

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OXYTROL^{MC}

**SYSTÈME TRANSDERMIQUE D'OXYBUTYNINE
Libération continue et application bihebdomadaire**

36 mg d'oxybutynine (système transdermique libérant 3,9 mg/jour)

**Agent antispasmodique/anticholinergique pour le traitement de la vessie
hyperactive**

**Watson Laboratories, Inc.
311 Bonnie Circle, Corona, CA 92878-1900
États-Unis**

**Distribué par :
Laboratoires Paladin Inc.
Montréal, Canada H4P 2T4**

**Date de préparation : 8 juin, 2004
N° de contrôle : 083239**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OXYTROL^{MC}

SYSTÈME TRANSDERMIQUE D'OXYBUTYNE
Libération continue et application bihebdomadaire
36 mg d'oxybutynine (système transdermique libérant 3,9 mg/jour)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antispasmodique/anticholinergique pour le traitement de la vessie hyperactive

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'oxybutynine agit en tant qu'antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques post ganglionnaires, entraînant la décontraction des muscles lisses de la vessie. Chez les patients souffrant de vessie hyperactive, caractérisée par une instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, des études cystométriques ont démontré que l'oxybutynine augmente la capacité maximale urinaire de la vessie et, de ce fait, augmente le volume avant la première contraction par le détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi l'urgence et la fréquence urinaires à la fois des épisodes d'incontinence et des mictions volontaires.

L'oxybutynine est un mélange racémique (50:50) d'isomères R et S. L'activité antimuscarinique tient essentiellement à l'isomère R. L'isomère R de l'oxybutynine montre une plus grande sélectivité pour les sous-types muscariniques M₃ et M₁ (prédominants dans le détrusor et la glande parotide) par rapport au sous-type M₂

(prédominant dans le tissu cardiaque). Les essais *in vitro* montrent que la N-déséthoxybutynine, le métabolite actif, a une activité pharmacologique sur le détusor humain similaire à celle de l'oxybutynine.

OXYTROL^{MC} (système transdermique d'oxybutynine) a été conçu pour libérer l'oxybutynine de façon continue et constante pendant 3 à 4 jours suivant son application sur une peau intacte. Le système transdermique **OXYTROL^{MC}** a une surface de contact de 39 cm² et contient 36 mg d'oxybutynine.

L'oxybutynine est libérée à travers la peau intacte et dans la grande circulation par diffusion passive dans la couche cornée. La dose moyenne d'oxybutynine absorbée à partir du système transdermique **OXYTROL^{MC}** de 39 cm² est de 3,9 mg par jour. La dose nominale moyenne (écart type), de 0,10 (0,02) mg d'oxybutynine absorbée par cm² a été obtenue à partir d'une analyse du contenu d'oxybutynine résiduel des timbres transdermiques portés pendant 4 jours consécutifs par 76 volontaires en bonne santé lors de 303 occasions distinctes. Après l'application du premier système transdermique **OXYTROL^{MC}** à 3,9 mg/jour, les concentrations plasmatiques d'oxybutynine s'élèvent pendant environ 24 à 48 heures, atteignant des concentrations maximales moyennes de 3 à 4 ng/mL. Ces concentrations à l'état d'équilibre sont ensuite maintenues jusqu'à 96 heures. (voir **PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique**) L'absorption de l'oxybutynine est bioéquivalente lorsque **OXYTROL^{MC}** est appliqué sur l'abdomen, les fesses ou les hanches.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

OXYTROL^{MC} est indiqué pour le traitement de la vessie hyperactive chez les patients qui présentent des symptômes d'incontinence urinaire par impériosités vésicales, d'urgence mictionnelle et de fréquence mictionnelle.

CONTRE-INDICATIONS

OXYTROL^{MC} est contre-indiqué chez les patients souffrant de rétention urinaire ou gastrique ou présentant un glaucome à angle fermé non traité ainsi que chez les patients susceptibles de présenter ces affections.

OXYTROL^{MC} est également contre-indiqué chez les patients qui ont démontré une hypersensibilité à la substance médicamenteuse ou à d'autres composants de ce produit.

PRÉCAUTIONS

Généralités :

Les patients doivent être informés que les anticholinergiques, tels que l'oxybutynine, peuvent provoquer un épuisement par la chaleur (accompagné de fièvre et de symptômes de coup de chaleur causés par la diminution de sudation) lorsqu'ils sont administrés à une température ambiante élevée. Les agents anticholinergiques tels que l'oxybutynine peuvent causer de la somnolence ou une vision trouble; les patients doivent donc être mis

en garde contre ces manifestations. Les patients doivent être informés que l'alcool peut accentuer la somnolence induite par les agents anticholinergiques tels que l'oxybutynine.

Insuffisance hépatique ou rénale :

OXYTROL^{MC} doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

Rétention urinaire :

OXYTROL^{MC} doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une obstruction vésicale significative au plan clinique à cause du risque de rétention urinaire. (voir **CONTRE-INDICATIONS**)

Troubles gastro-intestinaux :

OXYTROL^{MC} doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux obstructifs à cause du risque de rétention gastrique (voir **CONTRE-INDICATIONS**). **OXYTROL^{MC}**, comme d'autres médicaments anticholinergiques, peut diminuer la motilité gastro-intestinale et doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de colite hémorragique, d'atonie intestinale et de myasthénie grave.

OXYTROL^{MC} doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un reflux gastro-œsophagien et/ou qui prennent en concomitance des médicaments (comme les bisphosphonates) susceptibles de causer ou d'exacerber une œsophagite.

Personnes âgées :

Sur le nombre total de patients ayant participé aux essais cliniques avec **OXYTROL^{MC}**, 49 % étaient âgés de 65 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité entre les patients jeunes et âgés n'a été observée. En outre, d'autres expériences cliniques n'ont pas rapporté des différences au niveau de la réponse entre les patients âgés et jeunes, bien que la possibilité d'une sensibilité plus importante chez certains patients plus âgés ne puisse être écartée.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité d'**OXYTROL^{MC}** chez l'enfant n'ont pas été établies.

Grossesse :

L'innocuité d'**OXYTROL^{MC}** chez les femmes enceintes ou celles susceptibles de l'être n'a pas été établie. Par conséquent, **OXYTROL^{MC}** ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le médecin considère que les bienfaits cliniques escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement :

On ignore si l'oxybutynine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, toutes les précautions d'usage doivent être prises lors de l'administration d'**OXYTROL^{MC}** à une femme qui allaite.

Potentiel de dépendance :

OXYTROL^{MC} (système transdermique d'oxybutynine) a un faible potentiel de pharmacodépendance. L'oxybutynine est un composé anticholinergique ayant un profil d'innocuité et d'efficacité bien connu. Le composé ne possède pas de caractéristiques communément associées aux médicaments ayant un potentiel de pharmacodépendance ou d'abus, tels que ceux exerçant une action euphorique, ou agissant comme déprimeur ou stimulant du système nerveux central (SNC).

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation concomitante d'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques ou d'autres agents provoquant la sécheresse de la bouche, la constipation, 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 gravité de ces effets indésirables.

Il est possible que les agents anticholinergiques modifient l'absorption de certains médicaments administrés de façon concomitante en raison des effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale.

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients recevant en concomitance des inhibiteurs de l'enzyme du cytochrome P450, tels que les agents antimycotiques (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole et le miconazole) ou les antibiotiques macrolides (p. ex. l'érythromycine et la clarithromycine).

