

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

VESOXX 1 mg/ml, solution intravésicale

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 ml de solution contient 1 mg de chlorhydrate d'oxybutynine

Une seringue graduée pré-remplie prête à l'emploi de 10 ml de solution contient 10 mg de chlorhydrate d'oxybutynine.

Excipients avec effet connu : sodium 3,56 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution intravésicale.

Solution claire incolore avec un pH de 3,6 à 4,5

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

VESOXX 1 mg/ml est indiqué pour la suppression de l'hyperactivité neurogène du détrusor (HND) chez les enfants à partir de 6 ans et les adultes, qui ont recours au cathétérisme intermittent propre (CIC) pour la vidange vésicale, s'ils ne peuvent pas être pris en charge de manière adéquate par un traitement aux anticholinergiques oraux en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'effets indésirables intolérables.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

L'ajustement de la dose initiale doit être effectué par un neuro-urologue sous étroit contrôle urodynamique.

Il n'y a pas de règles fixes pour le schéma posologique en raison des différences interindividuelles élevées de la pression intravésicale et des doses requises pour améliorer l'hyperactivité neurogène du détrusor. Le schéma posologique (doses et horaires) doit par conséquent être déterminé individuellement selon les besoins du patient.

Des dosages individuels seront appliqués pour contrôler suffisamment les paramètres urodynamiques (pression maximale du détrusor < 40 cm H<sub>2</sub>O) visant à une inhibition complète de l'hyperactivité neurogène du détrusor.

Durant le traitement par oxybutynine intravésicale, les paramètres urodynamiques doivent être contrôlés à intervalles réguliers, tel que défini par l'urologue traitant.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du chlorhydrate d'oxybutynine chez les enfants âgés de 0 à 5 ans n'ont pas encore été établies.

*Recommandations posologiques chez les adolescents à partir de 12 ans, les adultes et les personnes âgées*

Les recommandations posologiques ont été calculées en fonction des percentiles de poids corporel des différents groupes d'âge (tableau 1).

*Tableau 1 : Recommandations posologiques dans les groupes d'âge suivants*

Groupe d'âge	Âge (ans)	Dose initiale quotidienne recommandée [mg]	Dose quotidienne totale recommandée [mg]
<b>Enfants</b>	6 - 12	individuel, voir plus bas	2 - 30
<b>Adolescents</b>	12 - 18	10	10 - 40
<b>Adultes</b>	19 - 65	10	10 - 40
<b>Personnes âgées</b>	plus de 65 ans	10	10 - 30

Si des doses plus élevées que la dose de départ sont jugées nécessaires, la dose doit être augmentée en utilisant une approche par paliers jusqu'à ce que l'hyperactivité neurogène du détresseur soit suffisamment contrôlée pour permettre une surveillance étroite de l'efficacité et de la sécurité. Les doses d'entretien quotidiennes requises peuvent être divisées en plusieurs prises (tableaux 2 et 3). Considérant un nombre de six cathétérisations intermittentes propres (CIC) par jour, le schéma posologique suivant est recommandé :

*Tableau 2 : Schéma posologique recommandé (enfants âgés de 6 à 12 ans)*

Dose quotidienne [mg]	Dose administrée par application [mg]					
	CIC 1	CIC 2	CIC 3	CIC 4	CIC 5	CIC 6
<b>2</b>	2	-	-	-	-	-
<b>5</b>	5	-	-	-	-	-
<b>10</b>	5	-	5	-	-	-
<b>15</b>	5	-	5	-	5	-
<b>20</b>	10	-	10	-	-	-
<b>30</b>	10	-	10	-	10	-

*Tableau 3 : Schéma posologique recommandé pour des doses initiales de 10 mg (adolescents âgés de 12 ans et plus, adultes et personnes âgées)*

Dose quotidienne [mg]	Dose administrée par application [mg]					
	CIC 1	CIC 2	CIC 3	CIC 4	CIC 5	CIC 6
<b>10</b>	5	-	5	-	-	-
<b>20</b>	10	-	10	-	-	-
<b>30</b>	10	-	10	-	10	-
<b>40</b>	10	10	10	-	10	-

### *Enfants (de 6 à 12 ans)*

La posologie est individuelle avec une dose initiale de 0,1 mg/kg par voie intravésicale le matin. La dose peut être ajustée après une semaine de traitement. La dose efficace la plus faible doit être choisie. La dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 30 mg par jour pour obtenir un effet adéquat, à condition que les effets indésirables soient tolérés. Il ne faut pas administrer plus de 10 mg par dose isolée.

