

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>OXYBUTYN

Comprimés de 5 mg de chlorure d'oxybutynine, USP

Agent anticholinergique - Agent antispasmodique

Valeant Canada S.E.C.  
2150 boulevard St-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8  
Canada

Date : Le 13 septembre 2004

Mise à jour de l'adresse : Le 4 septembre 2014

Numéro de contrôle : 093880

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **OXYBUTYN**

**Comprimés de 5 mg de chlorure d'oxybutynine, USP**

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE:**

#### Pharmacologie :

Le chlorure d'oxybutynine est une amine tertiaire de synthèse qui exerce un effet antimuscarinique (semblable à l'atropine) ainsi qu'un effet antispasmodique direct (semblable à la papavérine) sur le muscle lisse. L'oxybutynine ne semble pas exercer d'effets antinicotiniques (p. ex. inhibition des effets de l'acétylcholine sur les jonctions neuromusculaires squelettiques et les ganglions autonomes).

L'effet antispasmodique du médicament a été démontré au niveau du muscle detrusor de la vessie, de l'intestin grêle et du côlon de divers animaux. Contrairement à la papavérine, cependant, l'oxybutynine semble avoir peu ou aucun effet sur le muscle lisse des vaisseaux sanguins.

Des études cystométriques ont démontré que chez des patients souffrant de vessie neurogène non inhibée et à miction automatique, le chlorure d'oxybutynine augmente la capacité vésicale, diminue la fréquence des contractions impérieuses du muscle detrusor et diminue le besoin initial d'uriner. Ces effets étaient plus évidents chez les patients souffrant de vessie neurogène non inhibée que chez ceux souffrant de vessie neurogène à miction automatique.

Dans le cadre d'études chez l'animal, on a démontré que le médicament avait une action

antihistaminique modérée, une certaine action anesthésique locale, une action analgésique légère et une très faible action mydriatique et antisialagogue.

Pharmacocinétique :

Absorption : D'après les études chez l'animal, le chlorure d'oxybutynine semble être absorbé rapidement et facilement au niveau du tractus gastro-intestinal après une administration par voie orale. Chez le rat, les études du médicament radiomarqué ont indiqué que la radioactivité plasmatique maximale survient environ deux heures après l'administration par voie orale du médicament, et la radioactivité dans le plasma n'a plus été décelée 72 heures après l'administration. On ne connaît pas les concentrations plasmatiques de chlorure d'oxybutynine nécessaires pour obtenir des effets antispasmodiques.

Le délai d'action de l'oxybutynine est de 30 à 60 minutes et les effets de pointe surviennent dans les trois à six heures suivant l'administration. L'action antispasmodique peut durer de six à dix heures.

Distribution : Aucune donnée n'est disponible sur la distribution de l'oxybutynine dans les tissus et les liquides humains. Chez le rat, on a décelé de l'oxybutynine dans le cerveau, les poumons, les reins et le foie suivant l'administration du médicament par voie orale.

Élimination : Des études de l'oxybutynine radiomarquée menées chez l'animal indiquent que le médicament subit une circulation entéro-hépatique et est excrété dans l'urine et les selles. On a suggéré que le chlorure d'oxybutynine soit métabolisé par le foie et excrété principalement dans l'urine.

Une étude comparative de biodisponibilité entre le produit de ICN Canada Oxybutyn et le produit de Norwich Eaton Canada Ditropan a produit des données équivalentes. Un résumé de ces données est présenté dans le tableau ci-après :

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE  
BIODISPONIBILITÉ  
OXYBUTYN  
(5 mg)**

**Tiré de données mesurées  
Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (CV%)**

<b>PARAMÈTRE</b>	<b>OXYBUTYN ICN Canada</b>	<b>DITROPAN Norwich Eaton</b>	<b>RATIO DE MOYENNES</b>
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	18,92 16,75 (52 %)	19,04 17,45 (43 %)	99
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	20,92 8,95 (46 %)	21,19 19,72 (39 %)	99
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	12,10 9,75 (68 %)	11,79 10,26 (57 %)	103
T <sub>MAX</sub> (h)	0,66 (34,43 %)	0,77 (69,99 %)	
T <sub>1/2</sub> (h)	1,6 (35,9 %)	1,6 (19,7 %)	

