

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rpms-OXYBUTYNIN

Sirop de chlorure d'oxybutynine, USP
1 mg/mL

Comprimés de chlorure d'oxybutynine, norme maison
2,5 mg & 5 mg

Anticholinergique/antispasmodique

PHARMASCIENCE INC.
6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, CANADA
H4P 2T4

Date de révision :
Le 28 octobre 2010

www.pharmascience.com

N° de contrôle : 137911

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Nom du produit

^{Pr}pms-OXYBUTYNIN

Sirop de chlorure d'oxybutynine, USP
1 mg/mL

Comprimés de chlorure d'oxybutynine, norme maison

2,5 mg & 5 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anticholinergique/antispasmodique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

pms-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) est une amine tertiaire à action anticholinergique qui exerce un effet antimuscarinique ainsi qu'un effet antispasmodique direct sur le muscle lisse. Des études in vitro ont démontré que ses effets anticholinergiques sont plus faibles que ceux de l'atropine, mais qu'il possède une plus grande activité antispasmodique. Il ne possède aucun effet d'inhibition sur les jonctions neuromusculaires squelettiques ou sur les ganglions autonomes (aucun effet antinicotinique).

En plus de son action décontractante sur le muscle lisse, l'oxybutynine exerce un effet analgésique et anesthésique local. Des études menées sur des animaux ont démontré que l'action de l'oxybutynine sur le SNC et sur le système cardiovasculaire était semblable mais plus faible que celle de l'atropine.

L'oxybutynine relâche la musculature lisse de la vessie. Des études cystométriques ont démontré que chez des patients souffrant de vessie neurogène non inhibée et neurogène réflexe, l'oxybutynine augmente la capacité vésicale, diminue la fréquence des contractions non inhibées du détrusor et retarde l'apparition du désir d'uriner. L'oxybutynine diminue donc l'urgence et la fréquence à la fois des épisodes d'incontinence et des mictions volontaires. L'amélioration de ces affections est mieux favorisée chez les patients souffrant de vessie neurogène non inhibée.

Le chlorure d'oxybutynine est facilement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Son action débute environ une heure après la prise d'une dose orale et continue pendant 6 à 10 heures.

Une étude à simple insu, à dose unique, randomisée, croisée a été menée pour évaluer le taux et l'ampleur d'absorption et la bioéquivalence entre le sirop de pms-OXYBUTYNIN à 5 mg (produit d'essai) et le sirop de Ditropan à 5 mg, une formulation commercialisée au Canada (produit de référence). La bioéquivalence entre les formulations a été évaluée sur la base de comparaison statistique des aires sous les concentrations plasmatiques et les courbes de temps (ASC), les concentrations maximales (C_{max}) et le temps pour atteindre des concentrations (T_{max}).

Le résumé des résultats obtenues est le suivant:

Les résultats pharmacocinétiques: valeurs moyennes (\pm CV%) étaient comme suit:

	Oxybutynine-Référence	Oxybutynine-Test
T_{max} observé	0,8 (51,8)	0,7 (27,7)
C_{max} observé	11,7 (68,8)	10,1 (58,4)
ASC_{cum}	19,35 (62,9)	17,01 (58,1)
ASC	23,79 (50,1)	21,24 (51,2)
Ratio ASC_{cum} /ASC	81,3 (19,1)	82,9 (16,4)
Temps moyen de séjour	1,4 (36,7)	1,4 (33,5)
$T_{1/2}$ élimination	1,9 (50,7)	1,7 (56,5)
		,
	Métabolite-Référence	Métabolite-Test
T_{max} observé	0,9 (39,7)	0,9 (27,4)
C_{max} observé	5,5 (33,7)	5,1 (28,2)
ASC_{cum}	16,0 (34,4)	14,8 (32,5)
ASC	17,7 (38,5)	16,3 (37,7)
Ratio ASC_{cum} /ASC	91,4 (5,7)	92,1 (5,1)
Temps moyen de séjour	2,6 (9,4)	2,5 (9,1)
$T_{1/2}$ élimination		2,0 (24,7)

Les résultats de la présente investigation montrent qu'aucune différence statistique n'a pu être détectée pour tous les paramètres pharmacocinétiques. Ils montrent également que la formulation d'essai, comprimé de pms-OXYBUTYNIN à 5 mg, est bioéquivalente à la formulation canadienne commercialisée, comprimé de DITROPAN à 5 mg, avec une biodisponibilité relative d'environ 90%.