La sécurité et l'efficacité du chlorhydrate d'oxybutynine chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies.

### *Personnes âgées (plus de 65 ans)*

Comme pour les autres anticholinergiques, la précaution est de rigueur chez les patients fragiles ou âgés, en particulier lorsque des doses supérieures à 30 mg par jour sont considérées comme nécessaires (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisance hépatique ou rénale*

VESOXX 1 mg/ml doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'utilisation de VESOXX 1 mg/ml chez ces patients doit être soigneusement surveillée et des réductions de dose peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

Instillation intravésicale.

Pour garantir un traitement sûr et efficace, les patients doivent être familiers avec la procédure de cathétérisme intermittent propre (CIC). Les patients et/ou parents, soignants, doivent être formés au CIC et à la procédure d'administration par des professionnels de la santé spécialisés.

Dès que les conditions environnementales sont aseptiques, un cathéter urétral stérile jetable est inséré dans la vessie. La vessie doit être vidée complètement avant l'instillation.

La seringue graduée pré-remplie est extraite du blister et le bouchon retiré de la seringue.

Seringue préremplie, en copolymère de cyclooléfine, avec un filetage de type luer lock (en association avec un adaptateur luer lock – non inclus – pour la connexion avec des systèmes de cathéter)	Seringue préremplie en polypropylène (pour une connexion directe avec des systèmes de cathéter standard)
Un adaptateur luer lock conique cranté est vissé sur l'extrémité de la seringue. La seringue est reliée au cathéter à l'aide de l'adaptateur luer lock conique cranté. La quantité de solution d'oxybutynine nécessaire est instillée dans la vessie en exerçant une pression constante sur le piston de la seringue.	Le cône fuselé de la seringue est connecté directement au cathéter. La quantité de solution d'oxybutynine nécessaire est instillée dans la vessie en exerçant une pression constante sur le piston de la seringue.

Si l'application nécessite moins de 10 ml (le contenu d'une seringue), la solution non utilisée restant dans la seringue doit être ramenée en pharmacie pour y être successivement éliminée.

Après l'instillation, le cathéter est retiré.

La solution instillée reste dans la vessie jusqu'à la prochaine cathétérisation.

Seringue préremplie, en copolymère de cyclooléfine, avec un filetage de type luer lock (en association avec un adaptateur luer lock – non inclus – pour la connexion avec des systèmes de cathéter)	Seringue préremplie en polypropylène (pour une connexion directe avec des systèmes de cathéter standard)
---	--

Tout médicament non utilisé (voir rubrique 6.3), le cathéter urétral et l'adaptateur luer lock conique cranté doivent être éliminés (voir rubrique 6.3).	Tout médicament non utilisé (voir rubrique 6.3) et le cathéter urétral doivent être éliminés (voir rubrique 6.3).
--	---

La durée du traitement dépend des symptômes, de la maladie sous-jacente et/ou de l'objectif thérapeutique et est déterminée par le médecin traitant.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affection gastro-intestinale sévère (par ex., colite ulcéreuse sévère et mégacôlon toxique)
- Myasthénie grave
- Glaucome à angle étroit et chez les patients à risque pour ces affections.
- Patients souffrant d'une obstruction urinaire lorsqu'une rétention urinaire peut se produire.
- Mictions fréquentes la nuit causées par une maladie cardiaque ou rénale.
- Oxygénothérapie concomitante.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'infection des voies urinaires, un traitement antibactérien approprié doit nécessairement être mis en place.

VESOXX 1 mg/ml doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, qui peuvent être plus sensibles aux effets des anticholinergiques centraux.

Des événements anticholinergiques psychiatriques et du système nerveux central (SNC), comme les troubles du sommeil (insomnie par exemple) et les troubles cognitifs, ont été associés à l'utilisation d'oxybutynine, en particulier chez les patients âgés (plus de 65 ans). La prudence est de rigueur lorsque l'oxybutynine est administré en concomitance avec d'autres anticholinergiques (voir aussi la rubrique 4.5). Si un patient présente de tels événements, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Les nitrates sublinguaux peuvent ne pas se dissoudre sous la langue en raison de la sécheresse de la bouche, réduisant l'effet thérapeutique (voir rubrique 4.5).

