

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RIMSO-50**

(Diméthylsulfoxyde à 500 mg/g)

Instillation intravésicale pour le  
**Traitement de la cystite interstitielle**

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

Date de préparation : Le 11 mars 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 171866

## Pr **RIMSO-50**

(Diméthylsulfoxyde 50 %)

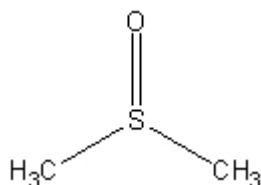
NON DESTINÉ à l'injection intramusculaire (i.m.) ou intraveineuse (i.v.)

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Instillation intravésicale pour le traitement de la cystite interstitielle.

### **FORMULE DÉVELOPPÉE ET CHIMIE**

Le composant actif de RIMSO-50 est le diméthylsulfoxyde, dont la formule brute est  $C_2H_6OS$ , et la structure est représentée comme suit :



Le diméthylsulfoxyde est un liquide limpide, incolore et essentiellement inodore, qui est miscible avec l'eau et la plupart des solvants organiques. Ses autres caractéristiques physiques comprennent : poids moléculaire de 78,13, point de fusion de 18,4°C, point d'ébullition de 189°C, et gravité spécifique de 1,100.

### **MODE D'ACTION**

Pour le moment, le mode d'action de RIMSO-50 (DMSO) en tant que traitement pour la cystite interstitielle n'est que spéculatif. Les hypothèses gravitent autour des suivantes :

- a) Anti-inflammation
- b) Analgésie
- c) Amélioration de l'apport sanguin
- d) Ramollissement du collagène en raison de l'action sur la réticulation

### **MÉTABOLISME**

Le diméthylsulfoxyde est métabolisé en diméthylsulfone par l'oxydation ou en sulfure de diméthyle par réduction. Le diméthylsulfoxyde et le diméthylsulfone sont excrétés dans l'urine et les fèces. Le sulfure de diméthyle est éliminé par l'haleine et la peau et est responsable de l'odeur caractéristique qui émane des patients sous médication par le diméthylsulfoxyde. Le diméthylsulfone peut persister dans le sérum pendant plus de deux semaines après une seule instillation intravésicale. Aucune accumulation résiduelle de diméthylsulfoxyde n'a été observée chez l'homme ou les animaux inférieurs qui ont reçu le traitement pendant de longues périodes de temps. À la suite d'une application topique, le diméthylsulfoxyde est absorbé et généralement distribué dans les tissus et les liquides corporels.

## **INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES**

RIMSO-50 (diméthylsulfoxyde) est indiqué pour soulager les symptômes des patients souffrant de cystite interstitielle. L'innocuité de RIMSO-50 n'a été approuvée pour aucune autre indication.

Il n'existe aucune preuve clinique de l'efficacité du diméthylsulfoxyde dans le traitement des infections bactériennes des voies urinaires.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Aucune.

## **MISES EN GARDE**

LE DIMÉTHYLSULFOXYDE PEUT DÉCLENCHER LA LIBÉRATION DE L'HISTAMINE ET ON A OBSERVÉ DES CAS OCCASIONNELS DE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ AVEC L'ADMINISTRATION TOPIQUE DU DIMÉTHYLSULFOXYDE. CETTE HYPERSENSIBILITÉ NE S'EST PAS MANIFESTÉE CHEZ LES PATIENTS RECEVANT RIMSO-50 PAR VOIE INTRAVÉSICALE; TOUTEFOIS, LE MÉDECIN DOIT ÊTRE AU COURANT DE CETTE POSSIBILITÉ LORS DE LA PRESCRIPTION DE RIMSO-50. SI DES SYMPTÔMES ANAPHYLACTOÏDES SURVIENNENT, UN TRAITEMENT APPROPRIÉ DOIT ÊTRE INSTITUÉ. CERTAINES DONNÉES INDIQUENT QUE LE DIMÉTHYLSULFOXYDE POTENTIALISE D'AUTRES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS EN CONCOMITANCE.