Les résultats de l'étude de biodisponibilité des comprimés sont les suivants:

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Des comprimés de pms-OXYBUTYNIN à 5mg (Pharmascience inc., Québec, Canada, Lot #P-0008)

Versus

les comprimés de DITROPAN à 5mg (Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada inc., Ontario, Canada, Lot #K33838)

Administration orale unique de 10 mg (2 comprimés x 5 mg) sous les conditions de jeûne

De données mesurées d'oxybutynine

Paramètre	Moyenne géométrique		Ratio de moyenne géométrique
	Moyenne arithmétique (C.V.%)		
	Test	Référence	
ASC _T (ng.h/mL)	17,42 20,79 (62,3)	18,37 22,43 (72,2)	95
ASC (ng.h/mL)	19,32 22,45 (58,0)	20,51 24,44 (68,0)	94
C _{max} (ng/mL)	9,58 11,53 (63,0)	10,03 12,35 (65,3)	96
T _{max} (h)	0,67 (39,1)	0,76 (35,8)	---
T _{1/2el} (h)	1,77 (32,6)	2,03 (53,2)	---

Pour T_{max} et T_{1/2el}, seulement la moyenne arithmétique est présentée.

ANALYSES STATISTIQUES

PARAMÈTRE	PUISSANCE CORRIGÉE		PUISSANCE NON CORRIGÉE	
	RATIO(%)*	90%IC	RATIO (%)*	90% IC
ASC _T (T/R)**	100	89 - 111	95	85 - 106
ASC (T/R)	99	89 - 110	94	85 - 105
C _{max} (T/R)	100	---	96	---

* Basée sur la moyenne géométrique

** Test/Référence

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

pms-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) est indiqué pour le soulagement des symptômes associés à la miction chez les patients présentant une vessie neurogène non inhibée et neurogène réflexe (p. ex. urgence, fréquence, écoulement urinaire, incontinence par impériosité, dysurie).

CONTRE-INDICATIONS

pms-OXYBUTYNIN est contre-indiqué chez les patients atteints de glaucome, d'obstruction partielle ou totale du tractus gastro-intestinal, d'iléus paralytique, d'atonie intestinale des personnes âgées ou des malades affaiblis, de mégacôlon toxique qui complique la colite ulcéreuse, de colite grave, de myasthénie, d'uropathie obstructive et chez les patients à état cardiovasculaire instable en présence d'une hémorragie aiguë. pms-OXYBUTYNIN est contre-indiqué pour les patients qui ont démontré une hyper-sensibilité au produit.

MISES EN GARDE

pms-OXYBUTYNIN, administré lorsque la température ambiante est élevée, peut causer un épuisement anhidrotique (fièvre et coups de chaleur causés par une diminution de la transpiration).

La diarrhée peut être un symptôme précoce d'une obstruction intestinale incomplète, particulièrement chez les patients ayant subi une iléostomie ou une colostomie. Dans ces cas, un traitement avec pms-OXYBUTYNIN ne serait pas approprié et pourrait être nuisible.

L'oxybutynine peut produire la somnolence et la vue brouillée. Le patient devrait être mis en garde contre les activités exigeant une attention vigilante, comme la conduite d'un véhicule automobile ou l'utilisation d'autres machines, ou l'exécution d'un travail dangereux. L'alcool ou tout autre sédatif pourrait augmenter la somnolence causée par pms-OXYBUTYNIN.