L'utilisation/l'administration de médicaments à base d'oxybutynine peut justifier les mises en garde suivantes :

#### *Affections gastro-intestinales*

Les anticholinergiques sont susceptibles de diminuer la motilité gastro-intestinale et doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux obstructifs, étant donné le risque de rétention gastrique. Ils doivent également être utilisés avec prudence chez les patients ayant une hernie hiatale/gastro-œsophagienne.

Les anticholinergiques doivent être utilisés avec précaution chez des patients présentant une neuropathie du système nerveux autonome ou une atteinte cognitive, et chez les patients souffrant de maladies hépatiques ou rénales (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être informés qu'un coup de chaleur (fièvre et insolation dues à la diminution de la sudation) peut survenir lorsque les anticholinergiques, tels que l'oxybutynine, sont utilisés dans un environnement où la température est élevée.

L'oxybutynine peut aggraver les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une maladie cardiaque coronaire, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une arythmie cardiaque, d'une tachycardie, d'une hypertension et d'une hypertrophie prostatique.

Étant donné que l'oxybutynine peut déclencher un glaucome à angle étroit, il est nécessaire d'informer le patient qu'il doit contacter immédiatement un médecin s'il constate une perte soudaine d'acuité visuelle ou une douleur oculaire. L'acuité visuelle et la pression intraoculaire doivent être suivies occasionnellement pendant le traitement.

L'oxybutynine peut entraîner une diminution du débit salivaire ce qui peut favoriser l'apparition de caries dentaires, de parodontites et de candidoses buccales.

Le risque d'effets indésirables anticholinergiques est clairement plus faible avec l'utilisation intravésicale qu'avec l'administration orale. C'est probablement dû au fait que l'oxybutynine est absorbée sur une période plus longue, avec un pic sérique retardé et un degré plus faible de métabolisme en N-déséthoxybutynine, le métabolite actif qui est la principale cause de ces effets indésirables.

#### Population pédiatrique

Chez les enfants, VESOLX 1 mg/ml doit être utilisé avec prudence, car ils peuvent être plus sensibles aux effets du produit, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables psychiatriques et sur le CNS.

Chez les enfants sous traitement à long terme par l'oxybutynine intravésicale, une fréquence accrue de bactériurie asymptomatique et d'infections des voies urinaires inférieures a été observée. En cas d'infection des voies urinaires au cours d'un traitement par l'oxybutynine, un traitement antibactérien approprié doit être instauré.

Ce médicament contient 3,56 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,18 % de l'apport maximal quotidien de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les agents anticholinergiques peuvent potentiellement modifier l'absorption de certains médicaments administrés de façon concomitante en raison des effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale.

Les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments concomitants (tels que les bisphosphonates) pouvant causer ou accentuer une œsophagite.

En raison de la sécheresse buccale, les nitrates administrés par voie sublinguale peuvent se dissoudre moins bien, ce qui peut entraîner une diminution de leur effet thérapeutique. Il est donc nécessaire d'informer les patients traités par des nitrates sublinguaux de la nécessité d'humidifier leur muqueuse buccale avant utilisation (voir rubrique 4.4).

L'oxybutynine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P 450. En appliquant l'oxybutynine par voie intravésicale, ce métabolisme de premier passage est substantiellement contourné. Toutefois, les interactions avec les médicaments qui inhibent l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P 450 ne peuvent pas être exclues. Ceci doit être pris en considération lors de l'utilisation d'antifongiques azolés (ex kétoconazole) ou d'antibiotiques macrolides (par ex., érythromycine) en concomitance avec l'oxybutynine.

L'activité anticholinergique de l'oxybutynine est augmentée par l'utilisation concomitante d'autres substances ou médicaments à activité anticholinergique, tels que l'amantadine et d'autres anticholinergiques antiparkinsoniens (par ex., le bipéridène, la lévodopa), les antihistaminiques, les antipsychotiques (par ex., les phénothiazines, les butyrophénones, la clozapine), la quinidine, les antidépresseurs tricycliques, l'atropine et les substances apparentées, telles que les antispasmodiques atropiniques ou le dipyrindamole.