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité d'**OXYTROL^{MC}** a été évaluée chez un total de 417 patients ayant participé à deux études cliniques phase III sur l'efficacité et l'innocuité, ainsi qu'à une phase de prolongation en essai ouvert. D'autres informations concernant l'innocuité ont été recueillies au cours d'essais cliniques phase I et II. Dans les deux études clés, (Étude 1 et Étude 2; voir **Études cliniques**), 246 patients ont reçu **OXYTROL^{MC}** pendant une période de traitement de 12 semaines. Au total, 411 patients ont participé à la phase de prolongation en essai ouvert; parmi ces patients, 65 et 52 patients ont reçu **OXYTROL^{MC}** pendant une période minimale de 24 semaines et de 36 semaines, respectivement.

Aucun décès n'a été signalé durant le traitement. Aucune manifestation indésirable grave reliée au traitement n'a été rapportée.

Les manifestations indésirables observées dans le cadre des essais clés sont résumées aux tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Manifestations indésirables survenues chez ≥ 2 % des patients traités par OXYTROL et dont le nombre (%) est plus élevé dans le groupe sous OXYTROL que dans le groupe du placebo (Étude 1)

Manifestation indésirable*	Placebo (N = 132)		OXYTROL (3,9 mg/jour) (N = 125)	
	N	%	N	%
Prurit au site d'application	8	6,1	21	16,8
Sécheresse de la bouche	11	8,3	12	9,6
Érythème au site d'application	3	2,3	7	5,6
Vésicules au site d'application	0	0,0	4	3,2
Diarrhée	3	2,3	4	3,2
Dysurie	0	0,0	3	2,4

* comprend les manifestations indésirables considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou manifestement reliées au traitement

Tableau 2 : Manifestations indésirables survenues chez ≥ 2 % des patients traités par OXYTROL et dont le nombre (%) est plus élevé dans le groupe sous OXYTROL que dans le groupe du placebo (Étude 2)

Manifestation indésirable*	Placebo (N = 117)		OXYTROL (3,9 mg/jour) (N = 121)	
	N	%	N	%
Prurit au site d'application	5	4,3	17	14,0
Érythème au site d'application	2	1,7	10	8,3
Sécheresse de la bouche	2	1,7	5	4,1
Constipation	0	0,0	4	3,3
Éruption cutanée au site d'application	1	0,9	4	3,3
Macules au site d'application	0	0,0	3	2,5
Vision anormale	0	0,0	3	2,5

* comprend les manifestations indésirables considérées par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou manifestement reliées au traitement

Parmi les autres manifestations indésirables rapportées par > 1 % des patients traités par OXYTROL^{MC}, et considérées par l'investigateur^{MC} comme étant possiblement, probablement ou manifestement liées au traitement, figurent la douleur abdominale, les nausées, les flatulences, la fatigue, la somnolence, les maux de tête, les rougeurs au visage, l'éruption cutanée, une sensation de brûlure au site d'application et le mal de dos. La plupart des effets indésirables reliés au traitement étaient d'intensité légère à modérée. De graves réactions au site d'application ont été signalées par 6,4 % des patients traités

par **OXYTROL^{MC}** au cours de l'Étude 1 et par 5,0 % des patients traités par **OXYTROL^{MC}** au cours de l'Étude 2.

Les manifestations indésirables liées au médicament qui ont entraîné l'interruption du traitement ont été rapportées par 11,2 % des patients traités par **OXYTROL^{MC}** au cours de l'Étude 1 et par 10,7 % des patients traités par **OXYTROL^{MC}** au cours de l'Étude 2. La majorité de ces manifestations indésirables étaient secondaires à une réaction au site d'application. Dans les deux études clés, aucun patient n'a interrompu le traitement par **OXYTROL^{MC}** par suite de sécheresse de la bouche.

Au cours de la phase de prolongation en essai ouvert, les manifestations indésirables le plus fréquemment associées au traitement ont été un prurit au site d'application, un érythème au site d'application et la bouche sèche.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les cas de surdosage suivant l'application d'**OXYTROL^{MC}** (système transdermique d'oxybutynine) sont peu probables. Chaque système de 39 cm² contient 36 mg d'oxybutynine et en libère 3,9 mg/jour lorsqu'il adhère à la peau. Par conséquent, la dose de 36 mg d'oxybutynine constituerait la dose maximale possible si un système était avalé par inadvertance. En termes d'application transdermique, si les 24 systèmes contenus dans une boîte complète étaient appliqués simultanément et portés pendant 24 heures, la dose totale administrée serait de 93,6 mg.

Des rapports de cas de surdosage de chlorure d'oxybutynine par voie orale indiquent que les symptômes associés à l'administration de doses aussi élevées devraient disparaître suite à l'arrêt du médicament et à l'instauration d'un traitement de soutien. Les cas de surdosage de chlorure d'oxybutynine administré par voie orale ont été associés avec des effets anticholinergiques, y compris l'excitation du système nerveux central, les bouffées vasomotrices, la fièvre, la déshydratation, l'arythmie cardiaque, les vomissements et la rétention urinaire. Des cas d'ingestion de 100 mg de chlorure d'oxybutynine par voie orale en association avec l'absorption d'alcool ont été rapportés chez un adolescent de 13 ans qui a éprouvé une perte de mémoire et chez une femme de 34 ans qui s'est trouvée frappée de stupeur, suivie de désorientation et d'agitation au réveil, avec dilatation des pupilles, sécheresse de la peau, arythmie cardiaque et rétention d'urine. Ces deux patients se sont rétablis après l'instauration d'un traitement symptomatique.

En cas de surdosage, tous les systèmes transdermiques doivent être immédiatement enlevés et des soins médicaux prodigués. Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine diminuent dans l'heure ou les 2 heures suivant le retrait du(des) système(s) transdermique(s). En cas de surdosage soupçonné, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance jusqu'à la disparition des symptômes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

OXYTROL^{MC} (système transdermique d'oxybutynine) a été conçu pour libérer l'oxybutynine de façon continue et constante pendant 3 à 4 jours suivant son application

sur une peau intacte. Le système transdermique **OXYTROL^{MC}** a une vitesse de libération nominale *in vivo* de 3,9 mg d'oxybutynine par jour à travers une peau de perméabilité moyenne (la variation interindividuelle de la perméabilité de la peau est d'environ 20 %) et contient 36 mg d'oxybutynine. Le système transdermique **OXYTROL^{MC}** adhère bien à la peau lorsqu'il est appliqué conformément aux instructions (voir **Administration**).

Posologie habituelle chez l'adulte

La posologie initiale recommandée est l'application d'un système transdermique de 3,9 mg/jour deux fois par semaine (tous les 3 à 4 jours).

Administration

OXYTROL^{MC} doit être appliqué sur une peau intacte et sèche au niveau de l'abdomen, des hanches ou des fesses. Appliquer le système transdermique après l'avoir sortie de la pochette protectrice. Un site d'application différent doit être choisi pour chaque nouveau système transdermique **OXYTROL^{MC}** afin d'éviter l'utilisation du même endroit pendant une période de 7 jours.