Les paramètre T<sub>MAX</sub> et T<sub>1/2</sub> sont exprimés en moyennes arithmétiques.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE:**

Oxybutyn (chlorure d'oxybutynine) est employé comme agent antispasmodique chez les patients souffrant de vessie neurogène non inhibée ou de vessie neurogène à miction automatique pour le soulagement des symptômes associés à la miction, tels que la miction impérieuse, l'incontinence urinaire avec besoin impérieux d'uriner, les mictions fréquentes, la nocturie et l'incontinence. Le diagnostic de vessie neurogène doit être confirmé par cystométrie ou par toute autre méthode diagnostique appropriée avant l'instauration du traitement par l'oxybutynine. De plus, la réaction du patient au traitement doit être évaluée

périodiquement par cystométrie. Un traitement antibactérien approprié devrait être instauré en cas d'infection urinaire.

L'oxybutynine est employée chez les enfants dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire.

### **MISES EN GARDE:**

#### **Réactions indésirables**

Les réactions indésirables associées au chlorure d'oxybutynine sont semblables à celles produites par les agents antimuscariniques et sont parfois assez graves pour justifier l'abandon du médicament. Les réactions indésirables associées à l'oxybutynine peuvent comprendre les réactions suivantes : bouche sèche, diminution de la sudorification, hésitation et rétention urinaire, bouffées de chaleur, fièvre, tachycardie, palpitation, vasodilatation, amblyopie, vision trouble passagère, mydriase, cycloplégie, diminution du larmoiement et augmentation de la tension oculaire.

D'autres effets secondaires peuvent comprendre la somnolence, la faiblesse, les étourdissements, l'asthénie, les hallucinations, l'agitation, l'insomnie, les nausées, les vomissements, une diminution de la motilité gastrique, la constipation, une sensation de plénitude gastrique excessive, l'impuissance et la suppression de la lactation.

Des réactions allergiques graves comprenant des éruptions cutanées, de l'urticaire et d'autres réactions dermatologiques ont été signalées avec d'autres agents antimuscariniques et risquent de survenir chez les patients sensibles suivant l'administration de l'oxybutynine. Les agents antimuscariniques peuvent également produire des signes de stimulation du SNC lorsqu'on administre des doses élevées.

### **PRÉCAUTIONS À PRENDRE ET CONTRE-INDICATIONS:**

Les patients devraient être mis en garde s'ils prennent ce médicament lors d'activités qui nécessitent un esprit alerte et une coordination physique (p. ex. opérer des machines lourdes ou conduire un véhicule moteur). L'alcool et d'autres sédatifs peuvent augmenter la somnolence causée par l'oxybutynine. L'administration de l'oxybutynine durant des températures chaudes peut causer des coups de chaleur (p. ex. fièvre et coup de chaleur secondaire à la suppression de la sudorification). Étant donné que la diarrhée peut être un symptôme de l'obstruction partielle de l'intestin, surtout chez les patients ayant subi une iléostomie ou une colostomie, la possibilité d'obstruction intestinale devrait être exclue avant l'administration du chlorure d'oxybutynine chez les patients souffrant de diarrhée.

L'oxybutynine devrait être employée avec prudence chez les personnes âgées et chez les patients souffrant de neuropathie autonome ou de maladie hépatique ou rénale. On doit prendre en considération le fait que l'oxybutynine peut aggraver les symptômes d'hyperthyroïdisme, de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmie cardiaque, de tachycardie, d'hypertension artérielle ou d'hypertrophie de la prostate. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'oxybutynine aux patients atteints d'œsophagite peptique, étant donné que les agents antimuscariniques peuvent aggraver ce trouble. On doit prendre en considération que des doses élevées d'oxybutynine peuvent précipiter l'iléus paralytique et le syndrome colectasique chez les patients souffrant de rectocolite hémorragique.

L'oxybutynine est contre-indiquée chez les patients présentant une tension intraoculaire accrue associée au glaucome à angle fermé. Ce médicament est également contre-indiqué chez les patients souffrant de myasthénie grave, d'obstruction partielle ou complète du tractus intestinal, d'iléus paralytique, de mégacôlon, de colite grave ou de rectocolite hémorragique lorsqu'un syndrome colectasique est présent. Le médicament est également contre-indiqué chez les personnes âgées ou chez les patients affaiblis souffrant d'atonie intestinale, chez les patients atteints d'uropathie obstructive et chez les patients en

hémorragie dont l'état cardiovasculaire est instable.