L'oxybutynine peut antagoniser l'effet des traitements prokinétiques.

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la cholinestérase peut entraîner une réduction de leur efficacité.

Il est nécessaire d'informer les patients que l'alcool peut favoriser l'endormissement causé par des agents anticholinergiques comme l'oxybutynine (voir rubrique 4.7).

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'oxybutynine chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité mineure sur la reproduction (voir rubrique 5.3). VESOXX 1 mg/ml ne doit pas être utilisé durant la grossesse, à moins que les conditions cliniques de la mère ne requièrent un traitement.

##### Allaitement

Les informations disponibles montrent que l'oxybutynine passe dans le lait maternel chez le rat, mais le passage dans le lait maternel humain reste inconnu. L'utilisation d'oxybutynine n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur les possibles effets de l'utilisation d'oxybutynine sur la fertilité masculine et féminine.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Comme VESOXX 1 mg/ml peut entraîner une somnolence ou des troubles de l'accommodation, les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables observés avec le chlorhydrate d'oxybutynine tels que sécheresse de la bouche, somnolence et constipation reflètent principalement les propriétés anticholinergiques typiques de l'ingrédient actif.

Le tableau 4 rapporte les effets indésirables observés lors des essais cliniques avec l'utilisation intravésicale de chlorhydrate d'oxybutynine. Les effets indésirables sont classés par Classes de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

*Tableau 4 : Effets indésirables observés lors des essais cliniques avec l'utilisation intravésicale de chlorhydrate d'oxybutynine.*

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies urinaires, bactériurie asymptomatique	Inconnue
<b>Affections endocriniennes</b>	Hyperprolactinémie, augmentation de la prolactine	Inconnue
<b>Affections psychiatriques</b>	Indifférent, hallucinations, troubles cognitifs, hyperactivité, insomnie, agoraphobie, désorientation	Inconnue

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	Perturbation de l'attention, sensation vertigineuse, céphalée, somnolence, fatigue, dysgueusie, diminution du niveau de conscience, perte de conscience, syndrome anticholinergique, convulsion	Inconnue
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Vertiges	Inconnue
<b>Affections oculaires</b>	Sécheresse oculaire, sensation anormale dans l'œil, troubles de l'accommodation	Inconnue
<b>Affections cardiaques</b>	Tachycardie supraventriculaire	Inconnue
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension, bouffées vasomotrices au visage	Inconnue
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Constipation, sécheresse de la bouche, gêne abdominale, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes, nausée, dyspepsie, diarrhée	Inconnue
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Hypohidrose, rash, transpiration nocturne	Inconnue
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Impériosité mictionnelle, protéinurie, hématurie, trouble mictionnel	Inconnue
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Douleur au site d'instillation, soif, gêne thoracique, sensation de froid	Inconnue

Un patient a présenté une diminution de la saturation en oxygène au cours de l'oxygénothérapie à domicile (voir rubrique 4.3).

#### Population pédiatrique

Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets du médicament, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables psychiatriques et sur le CNS.

Les effets indésirables connus pour être associés à un traitement anticholinergique, mais non observé avec l'utilisation intravésicale d'oxybutynine durant les études cliniques sont : vomissements, anorexie, diminution de l'appétit, dysphagie, maladie de reflux gastro-œsophagien, une pseudo-obstruction chez les patients à risque (personnes âgées ou les patients souffrant de constipation et traités avec d'autres médicaments qui diminuent la motilité intestinale), état confusionnel, agitation, anxiété, cauchemars, paranoïa, symptômes de la dépression, dépendance à l'oxybutynine (chez les patients ayant des antécédents d'abus de drogues ou de médicaments), arythmie, coup de chaleur, glaucome à angle fermé, hypertension oculaire, peau sèche, angioedème, urticaire, photosensibilité, hypersensibilité.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance



Avenue Galilée 5/03  
1210 BRUXELLES

Boîte Postale 97  
1000 BRUXELLES

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec l'utilisation intravésicale d'oxybutynine.

##### Symptômes

Les symptômes de surdosage avec l'oxybutynine progressent à partir d'une intensification des effets secondaires habituels des troubles du SNC (de l'agitation et excitation à un comportement psychotique), changements circulatoires (bouffées vasomotrices, chute de la tension artérielle, insuffisance circulatoire, etc.), insuffisance respiratoire, paralysie et coma.