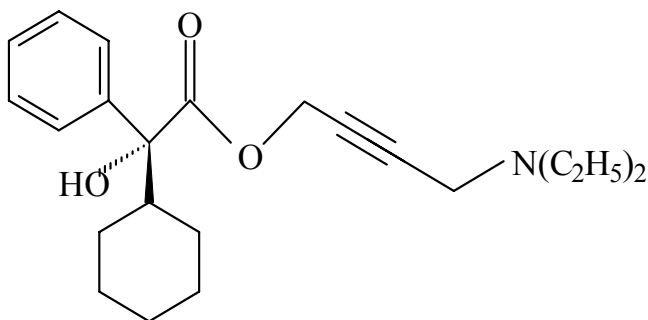
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Oxybutynine

Nom chimique : d,l (racémique) 4-diéthylamino-2-butynyl phénylcyclohexylglycolate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₂H₃₁NO₃

Masse moléculaire : 357

Description : L'oxybutynine est une poudre blanche, soluble dans l'alcool, mais relativement insoluble dans l'eau. L'oxybutynine est administrée en tant que mélange racémique des énantiomères R et S. La forme de base libre de l'oxybutynine est pharmacologiquement équivalente à celle du chlorhydrate d'oxybutynine.

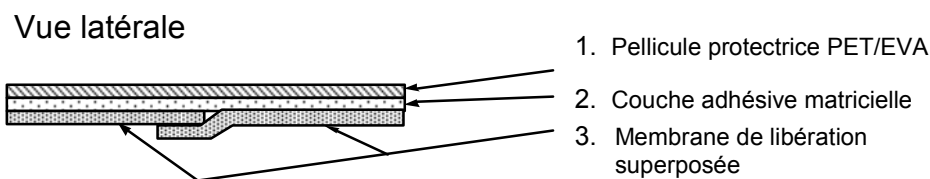
COMPOSITION

OXYTROL^{MC} 3,9 mg/jour (système transdermique d'oxybutynine)

Chaque système transdermique de 39 cm² portant l'inscription « OXYTROL 3.9 » contient 36 mg d'oxybutynine et libère une quantité nominale de 3,9 mg d'oxybutynine par jour lors d'une d'administration bihebdomadaire.

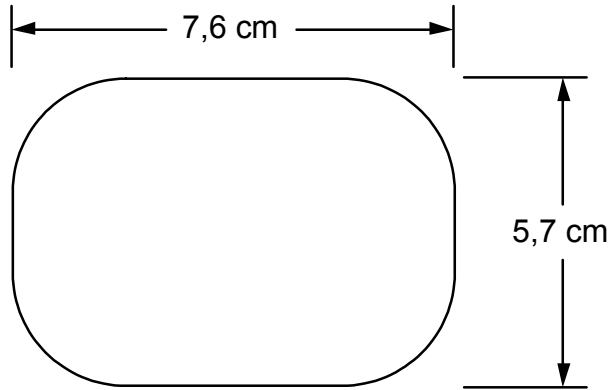
Composants du système transdermique

OXYTROL^{MC} est un système transdermique de type matriciel composé de 3 couches, tel qu'illustré dans la figure ci-dessous. La première couche (pellicule protectrice) se compose d'un mince film flexible de polyester/acétate d'éthylène vinyle qui confère occlusivité et intégrité physique au système matriciel et protège la couche adhésive/médicamenteuse. La deuxième couche (couche adhésive/médicamenteuse) est constituée d'une pellicule coulée d'adhésif acrylique contenant de l'oxybutynine et du triacétate de glycérol USP. La troisième couche (membrane de libération) se compose de deux bandes de polyester siliconé disposées l'une sous l'autre que le patient décolle et jette juste avant l'application du système transdermique matriciel.



Vue du haut

Dimensions du système transdermique : 39 cm²



Conservation

Conserver les systèmes transdermiques à une température ambiante de 15 à 30 °C, à l'abri de toutes formes d'humidité. Le système transdermique ne doit être retiré de son enveloppe qu'au moment de son utilisation. Une fois le système retiré de son enveloppe, l'appliquer immédiatement. Jeter les systèmes transdermiques **OXYTROL^{MC}** usagés avec les résidus ménagers de sorte à éviter l'application ou l'ingestion accidentelle par les enfants, les animaux de compagnie ou autres.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

OXYTROL^{MC} (système transdermique d'oxybutynine) est offert en boîtes de 8 et de 24 systèmes transdermiques avec un calendrier de traitement à l'intention du patient.

OXYTROL^{MC} est également offert en boîtes de 8 systèmes transdermiques faisant office d'échantillons pour les médecins.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**OXYTROL^{MC}**
SYSTÈME TRANSDERMIQUE D'OXYBUTYNE

Veillez lire attentivement la notice de renseignements suivante avant de commencer le traitement. Veillez lire ce feuillet chaque fois que vous renouvelez votre médicament car il est possible qu'elle contienne de nouveaux renseignements. Ce feuillet ne saurait remplacer une discussion avec votre médecin à propos de votre affection ou de votre traitement. Si vous avez des questions au sujet d'OXYTROL, veuillez les poser à votre médecin. Seul votre médecin est en mesure de déterminer si OXYTROL vous convient.

Qu'est-ce qu'OXYTROL?

OXYTROL est un système transdermique (timbre cutané) pour le traitement de la vessie hyperactive. OXYTROL libère le médicament lentement et continuellement à travers votre peau et dans la circulation sanguine pendant les 3 ou 4 jours au cours desquels vous portez le timbre.

La vessie hyperactive rend difficile le contrôle de votre vessie lorsque vous urinez (émission d'urine). La vessie hyperactive peut vous amener à uriner plus souvent (fréquence mictionnelle accrue) ou à provoquer fréquemment chez vous le besoin soudain d'uriner (urgence mictionnelle). La vessie hyperactive peut également conduire à une perte involontaire d'urine (fuite ou perte accidentelle).

Quels sont les ingrédients d'OXYTROL?

OXYTROL contient le même ingrédient médicamenteux actif (oxybutynine) que l'oxybutynine en comprimés et en sirop. L'oxybutynine contenue dans le système transdermique OXYTROL se dissout dans la mince couche d'adhésif qui permet de coller le timbre à votre peau. Cette couche contient un adhésif acrylique et du triacétine en plus de l'ingrédient médicamenteux, à savoir l'oxybutynine. Une deuxième couche, se situant au-dessus de la couche adhésive, est constituée d'un film de polyester/acétate d'éthylène vinyle. Cette couche extérieure protège la couche adhésive/médicamenteuse contre l'humidité et les dommages lorsque vous portez le timbre. La partie non utilisée du système transdermique OXYTROL se compose d'une troisième couche faite de polyester siliconé que vous allez décoller et jeter juste avant l'application du timbre.

Qui NE DEVRAIT PAS utiliser OXYTROL?

N'utilisez PAS le timbre OXYTROL si vous présentez l'une des affections suivantes :

- ! **Rétention urinaire.** Votre vessie ne se vide pas ou ne se vide que partiellement pendant que vous urinez.
- ! **Rétention gastrique.** Votre estomac se vide lentement ou pas complètement après un repas.
- ! **Glaucome à angle fermé non traité (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil).** Si vous souffrez d'un glaucome ou avez des antécédents familiaux de glaucome, il faut en aviser votre médecin.