Des examens préalables doivent inclure la cystométrie et d'autres techniques de diagnostic appropriées. La cystométrie doit être répétée à intervalles appropriés pour évaluer la réponse à la thérapie. En présence d'infection, on doit recourir à une thérapie antibiotique appropriée.

PRÉCAUTIONS

pms-OXYBUTYNIN doit être employé avec précaution chez les personnes âgées et chez les malades atteints d'une neuropathie autonome ou d'une maladie rénale ou hépatique. L'administration de fortes doses de pms-OXYBUTYNIN chez des malades souffrant de colite ulcéreuse pourrait réduire la mobilité intestinale au point de produire un iléus paralytique et de déclencher ou d'aggraver un mégacôlon toxique, complication grave de la maladie.

Les symptômes d'hyperthyroïdisme, de cardiopathie coronarienne, d'insuffisance cardiaque, d'arythmie, de tachycardie, d'hypertension et d'hypertrophie prostatique peuvent s'aggraver à la suite de l'administration de pms-OXYBUTYNIN. Le médicament doit être administré avec précaution aux malades atteints d'hernie hiatale associée à l'oesophagite peptique, car les médicaments anticholinergiques peuvent aggraver cette affection.

Grossesse :

L'innocuité d'oxybutynine pendant la grossesse n'a pas été démontrée. pms-OXYBUTYNIN ne doit donc pas être utilisé chez les femmes en mesure de procréer, à moins que, dans l'esprit du médecin traitant, les bienfaits prévus pour la patiente l'emportent sur les dangers possibles pour le fœtus.

Pédiatrie :

Puisque l'innocuité d'oxybutynine chez les enfants de moins de cinq ans n'a pas été démontrée, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

Allaitement :

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait humain. Étant donné que plusieurs médicaments passent dans le lait humain, on doit être prudent lorsqu'il s'agit d'administrer pms-OXYBUTYNIN pendant l'allaitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en relation avec l'oxybutynine :

bouche et gorge sèches, difficulté d'avaler, diminution de la transpiration, hésitation et rétention urinaire, vision embrouillée, dilatation de la pupille, cycloplégie, augmentation de la tension oculaire, palpitations, tachycardie, douleurs thoraciques, syncope, rougeurs, saignements du nez, somnolence, faiblesse, étourdissements, maux de tête, insomnie, changements d'humeur, nausées, vomissements, anorexie, goût métallique, constipation, sensations de ballonnement, œdème, impuissance, suppression de la montée laiteuse, dérangement de la régulation thermique normale, réactions allergiques sévères ou idiosyncrasies médicamenteuses incluant l'urticaire et autres manifestations dermiques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage avec l'oxybutynine comprennent tous ceux que l'on observe avec d'autres agents anticholinergiques.

Ces symptômes peuvent inclure une excitation du SNC (p. ex. agitation, tremblement, irritabilité, délire, hallucinations), rougeurs, fièvre, nausées, vomissements, tachycardies, hypotension ou hypertension, défaillance respiratoire, paralysie et coma.

En présence de surdose ou de réponse exagérée, le traitement doit être symptomatique et de soutien. Provoquer le vomissement ou procéder à un lavage gastrique (le vomissement est contre-indiqué dans les états précomateux, convulsifs ou psychotiques) et maintenir la respiration. On peut administrer du charbon activé de même que du sulfate de magnésium. L'usage de la physostigmine peut être envisagé pour contrer les symptômes d'intoxication anticholinergique.

L'hyperthermie peut être traitée symptomatiquement au moyen de sacs de glace ou de toute autre application froide et d'éponges imbibées d'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes :

La posologie habituelle est de 5 mg, deux ou trois fois par jour. La posologie maximum recommandée est de 5 mg, quatre fois par jour.

Chez les patients âgés et affaiblis, il est préférable de commencer le traitement à la posologie recommandée la plus faible et de l'augmenter graduellement suivant la réponse et la tolérance.

