

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-OXYBUTYNIN

Comprimés de chlorure d'oxybutynine à 5 mg USP

PrAPO-OXYBUTYNIN

Sirop de chlorure d'oxybutynine à 1 mg/ml USP

ANTICHOLINERGIQUE/ANTISPASMODIQUE

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9

DATE DE PRÉPARATION :
18 avril 1995
DATE DE RÉVISION :
24 janvier 2022

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES.....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	16
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS	23

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APO-OXYBUTYNIN**

Comprimés de chlorure d'oxybutynine à 5 mg USP

Pr **APO-OXYBUTYNIN**

Sirop de chlorure d'oxybutynine à 1 mg/ml USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 5 mg	Monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laque d'aluminium bleu FD&C n° 1 à 12 %
	Sirop à 1 mg/ml	Arôme artificiel de baie, acide citrique monohydraté, glycérine, méthylparabène, eau purifiée, citrate de sodium dihydraté, solution de sorbitol, saccharose et vert FD&C n° 3

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) est indiqué pour le soulagement des symptômes associés à la miction chez les patients souffrant de vessie neurogène non inhibée et de vessie neurogène réflexe (c.-à-d. urgence mictionnelle, pollakiurie, fuites urinaires, incontinence par impériosité, dysurie).

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques portant sur le chlorure d'oxybutynine ne comportaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent au traitement différemment des patients plus jeunes. Les autres expériences cliniques rapportées n'ont fait ressortir aucune variation des réponses entre les patients en santé âgés et plus jeunes.

Pédiatrie (< 5 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du chlorure d'oxybutynine chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

APO-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) est contre-indiqué chez les patients présentant une rétention urinaire, une rétention gastrique et d'autres troubles associés à une grave réduction de la motilité gastro-intestinale, un glaucome à angle fermé non maîtrisé, et chez les patients à risque de présenter ces affections.

APO-OXYBUTYNINest contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la substance médicamenteuse ou à d'autres composants du produit. Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les anticholinergiques, comme APO-OXYBUTYNIN, peuvent causer un épuisement par la chaleur (fièvre et coup de chaleur en raison de la diminution de la transpiration) s'ils sont administrés lorsque la température ambiante est élevée.

Étant donné que les anticholinergiques, comme APO-OXYBUTYNIN, peuvent causer de la somnolence ou une vision trouble, les patients doivent être mis en garde concernant la pratique d'activités nécessitant de la vigilance, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, ou l'accomplissement de tâches dangereuses pendant la prise de ce médicament.

L'alcool ou d'autres sédatifs peuvent accentuer la somnolence causée par des anticholinergiques comme APO-OXYBUTYNIN.

Les examens préalables au traitement doivent comprendre la cystométrie et d'autres examens diagnostiques appropriés. La cystométrie doit être répétée à intervalle approprié pour évaluer la réponse au traitement. En présence d'une infection, l'antibiothérapie appropriée doit être instaurée.

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE, Cancérogénicité et mutagenèse* pour une explication des données chez l'animal.

Effets cardiovasculaires

Les symptômes de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmies cardiaques, de tachycardie et d'hypertension peuvent être aggravés après l'administration d'APO-OXYBUTYNIN.

Endocrinologie et métabolisme

Les symptômes d'hyperthyroïdie et d'hypertrophie prostatique peuvent être aggravés après l'administration d'APO-OXYBUTYNIN.

Appareil digestif

APO-OXYBUTYNIN doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles d'obstruction gastro-intestinale, en raison du risque de rétention gastrique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration d'APO-OXYBUTYNIN aux patients atteints de colite ulcéreuse grave peut précipiter un mégacôlon toxique.

Comme les autres anticholinergiques, APO-OXYBUTYNIN peut réduire la motilité gastro-intestinale et doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'affections comme la colite ulcéreuse et l'atonie intestinale (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

APO-OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un reflux gastro-œsophagien ou qui prennent simultanément des médicaments (comme les bisphosphonates) pouvant causer ou exacerber une œsophagite.

Appareil génito-urinaire

APO-OXYBUTYNIN doit être administré avec prudence aux patients présentant une obstruction urinaire cliniquement significative, en raison du risque de rétention urinaire (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction hépatique

APO-OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hépatopathie.

Système nerveux

Comme les autres anticholinergiques, APO-OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les patients déjà atteints de démence et traités par des inhibiteurs de la cholinestérase, en raison du risque d'aggravation des symptômes.

APO-OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de myasthénie.

Fonction rénale

L'utilisation APO-OXYBUTYNIN chez les patients atteints de néphropathie commande la prudence.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du chlorure d'oxybutynine pendant la grossesse n'a pas été établie.