- ! **Grossesse ou allaitement.** Avisez votre médecin si vous êtes enceinte ou devenez enceinte ou si vous allaitez. Il se peut qu'OXYTROL ne vous convienne pas.
- ! **Allergie à l'oxybutynine ou aux ingrédients inactifs contenus dans OXYTROL** (voir la section **Quels sont les ingrédients d'OXYTROL?**). Si vous avez eu des allergies au pansement adhésif (diachylon) ou à tout autre timbre transdermique, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes atteint de certaines autres maladies, utilisez OXYTROL avec précaution. Informez votre médecin de votre état de santé, en particulier si vous présentez l'une ou l'autre des affections suivantes :

- ! Maladie du foie
- ! Maladie des reins
- ! Obstruction de la vessie (blocage)
- ! Obstruction gastro-intestinale (blocage de l'appareil digestif)
- ! Colite ulcéreuse (inflammation du côlon)
- ! Myasthénie grave (affection neurologique caractérisée par une faiblesse musculaire excessive)
- ! Altération de la motilité gastro-intestinale (constipation chronique)
- ! Reflux gastro-œsophagien (brûlures d'estomac) ou œsophagite (inflammation de l'œsophage, tube situé entre la bouche et l'estomac), et/ou si vous prenez des médicaments susceptibles d'aggraver l'œsophagite tels que des biphosphonates (médicaments utilisés pour prévenir la perte osseuse).

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments de prescription, les médicaments en vente libre et les suppléments. Certains de ces médicaments peuvent causer des problèmes si vous utilisez OXYTROL. Par ailleurs, OXYTROL peut modifier le mode d'action de certains médicaments.

Que dois-je éviter lorsque j'utilise OXYTROL?

N'exposez pas le timbre au soleil. Vous devez donc le porter sous un vêtement.

Quels sont les effets secondaires possibles associés à l'utilisation d'OXYTROL?

Une rougeur légère peut se produire au site d'application du timbre. Cette rougeur devrait disparaître dans les heures qui suivent le retrait du timbre. Si une irritation désagréable ou une démangeaison excessive persistent, veuillez consulter votre médecin.

L'oxybutynine peut causer de la somnolence ou une vision trouble; vous devez donc être particulièrement prudent en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

En outre, la consommation d'alcool (bière, vin ou boisson très alcoolisée) peut accentuer l'effet de somnolence. Le traitement par l'oxybutynine a également été associé aux effets indésirables suivants : éruption cutanée, miction douloureuse, nausées, douleur abdominale, mal de dos et fatigue.

Étant donné que le traitement par l'oxybutynine peut entraîner une diminution de la transpiration, vous risquez d'avoir de la fièvre ou un coup de chaleur, si vous vous trouvez dans un lieu où il fait très chaud et où les températures sont très élevées.

Les effets indésirables le plus fréquemment associés à l'emploi d'OXYTROL sont les réactions cutanées sur le site d'application du timbre, dont la démangeaison et la rougeur. Les autres effets indésirables comprennent la sécheresse de la bouche, la constipation, les troubles de la vue et les maux de tête. Si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de causer la sécheresse de la bouche, la constipation ou la somnolence, OXYTROL peut accentuer ces effets indésirables.

Il ne s'agit pas là de tous les effets indésirables associés à l'utilisation d'OXYTROL. Veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien pour en obtenir la liste complète.

Comment dois-je appliquer OXYTROL?

Appliquez un nouveau timbre OXYTROL 2 fois par semaine (tous les 3 à 4 jours) en suivant les directives de votre médecin. Portez le timbre de façon continue jusqu'au moment de le remplacer. Il ne faut porter qu'un seul timbre OXYTROL à la fois.

Appliquez les deux timbres hebdomadaires durant les mêmes jours de la semaine. Un calendrier imprimé sur la boîte d'OXYTROL vous aidera à respecter votre traitement.

Inscrivez sur ce calendrier les jours de changement du timbre. Changez toujours le timbre OXYTROL durant les deux jours de la semaine inscrits sur votre calendrier.

abdomen hanches fesses

Appliquez le timbre sur une peau propre, sèche et lisse (sans plis) au niveau de l'abdomen (région de l'estomac), des hanches ou des fesses (comme le montre l'illustration). N'appliquez pas le timbre au niveau de la taille, là où le frottement des vêtements pourrait le faire décoller. La peau à cet endroit ne doit être ni grasse, ni coupée, égratignée ou irritée (éruption cutanée) ni présenter d'autres problèmes cutanés. L'endroit choisi ne doit pas être enduit d'huile, de lotion ou de poudre. Cela pourrait empêcher le timbre d'adhérer parfaitement à la peau.

Changez de site d'application chaque fois que vous appliquez un nouveau timbre. Il se peut que vous trouviez utile d'appliquer le nouveau timbre sur l'autre côté du corps.

Attendez au moins 1 semaine avant de ré-appliquer un timbre au même endroit. Si vous désirez, vous pouvez essayer différents sites pour l'application du timbre OXYTROL afin de déterminer les endroits les plus confortables pour vous et d'éviter le frottement des vêtements sur le timbre.

Chaque timbre est scellé individuellement dans une pochette protectrice. Lorsque vous êtes prêt à appliquer le timbre OXYTROL, déchirez la pochette et sortez le timbre.

Appliquez le timbre immédiatement sur la peau. Ne gardez jamais le timbre en dehors de sa pochette protectrice.

Le côté adhésif du timbre est recouvert de 2 bandes protectrices disposées l'une sous l'autre. Enlevez une moitié de la bande protectrice et appliquez le côté adhésif du timbre sur la peau, en appuyant fermement.

Repliez le timbre sur lui-même et, du bout des doigts, aplatissez doucement la partie restante du timbre sur votre peau. La seconde moitié de la bande protectrice devrait se détacher à la fin de l'opération. Appuyez fermement sur l'ensemble du timbre avec vos doigts pour vous assurer que le timbre adhère bien et reste bien en place. En appliquant le timbre, évitez de toucher la surface adhésive car cela pourrait décoller le timbre prématurément. Jetez les 2 bandes protectrices.

Le contact de l'eau lors d'activités comme le bain, la natation, la douche ou l'exercice ne modifiera pas le mode d'action du timbre OXYTROL. Toutefois, essayez d'éviter tout frottement sur le site d'application au cours de ces activités.

Si le timbre se décolle partiellement ou complètement, remettez-le au même endroit en exerçant une pression adéquate et continuez à suivre votre calendrier de traitement initial. Si le timbre ne colle plus, jetez-le. Appliquez alors un nouveau timbre à un autre endroit et poursuivez votre traitement habituel. Si vous oubliez de changer votre timbre après 3 ou 4 jours, enlevez l'ancien timbre et appliquez-en un nouveau à un endroit différent tout en continuant à suivre votre calendrier de traitement initial.

Au moment de changer le timbre OXYTROL, enlevez délicatement l'ancien timbre en prenant soin de ne pas léser votre peau. Une fois retiré, pliez le timbre usagé en deux, les surfaces adhésives l'une contre l'autre, et insérez-le dans la pochette du timbre de remplacement. Étant donné que le timbre contient toujours un peu d'oxybutynine, jetez-le en vous assurant qu'il ne pourra plus être utilisé ni avalé accidentellement, en particulier par des enfants ou des animaux de compagnie.

Après le retrait du timbre, un nettoyage délicat du site d'application avec de l'eau tiède et un savon doux devrait enlever toute trace de substance adhésive résiduelle de votre peau. Une petite quantité d'huile pour bébés peut être également utilisée pour enlever tout résidu de colle. Les traces de colle persistantes peuvent nécessiter le recours à une compresse médicale spéciale disponible en pharmacie. L'alcool ou autres solvants liquides (dissolvant pour vernis à ongles ou autres solvants) peuvent causer une irritation de la peau et ne doivent pas être utilisés.

Le système transdermique OXYTROL doit être conservé à une température ambiante de 25 °C. Il peut également être entreposé temporairement à une température variant entre 15 °C et 30 °C. Gardez OXYTROL et tout autre médicament en lieu sûr et sécuritaire et hors de la portée des enfants.