Enfants de plus de 5 ans :

La posologie habituelle est de 5 mg, deux fois par jour. La posologie maximum recommandée est de 5 mg, trois fois par jour.

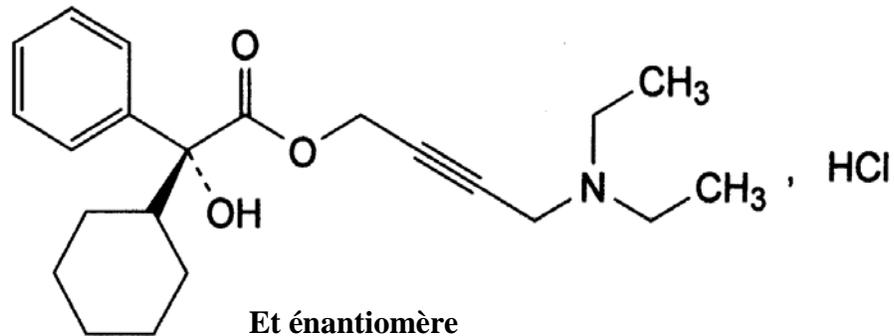
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorure d'oxybutynine

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

Formule développée:



Formule moléculaire : $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 393,95

Description : Le chlorure d'oxybutynine est un solide cristallin de couleur blanche, facilement soluble dans l'eau et les acides, mais relativement insoluble en milieu alcalin. Le pKa du médicament est de 6,96 et le point de fusion se situe entre 124 et 129 °C.

Composition :

Sirop :

1mg/mL: contient 1 mg de chlorure d'oxybutynine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : saveur artificielle de fraise, acide citrique, FD&C vert no 3, glycérine, parahydroxybenzoate de méthyle, sorbitol et sucrose. L'hydroxyde de sodium est utilisé pour l'ajustement du pH.

Comprimés :

2,5 mg: contient 2,5 mg de chlorure d'oxybutynine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydryde, cellulose microcristalline et stéarate de calcium.

5 mg: contient 5 mg de chlorure d'oxybutynine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydryde, cellulose microcristalline, stéarate de calcium et FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium 13 %.

Entreposage et Stabilité

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétiquement fermé. Protéger de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**Sirop :**

1mg/mL: Liquide clair avec une couleur verdâtre. Il est disponible dans des flacons PEHD et PET ambrés de 500 ml.

Comprimés :

2,5 mg: les comprimés sont blancs, ronds, biconvexes et portant l'inscription «7/32», gravé avec le «P» logo sur un côté et «2.5» sur l'autre côté. Disponible en flacons de PEHD de 100 et en boîte de plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10 comprimés).

5 mg: les comprimés sont bleus, ronds et portant l'inscription «oxy» en dessus de «5» sur le côté sécable et rien sur l'autre côté. Disponible en flacons de PEHD de 100 et 500 et en boîte de plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10 comprimés).

PHARMACOLOGIE

Une série d'essais *in vitro* a permis de déterminer que le chlorure d'oxybutynine a une action plus efficace que la propanthéline, la méthanthéline et l'atropine en ce qui concerne l'inhibition des

contractions induites par le chlorure de baryum au niveau du détrusor chez le lapin. Toutefois, il s'est avéré moins actif que les autres substances pour ce qui est de l'inhibition des contractions causées par l'histamine et la carbamylcholine.

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

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

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

Le chlorure d'oxybutynine s'est montré moins puissant que l'atropine mais d'une puissance similaire à celle de la methscopolamine pour la production de l'effet anticholinergique caractéristique sur le système nerveux central chez le chien.