##### Traitement

La vessie doit être vidée immédiatement par l'intermédiaire du cathéter.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et traités symptomatiquement.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Urologiques - médicaments pour la fréquence urinaire et l'incontinence, code ATC : G04B D04.

##### Mécanisme d'action

L'oxybutynine agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques postganglionnaires, entraînant la relaxation du muscle lisse de la vessie.

Le chlorhydrate d'oxybutynine est un agent anticholinergique, qui exerce également un effet antispasmodique direct sur le muscle lisse. Il inhibe la contraction de la vessie et soulage les spasmes induits par divers stimuli ; il augmente le volume de la vessie, diminue la fréquence des contractions et retarde le besoin d'uriner associé à une vessie neurogène. Le relâchement des muscles lisses est dû à l'effet de type papavérine de l'antagonisme du processus distal à la jonction neuromusculaire, en plus de l'action anticholinergique de blocage des récepteurs de type muscariniques. De plus, le chlorhydrate d'oxybutynine a des propriétés anesthésiques locales.

##### Effets pharmacodynamiques

Les propriétés pharmacodynamiques de l'oxybutynine ont été étudiées après application intravésicale chez des enfants souffrant d'hyperactivité du détrusor. Les effets sur l'incontinence et sur les paramètres urodynamiques ont été importants, améliorant l'incontinence et les paramètres urodynamiques dans la majorité des cas. Le nombre de contractions hyperactives a diminué de manière significative. L'augmentation de la capacité vésicale cystométrique moyenne et la capacité vésicale cystométrique-à-attendue moyenne a été observée, alors que la pression de la vessie en fin de remplissage diminuait.

##### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du traitement intravésical à base d'oxybutynine pour le dysfonctionnement de la vessie neurogène a été étudiée dans des études cliniques à court terme et à long terme.

Dans presque toutes les études, le traitement intravésical avec le chlorhydrate d'oxybutynine a été efficace et l'on a montré qu'il était bien toléré chez les patients (adultes et enfants) souffrant d'hyperactivité neurogène du détrusor. L'HND résultait principalement d'une lésion de la moelle épinière ou d'une myéloméningocèle, bien que des patients atteints de tétraplégie, de paraplégie, de sclérose en plaques et de la maladie de Parkinson aient également été inclus dans les études.

Lors d'un essai clinique prospectif chez 15 enfants, la capacité vésicale cystométrique moyenne est passée de 114,2 ml au départ à 127,4 ml ( $p > 0,05$ ) et à 161,1 ml ( $p = 0,0091$ ) après 1,5 heure et 4 mois de traitement intravésical respectivement (Buyse et coll., 1995). La compliance vésicale moyenne a été significativement augmentée, passant de 2,5 ml/cm H<sub>2</sub>O au départ à 11,495 ml/cm H<sub>2</sub>O ( $p = 0,0114$ ) après 4 mois de traitement. Dans un autre essai prospectif chez 13 enfants, 12 ont montré une nette amélioration de la continence après traitement intravésical (Åmark et coll., 1998). Dans une évaluation rétrospective à long terme chez 13 enfants, la pression moyenne de remplissage de la vessie a diminué de  $52,5 \pm 24$  à  $24,5 \pm 14,4$  cm H<sub>2</sub>O (Humblet et coll., 2014).

L'efficacité de l'application intravésicale par rapport à l'application orale de l'oxybutynine a été examinée dans une autre étude clinique prospective multicentrique menée chez 35 patients (âgés de 18 à 70 ans) souffrant d'une HND confirmée par des études urodynamiques antérieures et ayant une expérience minimale de 6 semaines avec le CIC (Schröder et al., 2016). L'étude a confirmé que la capacité maximale de la vessie a augmenté de manière significative lors du traitement intravésical, passant de 18,1 ml (lors de l'application orale) à 116,6 ml (lors de l'application intravésicale).