Recommandations générales à propos d'OXYTROL

Ne donnez pas OXYTROL à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait nuire à leur santé.

Ce feuillet résume les renseignements les plus importants sur OXYTROL. Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires, veuillez consulter votre médecin. Vous pouvez vous adresser à votre pharmacien ou à votre médecin pour obtenir les renseignements sur OXYTROL réservés aux professionnels de la santé. Vous pouvez obtenir plus de renseignements sur OXYTROL auprès du Service d'information médicale au 1 888-OXYTROL (1 888-550-6060).

Fabriqué par : Watson Laboratories, Inc., 417 Wakara Way, UT, 84108, États-Unis
Distribué par : Laboratoires Paladin Inc., Montréal, Canada, H4P 2T4

©2004 Watson Pharma Inc., Corona, CA, États-Unis 92880

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamique

L'oxybutynine agit en tant qu'antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques post ganglionnaires, entraînant la décontraction des muscles lisses de la vessie. Chez les patients souffrant de vessie hyperactive, caractérisée par une instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, des études cystométriques ont démontré que l'oxybutynine augmente la capacité maximale urinaire de la vessie et, de ce fait, augmente le volume avant la première contraction par le détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi l'urgence et la fréquence urinaires à la fois des épisodes d'incontinence et des mictions volontaires.

Pharmacocinétique

Absorption

L'oxybutynine est libérée à travers une peau intacte et dans la grande circulation par diffusion passive dans la couche cornée. La dose moyenne d'oxybutynine absorbée à partir du système transdermique **OXYTROL^{MC}** de 39 cm² est de 3,9 mg par jour. La dose nominale moyenne (écart type), de 0,10 (0,02) mg d'oxybutynine absorbée par cm², a été obtenue à partir d'une analyse du contenu d'oxybutynine résiduel des timbres transdermiques portés pendant 4 jours consécutifs par 76 volontaires en bonne santé lors de 303 occasions distinctes. Après l'application du premier timbre **OXYTROL^{MC}** à 3,9 mg/jour, les concentrations plasmatiques d'oxybutynine s'élèvent pendant environ 24 à 48 heures, atteignant des concentrations maximales moyennes de 3 à 4 ng/mL.

Ces concentrations à l'état d'équilibre sont ensuite maintenues jusqu'à 96 heures.

L'absorption de l'oxybutynine est bioéquivalente lorsque **OXYTROL^{MC}** est appliqué sur l'abdomen, les fesses ou les hanches.

Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées au cours d'une étude croisée et randomisée évaluant les trois sites d'application recommandés, chez 24 hommes et femmes en bonne santé, apparaissent sur la figure 1.

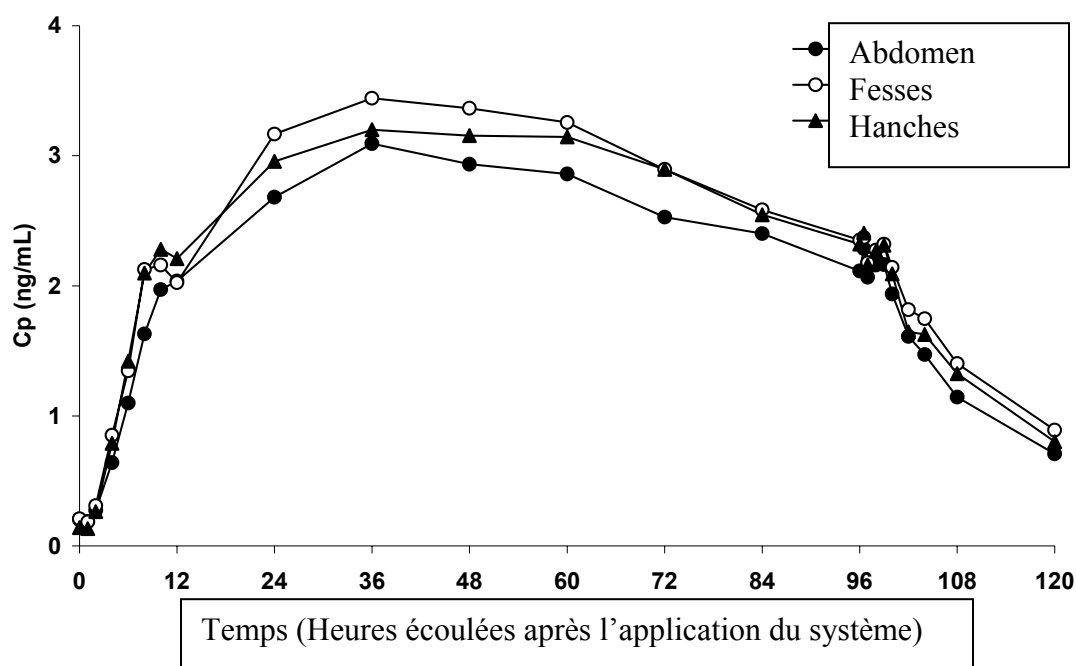


Figure 1 : Concentrations plasmatiques (Cp) moyennes d'oxybutynine observées chez 24 volontaires de sexe masculin et féminin en bonne santé suivant l'application d'une dose unique d'OXYTROL^{MC} à 3,9 mg/jour sur l'abdomen, les fesses et les hanches (retrait du système à 96 heures).

Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine à l'état d'équilibre sont atteintes au cours de la deuxième application d'OXYTROL^{MC}. Les concentrations plasmatiques

moyennes à l'état d'équilibre étaient de 3,1 ng/mL pour l'oxybutynine et de 3,8 ng/mL pour la N-déséthoxybutynine (Figure 2).

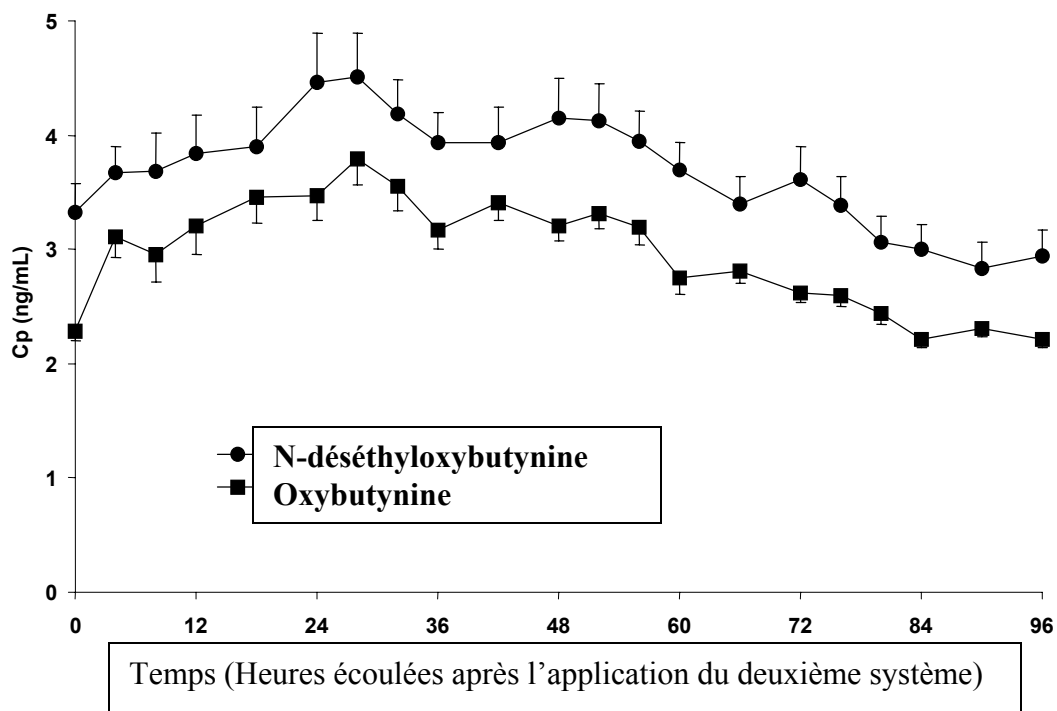


Figure 2 : Concentrations plasmatiques (Cp) moyennes (erreur type de la moyenne) à l'état d'équilibre pour l'oxybutynine et la N-déséthoxybutynine mesurées chez 13 sujets volontaires en bonne santé suivant l'application du deuxième système transdermique dans le cadre d'une étude croisée et randomisée à doses multiples.