L'action du chlorure d'oxybutynine sur le plan cardiovasculaire chez le chien sous anesthésie s'est également montrée relativement faible.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Composé	Espèce	Voie	LD ₅₀ (¹) mg/kg	TD ₃₀ (¹) mg/kg
Oxybutynine	Souris	Orale	725 (557-942)	16,4 (12-23)
	"	I.V.	68 (64-73)	3,4 (2,8-4,1)
	"	I.P.	185 (153-224)	13 (10,4-16,3)
	Rat	Orale	2030 (1573-2619)	45,0 (29,69)
	Chien	Orale	>400	5,6
	"	S.C.		11,0
	"	I.V.		1,0

Dose Létale minimum approximative:

Chien intraveineux > 25 mais <50 mg / kg

Chien orale > 750 mais <1,000 mg / kg

* Limites de confiance à 95%

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

Toxicité subaiguë et chronique

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

Au cours d'une étude chez le rat d'une durée de six mois, des doses se situant entre 20 et 200 mg/kg/jour ont été administrées *per os* six jours par semaine. À la dose la plus faible, aucun effet toxique significatif n'a été observé, alors que les rats recevant 63 à 200 mg/kg/jour ont montré des

signes d'effets pharmacologiques aigus et continus, accompagnés d'une diminution de la consommation de nourriture avec suppression du gain pondéral et de changements pathologiques liés dans une certaine mesure à la dose reçue, consistant principalement en des cellules hépatiques irrégulières et gonflées, ainsi qu'en une dégénérescence des tubules rénaux.

Les rats recevant 20 mg / kg / jour ou environ 80 à 130 fois la EHDD d'oxybutynine n'ont montré aucun effet toxique significatif tel que mesuré par la croissance, l'apparence et l'hématologie. À l'autopsie, aucune modification pathologique macroscopique significative attribuable à la drogue pourrait être trouvée, ni des lésions liées à la drogue ont été notées lors de l'examen histopathologique.

Les rats recevant 250 à 1300 fois la EHDD, ou 63 200 mg / kg / jour, ont montré que: (a) les effets pharmacologiques aigus continus de l'administration quotidienne de l'oxybutynine, (b) diminution de la consommation alimentaire et suppression correspondante de gain de poids, (c) les changements pathologiques composés principalement de cellules hépatiques irrégulières et agrandies et des changements dégénératifs dans les tubules rénaux. Les modifications pathologiques sont un peu liées à la dose, mais, néanmoins, mineures dans l'avis du médecin. Aucun changement hématologique n'a été observé.

Une étude chez le chien, d'une durée de six mois, n'a montré aucun effet toxique suite à l'administration de 3 et 6 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine six jours par semaine, alors que des doses plus élevées ont entraîné anorexie, tremblements et nervosité au cours des 4 premières semaines. Ces signes de toxicité ont diminué au cours du reste de l'étude et aucune autre anomalie n'a été constatée.

DÉVELOPPEMENT REPRODUCTIF ET FŒTAL

Il n'y avait pas d'anomalies relevées dans le 126 fœtus à des souris gestantes ayant reçu de fortes doses d'oxybutynine pendant les jours critiques de la gestation. De plus ces jeunes se sont développés normalement au cours de la période postnatale de trois semaines à l'âge de sevrage, et ont démontré un taux normal de survie.

Des hamsters traités à l'oxybutynine, 96 fœtus viables ont été nés. Aucun d'entre eux ne présentait une anomalie. L'incidence des fœtus morts et non développés dans le groupe traité n'était pas plus grande que dans le groupe contrôle. Quarante-quatre fœtus avec un développement normal ont été produits par des lapins traités, et un a été trouvé avec une fente palatine. Les fentes palatines sont également observées avec une incidence similaire dans les populations contrôles.

Des Rats femelles ayant reçu l'oxybutynine avant et pendant l'accouplement, la gestation, la lactation produisent des portées de poids, de taille et d'apparence normale. La progéniture du groupe traité a présenté une croissance postnatale et la survie au sevrage qui n'était pas différente de la croissance et de la survie des nouveau-nés du groupe control. Sur les 144 rats nouveau-nés vivants produits par les femelles traitées, aucun n'avait une anomalie observable.