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

#### **PRÉCAUTIONS CHEZ LES ENFANTS:**

Aucune étude appropriée et suffisante du chlorure d'oxybutynine n'a été menée auprès d'enfants. Ainsi, le médicament ne devrait pas être administré aux enfants âgés de moins de cinq ans, sauf sur l'avis d'un médecin.

#### **PRÉCAUTIONS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES:**

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets anticholinergiques de l'oxybutynine. L'oxybutynine peut également exacerber les maladies sous-jacentes chez ces patients.

#### **GROSSESSE ET FERTILITÉ:**

Les études de reproduction de l'oxybutynine chez le hamster, la souris, le lapin et le rat n'ont révélé aucun signe d'atteinte au fœtus ni de détérioration de la fertilité. L'innocuité de l'oxybutynine durant la grossesse n'a pas été démontrée et le médicament ne devrait être administré aux femmes enceintes ou pouvant devenir enceintes que lorsque les bienfaits potentiels pour la patiente surpassent les risques pour le fœtus.

Étant donné qu'on ignore si le chlorure d'oxybutynine passe dans le lait humain, on doit administrer ce produit avec prudence chez les femmes allaitantes.

#### **PRÉCAUTIONS DENTAIRES:**

L'emploi prolongé de l'oxybutynine peut diminuer ou inhiber la salive, contribuant ainsi à l'apparition de caries, de paradontolyse, de candidose buccale et d'irritation buccale.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES:**

L'association de l'oxybutynine à des agents anticholinergiques ou à des médicaments ayant une action anticholinergique peut augmenter l'effet anticholinergique de l'oxybutynine. L'emploi concomitant de médicaments causant la dépression du système nerveux central peut augmenter l'effet de sédation de ces médicaments ou de l'oxybutynine.

### **SURDOSAGE:**

#### Symptômes et traitement

Les symptômes d'un surdosage à l'oxybutynine, au niveau des perturbations du SNC, comprennent l'agitation, les tremblements, l'irritabilité, les crises, le délire, les hallucinations, l'excitation ou un comportement psychotique. Les symptômes cardiovasculaires comprennent, les bouffées de chaleur, la tachycardie, l'hypertension, l'hypotension et l'insuffisance circulatoire. De la fièvre, des nausées et des vomissements peuvent également survenir. Un surdosage grave peut également causer la paralysie, l'insuffisance respiratoire et le coma.

#### Traitement:

Le traitement du surdosage au chlorure d'oxybutynine est habituellement symptomatique et de soutien. À la suite de l'ingestion d'une quantité exagérée du médicament, l'estomac doit être vidé immédiatement par lavage gastrique (si les signes et symptômes de toxicité aiguë ne sont pas trop graves) ou par provocation de vomissements. Les vomissements sont contre-indiqués chez les patients précomateux ainsi que chez ceux qui ont des crises et sont en état psychotique. On peut administrer du charbon activé de même qu'un purgatif. L'administration par voie intraveineuse de 0,5 à 2,0 mg de salicylate de physostigmine peut contrecarrer les perturbations du SNC. La dose de physostigmine peut être répétée au besoin sans dépasser la dose totale de 5 mg. La fièvre peut être traitée par une vessie de glace ou des compresses froides ou des éponges imbibées d'alcool. Chez les patients présentant une intoxication grave, une administration lente par voie intraveineuse d'une solution de

thiopental sodique à 2 % ou une instillation de 100 à 200 mL d'une solution d'hydrate de chloral à 2 % par voie rectale peut s'avérer nécessaire pour combattre l'excitation très grave. La respiration devrait être maintenue et la respiration artificielle peut être requise en cas de paralysie des muscles respiratoires.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:**

#### Administration:

Oxybutyn (chlorure d'oxybutynine) est administré par voie orale. On peut le prendre à jeun avec de l'eau; cependant, en cas d'irritation gastrique, il peut être administré avec de la nourriture ou du lait.