Le tableau 3 résume les paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine chez des sujets volontaires en bonne santé suivant l'application unique et multiple du système transdermique **OXYTROL^{MC}**.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) de l'oxybutynine dans le cadre d'études évaluant l'application unique et multiple d'OXYTROL^{MC} sur l'abdomen chez des hommes et femmes en bonne santé.

Application	Oxybutynine			
	C _{max} (ÉT) (ng/mL)	T _{max} ¹ (h)	C _{moy} (ÉT) (ng/mL)	ASC (ÉT) (ng/mL x h)
Unique	3,0 (0,8)	48	-	245 (59) ²
	3,4 (1,1)	36	-	279 (99) ²
Multiple	6,6 (2,4)	10	4,2 (1,1)	408 (108) ³
	4,2 (1,0)	28	3,1 (0,7)	259 (57) ⁴

1 T_{max} (à titre de temps médian)

2 ASC_{inf}

3 ASC₀₋₉₆

4 ASC₀₋₈₄

Distribution

L'oxybutynine est largement distribuée dans les tissus corporels après absorption systémique. Le volume de distribution a été estimé à 193 litres après administration intraveineuse de 5 mg de chlorure d'oxybutynine.

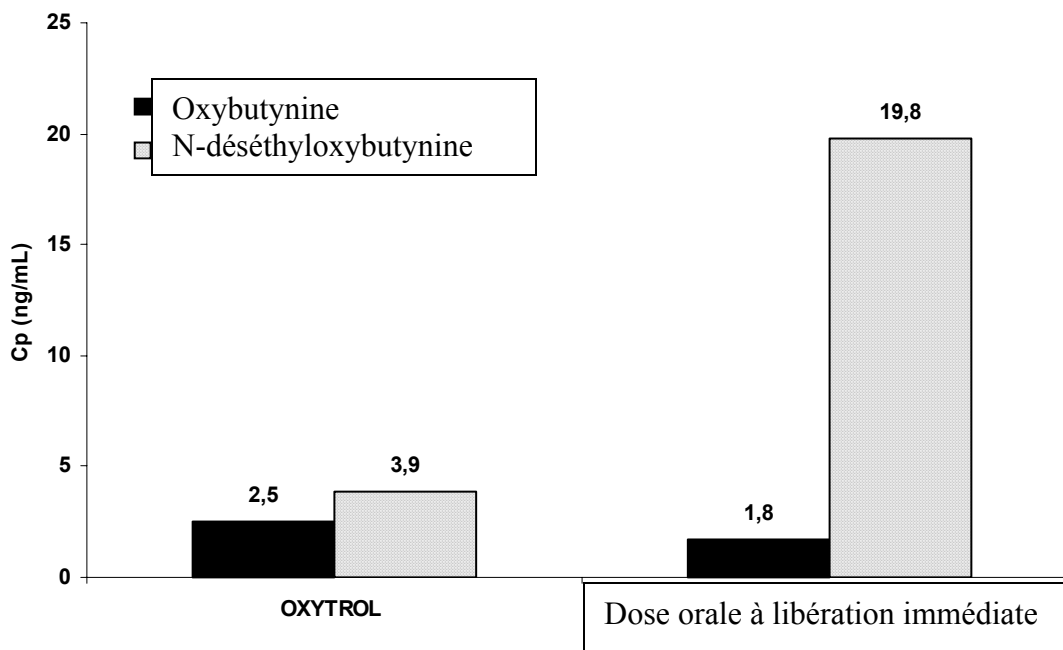
Métabolisme

L'oxybutynine est principalement métabolisée par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450, en particulier par le CYP 3A4 que l'on trouve essentiellement dans le foie et la paroi de l'intestin. Ses métabolites comprennent l'acide phénylcyclohexylglycolique, pharmacologiquement inactif, et la N-déséthoxybutynine, pharmacologiquement active.

Après administration orale d'oxybutynine, le métabolisme de premier passage pré-systémique produit une biodisponibilité orale d'environ 6 % et une concentration plasmatique plus élevée du métabolite N-déséthoxybutynine par comparaison avec l'oxybutynine (voir la figure 3). Le rapport concentration plasmatique-ASC du métabolite N-déséthoxybutynine et du composé d'origine suite à l'administration d'une dose unique orale de 5 mg de chlorure d'oxybutynine était de 11,9:1.

L'application transdermique d'oxybutynine évite le métabolisme gastro-intestinal et hépatique de premier passage, réduisant ainsi la formation du métabolite N-déséthoxybutynine (voir la figure 3). Seules de faibles quantités de CYP 3A4 sont retrouvées sur la peau, limitant le métabolisme pré-systémique au cours de l'absorption transdermique. Le rapport concentration plasmatique-ASC du métabolite N-déséthoxybutynine et du composé d'origine suite aux applications multiples du système transdermique **OXYTROL^{MC}** était de 1,3:1.

Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes (Cp) mesurées après une application unique de 96 heures du système OXYTROL^{MC} à 3,9 mg/jour (ASC_{inf}/96) et après l'administration orale d'une dose unique de 5 mg de chlorure d'oxybutynine à libération immédiate (ASC_{inf}/8) auprès 16 volontaires de sexe masculin et féminin en bonne santé.



Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination de l'oxybutynine est d'environ 2 heures. Après le retrait d'OXYTROL^{MC}, les concentrations plasmatiques d'oxybutynine et de N-déséthylbutynine diminuent avec une demi-vie apparente d'environ 7 ou 8 heures.

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. De même, moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée sous forme de métabolite N-déséthylbutynine.

Populations spéciales

Sexe :

L'analyse des données pharmacocinétiques provenant des études de phase I montre que le métabolisme de l'oxybutynine est légèrement plus important chez les femmes que chez les hommes. Cela concorde avec l'activité plus forte bien connue du cytochrome CYP 1A4 observée chez les femmes (Beirle *et al.* 1999). Toutefois, on n'a pas constaté de différences entre les hommes et les femmes dans l'analyse des concentrations d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine à l'état d'équilibre chez les patients souffrant de vessie hyperactive dans le cadre du programme de développement clinique.

Personnes âgées :

Il n'a pas été établi que l'âge exerçait un effet significatif sur les concentrations d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine à l'état d'équilibre chez les patients souffrant de vessie hyperactive, y compris les patients âgés au maximum de 88 ans.

Race :

Il n'a pas été établi que la race exerçait un effet significatif sur les concentrations d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine à l'état d'équilibre.