RÉFÉRENCES

Articles précliniques:

1. J. A. EDWARDS, Y.J. REID and D.D. COZENS.
Reproductive toxicity studies with oxybutynin hydrochloride.
Toxicology., 1986, 40, 31-44
2. C.M. FREDERICKS, G.F. ANDERSON, & D.L. KREULEN.
A study of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (DITROPAN) on rabbit detrusor. Investigative Urology., 1975, 317 Volume 12, 317-319.
3. R. M. LEVIN and A. J. WEIN
Direct measurement of the anticholinergic activity of a series of pharmacological compounds on the canine and rabbit urinary bladder.
4. P.M. LISH, J.A. LABUDDE, E.L. PETERS & S.I. ROBBINS.
Oxybutynin - A musculotropic antispasmodic drug with moderate anticholinergic action.
Arch. Int. Pharmacody., 1965, 156, No.2.
J. Urology., 1982, 128, 396-398.

Articles cliniques:

5. L. AALTONEN, E.IASALO, A. JUHAKOSKI, T. KLEIMOLA & R. SELIMAN.
Antimuscarinic Activity of Oxybutynin in the Human Plasma Quantitated by a Radioreceptor Assay. Acta pharmacol, et toxicol, 1984, 55, 100-103.
6. R.J. BAIGRIE, J.P. KELLEHER, D.P.FAWCETT and A.W.PENGELLY
Oxybutynin: Is it Safe?
British J., Urology (1988),62, 319-322.

7. A. C. DIOKNO & J. LAPIDES.
Oxybutynin: A new drug with analgesic and anticholinergic properties.
J., Urology, 1972, Vol.108, 307-309.
8. J. DOUCHAMPS, F. DERENNE, A. STOCKIS, D. GANGJI, M. JUVENT, & A. HERCHUELZ.
The Pharmacokinetics of Oxybutynin in Man.
Eur J Clin Pharmacol (1988) 35:515-520.
9. J.B. GAJEWSKI and S. A. AWAD.
Oxybutynin versus Propantheline in Patients with Multiple Sclerosis and Detrusor Hyperreflexia. J. Urology., Vol.135, 1986, 966-968.
10. M. HEHIR, J.M. FITZPATRICK.
Oxybutynin and the Prevention of Urinary Incontinence in Spina bifida.
Eur. Urol. 11:254-256(1985).
11. C. W. HOCK, M.D. Clinical Evaluation of Oxybutynin Chloride.
Current Therapeutic Research, Vol. 9, No.8, August 1967.
12. Y. L. HOMSY, I. NSOULI, B. HAMBURGER, I. LABERGE & E. SCHICK.
Effects of Oxybutynin on Vesicoureteral Reflux in Children.
J., Urology, 1985, Vol. 134, 1168-1171.
13. C.U. MOISEY, T.P. STEPHENSON AND C.B. BRENDLER.
The Urodynamic and Subjective Results of Treatment of Detrusor Instability with Oxybutynin Chloride.
British J., Urology, 1980, 52, 472-475.
14. D.F.PAULSON, DURHAM, NC.
Oxybutynin Chloride in the Management of Idiopathic Detrusor Instability.
South Med. J. 1979 : 72(3) : 374-375

15. M. E. ROSSMAN, and S. MERLIS,
A Clinical Evaluation of Oxybutynin Chloride in the Treatment of Gastrointestinal
Disease.
Current Therapeutic Research, Vol.6, No.4, 1964.
16. IAN M. THOMPSON, ROBERT LAUVETZ,
Oxybutynin in Bladder Spasm, Neurogenic Bladder, and Enuresis. Urology., 1976, Vol VIII,
No.5 452-454.
17. K. R. VINSON, A.C. DIOKNO.
Uninhibited Neurogenic Bladder in Adults. Urology; 1976, Vol.VII, No.4 - 376-378.
18. G. CAILLÉ, Y. LACASSE. Comparative Bioavailability Study of Oxybutynin Chloride 5 mg
Syrup and Tablets in Human Subjects. Data on File, Pharmascience Inc.