Une étude supplémentaire d'une durée de 6 mois a soumis 25 patients adultes (âgés de 18 à 64 ans) souffrant de lésions médullaires à un traitement intravésical d'oxybutynine, à la suite d'un échec du traitement oral standard par oxybutynine (Pannek et al., 2000). Le traitement intravésical a entraîné une augmentation du volume de stockage vésical de 349 à 420 ml. La pression maximale moyenne de stockage a été réduite de manière significative, passant de 54 à 26,5 cm H<sub>2</sub>O. Les pressions de stockage du détrusor sont revenues à des valeurs inférieures à 40 cm H<sub>2</sub>O chez 21 des 25 patients pendant la durée de l'étude.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'oxybutynine intravésicale est bien absorbée à travers la paroi de la vessie dans la circulation systémique.

Les mesures des concentrations plasmatiques d'oxybutynine après administration intravésicale ont révélé une importante variabilité interindividuelle, mais il y avait une absorption importante du médicament également après application intravésicale avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes après une heure environ.

La pharmacocinétique du chlorhydrate d'oxybutynine administré par voie intravésicale a été étudiée chez des volontaires sains. L'exposition systémique (ASC) à l'oxybutynine racémique était significativement plus élevée après l'instillation (294 %) par rapport à l'administration par voie orale. En revanche, l'exposition systémique du métabolite N-déséthyl-oxybutynine était significativement plus faible après instillation (21 % de l'exposition après administration par voie orale). En conséquence, le ratio métabolite-parent était 14 fois plus faible en cas d'application intravésicale.

Ces observations indiquent clairement que le mode d'administration influe fortement sur l'absorption et, en particulier, le métabolisme de premier passage de l'oxybutynine. Clairement, l'effet de premier passage est considérablement réduit en cas d'application intravésicale.

Compte tenu de la biodisponibilité rapportée pour l'oxybutynine, d'environ 6 % après administration par voie orale, une biodisponibilité absolue d'environ 20 % peut être estimée pour le composé d'origine après instillation intravésicale.

### Distribution

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

### Biotransformation

L'oxybutynine administrée par voie orale est métabolisée principalement par le système enzymatique du cytochrome P450, en particulier par le CYP3A4, que l'on trouve essentiellement dans le foie et la paroi intestinale. Les métabolites incluent l'acide phénylcyclohexylglycolique, qui est pharmacologiquement inactif, et la N-déséthoxybutynine qui est pharmacologiquement active.

L'application intravésicale d'oxybutynine évite le premier passage gastro-intestinal et hépatique, réduisant ainsi la formation du métabolite N-déséthoxybutynine.

Le métabolite N-déséthoxybutynine semble produire plus d'effets anticholinergiques indésirables, en particulier sur les glandes salivaires, que le composé parent.

### Élimination

L'oxybutynine est rapidement éliminée de l'organisme après administration par voie orale et intravésicale. Il a été conclu des études pharmacocinétiques que l'oxybutynine intravésicale présente une élimination prolongée par rapport à l'administration par voie orale avec des demi-vies d'élimination mesurées de 2,56 et 1,48 h, respectivement. Les concentrations de l'oxybutynine et de son principal métabolite, le N-déséthoxybutynine, sont encore détectables dans le sérum 24 heures après administration intravésicale.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité aiguë, toxicité à doses répétées et la tolérance locale, génotoxicité, potentiel cancérigène, toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aux doses toxiques pour la mère, l'oxybutynine administrée par voie orale peut causer des malformations fœtales chez le rat.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide chlorhydrique  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

inconnues.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Les seringues préremplies sont des récipients unidoses – Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant administration relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de température pour sa conservation.

#### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie, en copolymère de cyclooléfine, avec un filetage de type luer lock (en association avec un adaptateur luer lock – non inclus – pour la connexion avec des systèmes de cathéter)	Seringue préremplie en polypropylène (pour une connexion directe avec des systèmes de cathéter standard)
10 ml de solution dans une seringue préremplie (copolymère de cyclooléfine) avec un bouchon-piston (caoutchouc-bromobutyle synthétique) et un embout capuchon (caoutchouc-bromobutyle synthétique).	10 ml de solution dans une seringue préremplie (polypropylène) avec un bouchon-piston (caoutchouc-bromobutyle synthétique) et un embout capuchon (caoutchouc-bromobutyle synthétique).

Carton de 100 seringues pré-remplies.

Carton de 12 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FARCO-PHARMA GmbH  
Gereonsmühlengasse 1-11  
50670 Köln  
Allemagne

### 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE533822

### 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

04/09/2018

### 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2022