Enfants :

Des études pharmacocinétiques et cliniques n'ont pas été menées auprès de cette population de patients pour l'indication de la vessie hyperactive.

Insuffisance hépatique et rénale :

Cette population de patients n'a pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques dans le cadre du programme de développement clinique sur **OXYTROL^{MC}**.

Études cliniques

L'efficacité et l'innocuité d'**OXYTROL^{MC}** ont été évaluées chez des patients présentant les symptômes d'urgence mictionnelle et d'incontinence urinaire ayant participé à deux études contrôlées de phase III et à une phase de prolongation en mode ouvert. L'Étude 1 consistait en une étude contrôlée par placebo de phase III, comparant l'innocuité et l'efficacité d'**OXYTROL^{MC}** à des niveaux de doses de 1,3 mg, 2,6 mg et 3,9 mg/jour par rapport au placebo chez 520 patients. L'essai ouvert s'adressait aux patients ayant terminé l'étude. L'Étude 2 consistait en une étude de phase III, comparant l'innocuité et l'efficacité d'**OXYTROL^{MC}** à 3,9 mg/jour avec celles d'un agent de comparaison actif et d'un placebo chez 361 patients.

Étude 1

L'Étude 1 était une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu et avec groupes parallèles, évaluant trois niveaux de doses d'**OXYTROL^{MC}** chez 520 patients. Au cours du traitement à double insu de 12 semaines, les patients ont reçu des doses de 1,3, 2,6 et 3,9 mg/jour d'**OXYTROL^{MC}** et des doses de placebo correspondantes. Un essai ouvert avec ajustement des doses a permis de prolonger le traitement pendant 40 semaines pour les patients ayant achevé la période de traitement à

double insu. La majorité des patients étaient de race blanche (91 %) dont 92 % de sexe féminin âgés en moyenne de 61 ans (valeurs extrêmes, de 20 à 88 ans). Les critères d'admissibilité à l'étude consistaient pour les patients à présenter une incontinence urinaire par impériosité ou mixte (avec prédominance pour l'incontinence par impériosité), des épisodes d'incontinence par impériosité de ≥ 10 par semaine et ≥ 8 mictions par jour. Le diagnostic d'incontinence par impériosité a été confirmé par les antécédents médicaux des patients et le relevé des mictions au cours de la période sans traitement (au début de l'étude). Près de 80 % des patients n'avaient pas suivi de traitement pharmacologique pour l'incontinence. Les réductions des épisodes d'incontinence hebdomadaires, de la fréquence urinaire et de la quantité d'urine éliminée entre les groupes sous placebo et sous traitement actif sont résumées au tableau 4.

Tableau 4 : Changement moyen et médian du début à la fin du traitement (semaine 12 ou report de la dernière observation) des épisodes d'incontinence, de la fréquence urinaire et de la quantité d'urine éliminée chez des patients traités par OXYTROL^{MC} à 3,9 mg/jour ou un placebo pendant 12 semaines (Étude 1)

Paramètre	Placebo		OXYTROL ^{MC} à 3,9 mg/mL	
	127		120	
	Moyenne (ÉT)	Médiane	Moyenne (ÉT)	Médiane
Épisodes d'incontinence hebdomadaires				
Valeurs de départ	37,7 (24,0)	30	34,3 (18,2)	31
Réduction	19,2 (21,4)	15	21,0 (17,1)	19
Valeur <i>p</i> par rapport au placebo	-		0,0265*	
Fréquence urinaire quotidienne				
Valeurs de départ	12,3 (3,5)	11	11,8 (3,1)	11
Réduction	1,6 (3,0)	1	2,2 (2,5)	2
Valeur <i>p</i> par rapport au placebo	-		0,0313*	
Quantité d'urine éliminée (mL)				
Valeurs de départ	175,9 (69,5)	166,5	171,6 (65,1)	168
Augmentation	10,5 (56,9)	5,5	31,6 (65,6)	26
Valeur <i>p</i> par rapport au placebo	-		0,0009**	

* Comparaison significative si $p < 0,05$

** Comparaison significative si $p \leq 0,0167$

Étude 2

L'Étude 2 était une étude randomisée, à double insu et à double feinte comparant **OXYTROL^{MC}** à 3,9 mg/jour à un agent de comparaison actif (capsules de 4 mg par jour de toltrérodine à libération prolongée à prise orale) et au placebo chez 361 patients. La majorité des patients étaient de race blanche (95 %) dont 93 % de sexe féminin âgés en moyenne de 64 ans (valeurs extrêmes, de 18 à 89 ans). Les critères d'admissibilité à l'étude consistaient pour les patients à présenter une incontinence urinaire par impériosité ou mixte (avec prédominance pour l'incontinence par impériosité), et à avoir répondu de manière bénéfique au traitement anticholinergique suivi avant leur entrée dans l'étude. La durée moyenne du traitement pharmacologique antérieur dépassait deux ans. Le diagnostic d'incontinence par impériosité a été confirmé par les antécédents médicaux des patients et le relevé des mictions au cours de la période sans traitement (au début de l'étude). Les réductions des épisodes d'incontinence quotidiens, de la fréquence urinaire et de la quantité d'urine éliminée entre les groupes sous placebo et sous traitement actif sont résumées au tableau 5.

Tableau 5 : Changement moyen et médian du début à la fin du traitement (semaine 12 ou report de la dernière observation) des épisodes d'incontinence, de la fréquence urinaire et de la quantité d'urine éliminée chez des patients traités par OXYTROL^{MC} à 3,9 mg/jour ou un placebo pendant 12 semaines (Étude 2)

Paramètre	Placebo		OXYTROL ^{MC} à 3,9 mg/mL	
	117		121	
	Moyenne (ÉT)	Médiane	Moyenne (ÉT)	Médiane
Épisodes d'incontinence quotidiens				
Valeurs de départ	5,0 (3,2)	4	4,7 (2,9)	4
Réduction	2,1 (3,0)	2	2,9 (3,0)	3
Valeur <i>p</i> par rapport au placebo	-		0,0137*	
Fréquence urinaire quotidienne				
Valeurs de départ	12,3 (3,3)	12	12,4 (2,9)	12
Réduction	1,4 (2,7)	1	1,9 (2,7)	2
Valeur <i>p</i> par rapport au placebo	-		0,1010*	
Quantité d'urine éliminée (mL)				
Valeurs de départ	175,0 (68,0)	171,0	164,8 (62,3)	160
Augmentation	9,3 (63,1)	5,5	32,0 (55,2)	24
Valeur <i>p</i> par rapport au placebo	-		0,0010*	

* Comparaison significative si $p < 0,05$

Adhérence

L'adhérence du système transdermique **OXYTROL^{MC}** a été évaluée au cours des deux essais de phase III décrits plus haut (voir **Études cliniques**). Dans l'Étude 2, on a évalué la capacité d'adhérence de 993 systèmes transdermiques chez 361 patients sous traitement actif et sous placebo. Le taux d'adhérence minimal des timbres était de 75 % dans 99 % des cas. Un décollement a été uniquement observé sur les rebords du timbre et un taux d'adhérence parfaite a été signalé par 92 % des patients. On n'a pas signalé de cas de décollement complet du timbre dans le cadre de cette étude.