## **PRÉCAUTIONS**

À la suite de l'administration chronique de diméthylsulfoxyde à des singes, des chiens et des rats, on a observé des changements de l'indice de réfraction et des opacifications du cristallin. On n'a signalé aucun changement ophtalmique attribuable à l'instillation intravésicale du diméthylsulfoxyde chez les patients sous surveillance étroite pendant jusqu'à 17 mois; néanmoins, des évaluations complètes des yeux, y compris les examens par biomicroscopie, sont recommandées avant le traitement et à intervalle de six mois pendant le traitement.

En plus des examens ophtalmologiques, les patients devraient faire évaluer certains paramètres biochimiques, tout particulièrement les fonctions rénale et hépatique, à intervalle de six mois.

L'instillation intravésicale de RIMSO-50 peut être nocive pour les patients atteints d'un cancer des voies urinaires en raison d'une vasodilatation provoquée par le diméthylsulfoxyde.

## **GROSSESSE**

L'innocuité du diméthylsulfoxyde pour le fœtus humain n'a pas été établie, or il ne devrait être administré à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant.

Le diméthylsulfoxyde a provoqué des réponses tératogènes chez les hamsters, les rats et les souris lors de l'administration intrapéritonéale de fortes doses (5 - 12 gm/kg). Les doses orales ou topiques de diméthylsulfoxyde n'ont posé aucun problème de reproduction chez les rats, les souris et les hamsters. Les doses topiques (5 gm/kg – les deux premiers jours, suivis de 2,5 gm/kg – les huit derniers jours) ont produits des monstres chez les lapins, mais, dans une autre étude, des doses topiques de 1,1 gm/kg du troisième au seizième jour de la gestation n'ont

produit aucune anomalie. Les mères traitées par le diméthylsulfoxyde ne doivent pas allaiter leurs nourrissons. On doit présumer, bien qu'il n'y ait aucune donnée à cet égard, que le diméthylsulfoxyde est excrété dans le lait maternel.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Quelques minutes après l'instillation de RIMSO-50 (diméthylsulfoxyde), il est possible que le patient ait un gout d'ail dans la gorge. Ce gout peut durer plusieurs heures et, en raison de la présence de métabolites, une odeur de l'haleine et de la peau peut perdurer pendant 72 heures. Une cystite chimique passagère a été observée à la suite de l'instillation de diméthylsulfoxyde à 100 %.

Le patient peut ressentir un inconfort modérément grave lors de l'administration. Ceci devient généralement moins marqué lors d'administrations répétées.

### **PHARMACOLOGIE**

Le diméthylsulfoxyde chez certains animaux inférieurs, y compris les lapins, les chiens et les porcs a démontré produire des changements au niveau de l'indice de la réfraction du cristallin de l'œil. La voie orale semble être plus prône à causer de tels changements oculaires qui surviennent à des doses aussi faibles que 1 g/kg/jour de diméthylsulfoxyde pour des périodes de traitement aussi courtes que 69 jours. Le lapin s'est avéré être le plus susceptible des espèces traitées, tandis que le singe rhesus était le plus résistant.

Le diméthylsulfoxyde présente un large spectre d'activité pharmacologique primaire, y compris :

- a) Pénétrant de membrane
- b) « Véhicule » de soluté dans les membranes
- c) Anti-inflammatoire
- d) Analgésie
- e) Diurèse
- f) Inhibiteur de la cholinestérase
- g) Myorelaxation
- h) Vasodilatation

### **TOXICITÉ**

Après 3 mois à une dose d'environ 5 g/kg chez les chiens, les lapins et les porcs, on a observé un changement de l'indice de la réfraction dans le cristallin (pas une opacification). On a pu trouver aucune différence microscopique ou chimique entre les cristallins des animaux traités et les témoins. Chez les animaux affectés, on observait deux zones distinctes de réfraction différente, ce qui pouvait facilement être observé avec un ophtalmoscope et avec une lampe à fente (biomicroscopie). Cette réaction semblait être liée à la dose et diminuait lorsqu'on réduisait la dose. Il est à noter que la réaction s'est produite à des doses de 50 à 100 fois la dose thérapeutique habituelle pour les humains.