Tout comme les autres agents antimuscariniques, le traitement par Oxybutyn devrait être interrompu périodiquement pour déterminer si le patient peut ou non se passer du médicament ou pour minimiser les risques de résistance au médicament.

#### Posologie:

Pour le soulagement des symptômes associés à l'élimination chez les patients souffrant de vessie neurogène non inhibée ou de vessie neurogène à miction automatique, la posologie habituelle de Oxybutyn pour les adultes et les adolescents est de 5 mg, deux ou trois fois par jour, jusqu'à concurrence de 5 mg quatre fois par jour. La dose habituelle chez les enfants âgés de plus de cinq est de 5 mg, deux fois par jour, jusqu'à concurrence de 5 mg trois fois par jour, sans dépasser 15 mg par jour. La dose pour les enfants âgés de cinq ans et moins n'a pas été déterminée. La dose employée chez les personnes âgées est habituellement la même que celle prescrite pour les adultes et les adolescents. Cependant, les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets de la dose habituelle pour adultes.

### **RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE:**

Nom propre : Chlorure d'oxybutynine

Nom chimique : (1) Acide benzénéacétique,  $\alpha$ -cyclohexyl- $\alpha$ -hydroxy;  
4-(diéthylamino); 2-butynyl chlorhydrate d'ester

(2) 4-(Diéthylamino)-2-butynyl- $\alpha$ -phénylcyclo  
chlorhydrate d'hexanéglycolate

Formule chimique :  $C_{22}H_{31}NO_3HCl$

Formule développée :

Poids moléculaire : 393,95

Chimie : Le chlorure d'oxybutynine est présenté sous forme de cristaux blancs à blanc cassé et est facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool. Le médicament a un pKa de 6,96.

Stabilité : Les comprimés d'oxybutynine devraient être conservés dans des flacons bien fermés, étanches à la lumière et à une température ambiante contrôlée (15-30°C).

### **COMPOSITION:**

Un comprimé de Oxybutyn de 5 mg contient: chlorure d'oxybutynine, USP

Ingrédients non médicinaux:	Lactose
	Cellulose microcristalline
	Stréarate de magnésium
	AD&C bleu n° 1 sur substrat
	d'aluminium à 12 %

### **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES:**

Un comprimé bleu, biconvexe, rond, rainuré d'un côté et portant la mention imprimée «ICN 021» de l'autre, contient 5 mg de chlorure d'oxybutynine, USP. Flacon de 100 et de 500.

### **DIRECTIVES SPÉCIALES:**

#### Mutagénicité et pouvoir carcinogène

Le chlorure d'oxybutynine n'était pas mutagène lorsque testé dans les systèmes de test *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Salmonella typhimurium*. Aucun signe de pouvoir carcinogène n'a été observé lorsque le médicament a été administré à des rats pendant 24 mois à des doses allant jusqu'à 400 fois la dose habituellement administrée à l'Homme.

#### Grossesse et fertilité

Les études de reproduction de l'oxybutynine chez le hamster, la souris, le lapin et le rat n'ont révélé aucun signe d'atteinte au fœtus ni de détérioration de la fertilité. Le potentiel tératogène du chlorure d'oxybutynine a également été étudié chez la souris, le hamster et le lapin à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour. Aucune anomalie n'a été observée.

L'innocuité de l'oxybutynine durant la grossesse n'a pas été démontrée. On ignore si le chlorure d'oxybutynine passe dans le lait humain.

### **PHARMACOLOGIE CLINIQUE:**

Dans des études cliniques limitées, l'oxybutynine était plus efficace que le placebo pour

soulager les symptômes urinaires associés à la vessie neurogène; cependant, le médicament n'était pas supérieur à un agent antimuscarinique standard tel que le bromure de propanthéline.

Dans une étude non contrôlée, on a démontré que l'oxybutynine soulageait les malaises légers à modérés au niveau des voies urinaires attribuables à la prostatectomie, à la radiothérapie ou à l'infection.

L'oxybutynine a été employée chez les enfants dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire. Dans une étude menée auprès d'enfants ayant des antécédents d'énurésie nocturne mais non diurne et une vessie normale, aucune différence considérable n'a été observée dans la fréquence de l'énurésie lorsque les enfants recevaient de l'oxybutynine comparativement à un placebo.