L'évaluation des propriétés adhésives du système transdermique **OXYTROL^{MC}** au cours de l'Étude 1 a permis de tester 300 systèmes chez 97 patients. Les résultats de l'évaluation de l'adhérence étaient comparables, bien que deux systèmes transdermiques **OXYTROL^{MC}** se soient décollés complètement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a estimé que la dose létale minimale unique d'oxybutynine administrée par voie sous-cutanée à des rats était de > 12 000 mg/kg. Les survivants présentaient une altération de l'activité motrice et une démarche instable. Les effets anticholinergiques et dépresseurs sur les muscles lisses, tels que la mydriase, ont été observés à toutes les doses testées. Une induration a été observée au point d'injection à la dose de 3 000 mg/kg et au-delà.

Chez des chiens, l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de 2 000 mg/kg d'oxybutynine, la dose la plus élevée étudiée, n'était pas létale. Toutes les autres doses étudiées, y compris la dose la plus faible de 125 mg/kg, ont entraîné des signes d'activité anticholinergique marquée. On a relevé une diminution ou la disparition du réflexe photomoteur, de la sécheresse nasale, une réduction de la sécrétion salivaire et de la constipation. Les réactions observées aux points d'injection comprenaient un cor, une induration ou un ulcère et étaient probablement dues à des effets irritants. Les deux doses élevées administrées (500 et 2 000 mg/kg) ont produit des concentrations plasmatiques maximales d'oxybutynine se situant entre 399 et 719 ng/mL et des valeurs de l'ASC dépassant 20 000 ng.h/mL.

L'administration d'oxybutynine par voie percutanée à une dose d'environ 1 300 mg/m², correspondant à une exposition de la surface corporelle d'environ 10 %, n'a causé aucune mortalité. Les effets pharmacologiques transitoires, tels que la mydriase et la diminution du réflexe photomoteur ont été observés à toutes les doses étudiées. Aucun autre effet particulier n'a été observé. L'exposition systémique à la dose de 1 300 mg/m² administrée par voie percutanée était d'environ 10 % de celle observée à la dose de 125 mg/kg administrée par voie sous-cutanée.

Toxicité suite à l'administration de doses répétées

Des doses répétées d'oxybutynine ont été administrées par voie sous-cutanée à des rats pendant 13 semaines (0, 1,2, 9 ou 72 mg/kg tous les trois jours). La dose a été

administrée tous les trois jours pendant 90 jours. On a observé les réactions suivantes : mydriase à tous les niveaux de dosage; augmentation de la consommation d'eau et du volume urinaire aux doses de 9 et 72 mg/kg. Le seul autre effet noté à la dose de 1,2 mg/kg a été une augmentation de la numération globulaire qui s'est accentuée à la dose la plus élevée. Parmi les autres effets relevés figuraient l'induration, l'ulcère, la formation de croûtes aux points d'injection et une augmentation du nombre de globules blancs. Les effets non spécifiques, comme l'inhibition du gain pondéral et la diminution de la consommation de nourriture ont laissé entrevoir une détérioration de l'état de santé général. Aucun autre effet particulier ni différences entre sexes n'ont été observés. On n'a pas enregistré de résultats significatifs au plan histopathologique.

Des données toxicocinétiques révèlent une légère accumulation de l'exposition pour les deux niveaux de dosage les plus faibles, mais une exposition plasmatique plus importante à l'oxybutynine au jour 84 qu'au jour 1 pour la dose de 72 mg/kg.

Chez les chiens, les doses administrées tous les trois jours étaient de 1,2, 6 et 30 mg/kg et il s'agissait de 3 animaux/sexe/groupe. Une mydriase, des réactions au point d'injection locale ainsi que des modifications dans les examens biochimiques sanguins se sont produites à la dose la plus faible. L'administration de doses plus élevées a causé une toxicité attendue.

Études de cancérogénicité

Une étude d'une durée de 24 mois au cours de laquelle des rats ont reçu des doses de chlorure d'oxybutynine de 20, 80 et 160 mg/kg n'a révélé aucun signe de cancérogénicité.

Études de génotoxicité et de reproduction

L'oxybutynine n'a pas présenté de pouvoir mutagène lors du test de mutation inverse bactérienne (ou test d'Ames) sur *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium*. Les résultats de l'épreuve des aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères *in vitro* et du test du micronoyau dans la moelle osseuse chez la souris étaient également négatifs. En résumé, aucun signe de génotoxicité n'a pu être observé.

Dans les études de reproduction chez le rat, la dose sans effet sur la fertilité de la femelle était proche de 5 mg/kg/jour. La dose de 125 mg/kg/jour n'a pas affecté la blastogenèse primaire. Les taux d'implantation et de mortalité chez les rats n'ont pas connu de modification statistiquement significative à la dose de 125 mg/kg; mais le nombre d'embryons vivants était réduit aux doses de 25 et de 125 mg/kg, ce qui incite à la prudence lorsque l'on envisage d'administrer de l'oxybutynine à des femmes enceintes.

Chez les lapins, la toxicité a été observée à des doses très faibles (moins de 1 mg/kg). Cependant, l'incidence des anomalies chez les nouveau-nés survivants n'a pas augmenté avec l'administration de doses d'oxybutynine allant jusqu'à 25 mg/kg.

Les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat et le lapin révèlent une légère augmentation des malformations fœtales chez les rats, accompagnée d'un allongement de la période gestationnelle et d'une altération du développement post-natal, à des doses associées à une toxicité maternelle. Chez les rats, les doses plus faibles (20 mg/kg) n'ont pas entraîné d'effets indésirables et chez les lapins, la dose de 48 mg/kg n'a produit aucun effet sur le développement embryofœtal et ce, malgré la toxicité maternelle.

En résumé, les études de reproduction évaluant le chlorure d'oxybutynine chez le rat et le lapin n'ont montré aucune preuve concluante d'anomalie de la fertilité ni d'effet nuisible pour le fœtus animal.

Études sur la tolérance locale

Aucune phototoxicité cutanée n'a été observée suivant l'application de l'oxybutynine à des cobayes exposés à des rayons ultraviolets pendant 24 heures. Les timbres d'oxybutynine n'ont pas entraîné de sensibilisation de contact à effet retardé.

L'indice d'irritation dermique primaire était estimé à 0,8 (irritant à peine perceptible) pour le timbre placebo et de 1,9 (léger irritant) pour le timbre d'oxybutynine.

RÉFÉRENCES

Banerjee S, Routledge PA, Pugh S *et al.* Poisoning with oxybutynin. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:225-6.

Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 529-547.

Corcos J, Beaulieu S, Donovan J, *et al.* Quality of life assessment in men and women with urinary incontinence. *J Urol* 2002; 168: 896-905.

Davila GW, Neimark M. The overactive bladder: Prevalence and effects on quality of life. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 173-181.

Douchamps J, Derenne F, Stockis A, *et al.* The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 515-520.

Dwyer PL, Rosamila A. Evaluation and diagnosis of overactive bladder. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 193-204.

Edwards, J.A., *et al.* Reproductive toxicity studies with oxybutynin hydrochloride. *Toxicology* 1986; 40:31-44.

Hughes KM, *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: 859-869.

Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas HL, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 73-75.

Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, McClish D, Fanti JA. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Quality of Life Res* 1994; 3: 291-306.

Smith ER, Wright SE, Aberg G, Fang Y, McCullough JR. Comparison of the antimuscarinic and antispasmodic actions of racemic oxybutynin and desethyloxybutynin and their enantiomers with those of racemic terodiline. *Arzneim-Forsch* 1998; 48: 1012-1018.

Wein AJ. Overactive bladder: Defining the disease. *Am J Man Care* 2000; 6(11 Suppl): S559-S564.

Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995; 6: 243-262.