. Baskin L.S., Kogan B.A. and Benard F. Treatment of Infants with Neurogenic Bladder Dysfunction using Anticholinergic Drugs and Intermittent Catheterisation. British Journal of Urology, 1990, 66: 532-534
3. Diokno A.C. and Lapidés J. Oxybutynin: A New Drug with Analgesic and
4. Kato K., Kondo A., Saito M., Miyake K., Wein A.J. and Levin R.M. In Vitro Intravesical Instillation of Anticholinergic, Antispasmodic and Calcium Blocking Agents to Decrease Bladder Contractility. Urol Int 1991, 47 (1): 36-38
5. Kirkali Z. and Whitaker R.H. The Use of Oxybutynin in Urological Practice.
6. Lish P.M., Labudde J.A., Peters E.L. and Robbins S.I. Oxybutynin - A Musculotropic Antispasmodic Drug With Moderate Anticholinergic Action. Arch Int Pharmacodyn., 1965, 156 (2): 467-488
7. Moisey C.U., Stephenson T.P. and Brendler C.B. The Urodynamic and Subjective Results of Treatment of Detrusor Instability with Chlorure d'oxybutynine. British Journal of Urology 1980, 52: 472-475
8. Peterson J.S., Patton A.J. and Noronha-Blob S. Mini-pig Urinary Bladder Function: Comparisons of in Vitro anticholinergic Responses and in Vivo Cystometry with Drugs Indicated for Urinary Incontinence. J Auton Pharmac 1990, 10: 65-73