L'oxybutynine a été employée comme agent antispasmodique dans le traitement des symptômes de divers troubles gastro-intestinaux sans preuve concluante d'efficacité.

## **TOXICOLOGIE:**

### Toxicité aiguë

Le surdosage au chlorure d'oxybutynine chez différentes espèces animales a produit la stimulation du SNC, de l'ataxie, des convulsions et de l'exophtalmie. La tension intraoculaire a augmenté chez certains animaux à chaque niveau de dose lorsqu'ils ont reçu le médicament par voie orale. Les rats nouveau-nés ont souffert de respiration difficile et d'activité réduite et le décès est survenu au deuxième jour dans la plupart des cas. Les signes et les symptômes observés chez le chien étaient les convulsions, l'ataxie, l'hyperventilation, la mydriase, les vomissements et une faiblesse musculaire dans les pattes postérieures; ces signes et symptômes ont été observés plus souvent chez la femelle que chez le mâle.

<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DL<sub>50</sub></b>
Souris	p.o.	1,550 mg/kg (1,372-1,751)
Souris	i.p.	260 mg/kg (186-346)
Souris	i.v.	40 mg/kg (36-45)
Rat	p.o.	1,600 mg/kg (1,176-2,176)
Rat	i.p.	430 mg/kg (371-499)
Rat (nouveau-né)	p.o.	560 mg/kg (528-594)

La dose létale minimale approximative observée chez le chien se situe à :

i.v.	>25 mais <50 mg/kg
p.o.	>750 mais <1,000 mg/kg

La toxicité aiguë observée chez l'Homme a entraîné des perturbations du SNC telles que de l'agitation, des tremblements, de l'irritabilité, des crises, du délire, des hallucinations, de l'excitation ou un comportement psychotique. Les symptômes cardiovasculaires comprennent les bouffées de chaleur, la tachycardie, l'hypertension, l'hypotension et l'insuffisance circulatoire. De la fièvre, des nausées et des vomissements peuvent également survenir. Un surdosage grave peut également causer la paralysie, l'insuffisance respiratoire et le coma. Ces symptômes ont été observés à des doses supérieures à celle recommandée, soit 5 mg en dose unique et 20 mg comme dose totale quotidienne.

Toxicité subaiguë et chronique:

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

Six mois (rat) : le chlorure d'oxybutynine a été administré par voie orale à des rats, en doses de 20 à 200 mg/kg/jour pendant six jours par semaine. À la dose de 20 mg/kg/jour, aucun effet toxique important n'a été observé. Chez les rats recevant les doses plus élevées de 60 à 200 mg/kg/jour, on a observé des effets pharmacologiques aigus continus, une réduction de la consommation de nourriture accompagnée de l'arrêt du gain pondéral et des changements pathologiques qui semblent être reliés à la dose. Ces changements comprenaient des cellules hépatiques irrégulières et agrandies et la dégénérescence des tubules rénaux.

Vingt-deux mois (rat) : le chlorure d'oxybutynine a été administré *per os* à des rats mâles et à des rats femelles (50 animaux par groupe), à des doses de 0, 20, 80 et 160 mg/kg/jour. Aucun des animaux recevant la dose élevée n'a survécu après 90 jours. Dans le groupe recevant la dose moyenne, seulement quelques animaux ont survécu après cette même période de temps. L'arrêt du gain pondéral observé à toutes les doses semble être relié à la dose. On a observé chez les animaux recevant la dose la plus faible, soit 20 mg/kg/jour, une légère mydriase et chez les animaux recevant la dose élevée, de la mydriase, de la tension et de l'hyperactivité et une salivation excessive. Le taux sérique de phosphatase alcaline était plus élevé chez les rats recevant la dose élevée de chlorure d'oxybutynine que chez les témoins. On a observé une augmentation de globules rouges et blancs dans les urines chez les mâles recevant la dose moyenne. On a constaté un plus grand nombre de globules rouges dans les urines des mâles recevant la dose élevée à la fin de l'administration. On n'a observé

aucun autre changement associé au médicament à l'examen hématologique, du poids des organes, macroscopique, histopathologique ni ophtalmologique. Aucune différence importante n'a été observée entre les groupes quant à l'incidence de tumeurs.