Des études de toxicologie approfondies ont été réalisées chez de nombreuses espèces d'animaux, à raison de doses de 3 à 30 fois la dose anticipée chez les humains, pour des périodes pouvant atteindre 18 mois. Le diméthylsulfoxyde semble être un médicament relativement sécuritaire pour administration aux humains et les changements du cristallin remarqués chez les animaux n'ont jamais, à ce jour, été signalés chez les humains.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

L'instillation de 50 mL de RIMSO-50 (diméthylsulfoxyde) directement dans la vessie peut être réalisée par cathéter ou par seringue aseptique et peut se poursuivre pendant 15 minutes. L'application d'un gel lubrifiant à effet analgésique comme la gelée de lidocaïne à l'urètre est suggérée avant l'insertion du cathéter pour éviter les spasmes. Le médicament est expulsé par évacuation spontanée de l'urine. On recommande de répéter le traitement à toutes les deux semaines jusqu'à l'obtention d'un soulagement maximal des symptômes. Par la suite, les intervalles entre les traitements pourraient être prolongés selon le cas. Dans certains cas, alors que le soulagement des symptômes n'est pas complet, la vessie peut être doucement distendue à l'aide d'une instillation par la gravité de jusqu'à 500 mL d'une solution préparée immédiatement avant l'instillation dans une fiole en verre, soit une part de RIMSO-50 et une part d'eau stérile avant l'instillation de la dose standard de 50 mL de RIMSO-50. Après la rétention de RIMSO-50 pendant 15 minutes, le médicament est encore une fois expulsé par évacuation spontanée de l'urine. L'administration d'analgésiques oraux ou sous forme de suppositoires contenant de la belladone et de l'opium avant l'instillation de RIMSO-50 peut réduire les spasmes de la vessie, surtout chez les patients sensibles.

Chez les patients dont la vessie est très sensible, le traitement initial devrait être effectué sous anesthésie (préférentiellement anesthésie en selle).

RIMSO-50 est recommandé uniquement pour l'instillation intravésicale.

## **FORMES POSOLOGIQUES**

Les flacons contiennent 50 mL (54 gm) de RIMSO-50 stérile, sans pyrogène (solution aqueuse de diméthylsulfoxyde à 50 % w/w).

## **CONSERVATION**

RIMSO-50 (solution aqueuse de diméthylsulfoxyde à 50 % w/w) doit être conservé entre 15° et 30°C à l'abri de la lumière.

RIMSO-50 est fabriqué par Mylan Pharmaceuticals ULC. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec le Service à la clientèle au 1-800-575-1379.

## REFERENCES

1. Stewart, B.H., et al.: J. Urol., 107:377, 1972.
2. Kligman, A.M.: J.A.M.A., 193:923, 1965.
3. Weismann, G., et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 141:326, 1967.
4. Shealy, C.N.: Headache, 6:101, 1966.
5. Jacob, S.W., et al.: Curr. Ther, Res., 6:134, 1964.
6. Formanek, K., and Sucket, R.: "Diuretische wirkung von DMSO", in DMSO Symposium, 1966, Saladruck, Berline, 1966. p. 21.
7. Engel, M.F.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 141:638, 1967.
8. Adamson, J.E., et al.: Plast. Reconstr. Surg., 37:105, 1967.
9. Caujolle, F.M.E., et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 141:110, 1967.
10. Sawada, Y., and Chang, M.C.: Fertil. And Steril. 15:222, 1964.
11. Wilmut, I., and Rowson, L.E.A.: The Vt. Rec., 92:686, 1973.
12. Shittingham, d.G., et al.: Science, 1978:411, 1972.
13. Demos, C.G, et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 141:517, 1967.
14. DMSO as a therapeutic agent, Report of the Ad Hoc Committee, Nat. Acad. Sci. Nat. Res. Cov., prepared for the FDA, Aug. 1973, (PB-224574).
15. John, H., and Laudahn, g.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 141:506, 1967.
16. Stewart, B.H., et al.: J. Urol. 36-116, 1976.
17. Shirley, S.W., et al.: Urol. Vol. XI, #3, 215, 1978.