Six mois (chien) : on n'a observé aucun effet toxique lorsque le chlorure d'oxybutynine a été administré à des chiens, à des doses de 3 et 6 mg/kg/jour pendant 6 jours par semaine. Les doses supérieures à ces dernières ont produit de l'anorexie, des tremblements et de la nervosité durant les premières semaines de traitement. Cependant, ces signes de toxicité se sont atténués graduellement durant la période d'étude et aucune autre anomalie n'a été observée.

Douze mois (chien) : un nombre égal de chiens beagle des deux sexes par groupe a reçu 0, 4, 8 et 16 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine par voie orale. Les chiens recevant la dose la plus élevée ont reçu d'abord 4 mg/kg deux fois par jour puis leur dose a augmenté graduellement à 8 mg/kg deux fois par jour au cours de huit semaines de traitement. Aucune mortalité n'est survenue. Tous les animaux traités par le chlorure d'oxybutynine ont souffert de sécheresse des muqueuses et de mydriase. Dans les groupes de traitement recevant 8 et 16 mg/kg/jour, on a observé une sécheresse du museau chez certains animaux et on a observé, chez les animaux recevant 16 mg/kg/jour, une augmentation de l'activité, un écoulement oculaire et nasal purulent, l'émaciation et de la déshydratation. Une diminution du poids corporel semble être associée à la dose et a été observée à toutes les doses, bien que la consommation de nourriture était comparable à celle des témoins.

On a noté des érythrocytes légèrement microcytiques et normochromiques chez certains chiens traités après seulement un mois de traitement. On a observé, chez les animaux recevant 16 mg/kg/jour, à tous les intervalles de l'analyse, une faible diminution du nombre d'érythrocytes, de la concentration de l'hémoglobine et la valeur de l'hématocrite. On n'a observé aucun autre changement lié au médicament des valeurs hématologiques ni

biochimiques, des examens des urines et ophtalmoscopique, des électrocardiogrammes; de plus, on n'a observé aucune lésion macroscopique ni microscopique et aucune variation importante dans le poids des organes chez les chiens traités.

**BIBLIOGRAPHIE:**

1. American Hospital Formulary Service, «Smooth Muscle Relaxants: Oxybutynin», 1992, vol. 86, p. 2200-2202.
2. Baskin. L.S., Kogan, B.A., Benard, F., «Treatment of Infants with Neurogenic Bladder Dysfunction using Anticholinergic Drugs and Intermittent Catheterisation», *British Journal of Urology*, 1990, vol. 66, p. 532-534.
3. Diokno, A.C., Lapides, J., «Oxybutynin: A New Drug with Analgesic and Anticholinergic Properties», *The Journal of Urology*, 1972, vol. 108, p. 307-309.
4. Kato, K., Kondo, A., Saito, M., Miyake, K., Wein, A.J., Levin, R.M., «*In Vitro* Intravesical Instillation of Anticholinergic, Antispasmodic and Calcium Blocking Agents to Decrease Bladder Contractility», *Urol. Int.*, 1991, vol. 47, n° 1, p. 36-38.
5. Kirkali, Z., Whitaker, R.H., «The use of Oxybutynin in Urological Practice», *International Urology and Nephrology*, 1987, vol. 19, n° 4, p. 385-391.
6. Lish, P.M., Labudde, J.A., Peters, E.L., Robbins, S.I., «Oxybutynin - A Musculotropic Antispasmodic Drug With Moderate Anticholinergic Action», *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1965, vol. 156, n° 2, p. 467-488.
7. Moisey, C.U., Stephenson, T.P., Brendler, C.B., «The urodynamic and Subjective Results of Treatment of Detrusor Instability with Oxybutynin Chloride», *British Journal of Urology*, 1980, vol. 52, p. 472-475.
8. Peterson, J.S., Patton, A.J., Noronha-Blob, S., «Mini-pig Urinary Bladder Function: Comparisons of *in vitro* Anticholinergic Responses and *in vivo* Cystometry with Drugs Indicated for Urinary Incontinence», *J. Auton. Pharmac.*, 1990, vol. 10, p. 65-73.