Par conséquent, APO-OXYBUTYNIN ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si, de l'avis du médecin, le bienfait prévu pour la patiente l'emporte sur le risque pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque APO-OXYBUTYNIN est administré à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 5 ans) : Étant donné que l'innocuité du chlorure d'oxybutynine chez les enfants de moins de 5 ans n'a pas été établie, l'utilisation du médicament dans ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

Gériatrie (> 65 ans) : L'utilisation d'APO-OXYBUTYNIN chez les personnes âgées frêles commande la prudence.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les effets secondaires attendus des anticholinergiques, y compris, sans s'y limiter, la sécheresse buccale, la constipation et la vision trouble. La fréquence de la sécheresse buccale était liée à la dose.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité et l'efficacité du chlorure d'oxybutynine ont été évaluées chez un total de 199 patients dans le cadre de trois essais cliniques comparant le chlorure d'oxybutynine et chlorure d'oxybutynine (comprimés à libération prolongée)(voir le Tableau 1.1). Les participants ont été traités par du chlorure d'oxybutynine à raison de 5 à 20 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 6 semaines. Le Tableau 1.1 présente la fréquence des événements indésirables jugés par les investigateurs comme étant au moins possiblement liés au traitement, et signalés par au moins 1 % des patients.

Tableau 1.1 : Fréquence (%) d'événements indésirables signalés par ≥ 1 % des patients utilisant le chlorure d'oxybutynine (de 5 à 20 mg/jour)

Appareil ou système	Événement indésirable	Chlorure d'oxybutynine (5 à 20 mg/jour) (n = 199)
Infections et infestations	Infection des voies urinaires	6,5 %
	Rhinopharyngite	1,5 %
	Infection des voies respiratoires supérieures	2,5 %
	Bronchite	2,0 %
	Cystite	1,0 %
	Infection fongique	1,0 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention aqueuse	1,0 %
Troubles mentaux	Insomnie	5,5 %
	Nervosité	6,5 %
	Etat confusionnel	2,5 %
Troubles du système nerveux	Céphalée	7,5 %
	Somnolence	14,1 %
	Étourdissements	16,6 %
	Dysgueusie	1,5 %
	Céphalées causées par une sinusite	2,0 %
Troubles de l'œil	Kératoconjonctivite sèche	2,5 %
	Vision brouillée	9,6 %
	Irritation oculaire	1,0 %
Troubles cardiaques	Palpitations	4,5 %
	Arythmie sinusale	1,0 %
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices	1,0 %
Troubles respiratoires, thoraciques et	assèchement nasal	4,5 %
Troubles médiastinaux	Toux	3,0 %
	Douleur pharyngolaryngée	1,5 %
	Gorge sèche	2,5 %
	Congestion des sinus	2,0 %
	Enrouement	1,0 %
	Asthme	1,0 %
	Congestion nasale	2,0 %

Troubles gastro-intestinaux	Sécheresse buccale	71,4 %
	Constipation	15,1 %
	Diarrhée	3,5 %
	Nausées	11,6 %
	Dyspepsie	6,0 %
	Douleur abdominale	2,5 %
	Selles molles	3,0 %
	Flatulence	2,5 %
	Vomissements	1,5 %
	Douleur abdominale haute	3,0 %
	Dysphagie	1,5 %
	Aptyalisme	1,0 %
	Éructation	1,0 %
	Langue saburrale	1,0 %
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Peau sèche	3,0 %
	Prurit	1,5 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	2,0 %
	Arthralgie	2,0 %
	Douleur aux extrémités	1,0 %
	Douleur au flanc	1,0 %
Troubles rénaux et urinaires	Rétention urinaire	6,0 %
	Retard de la miction	8,5 %
	Dysurie	2,5 %
	Pollakiurie	1,0 %
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Fatigue	3,0 %
	Œdème périphérique	4,0 %
	Asthénie	2,5 %
	Douleur	1,0 %
	Soif	1,0 %
	Œdème	1,0 %
Anomalies aux examens	Hausse de la tension artérielle	1,5 %
	Augmentation de la glycémie	1,5 %
	Baisse de la tension artérielle	1,0 %
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions	Chute	1,0 %

De plus, les événements indésirables suivants ont été signalés par moins de 1 % des patients utilisant du chlorure d'oxybutynine (de 5 à 20 mg/jour) dans l'ensemble des études :

Troubles gastro-intestinaux : reflux gastro-œsophagien; *Troubles généraux et réactions au point d'administration* : douleur thoracique; *Infections et infestations* : sinusite.

Voici d'autres événements indésirables ayant été signalés : tachycardie, hallucinations, cycloplégie, mydriase, impuissance, inhibition de la lactation, éruption cutanée, diminution de la motilité gastro-intestinale, convulsions, diminution de la transpiration, difficulté à avaler, augmentation de la tension oculaire, douleur thoracique, syncope, saignements de nez, changements d'humeur, anorexie, sensation de ballonnement, altération de la régulation normale de la chaleur, réactions allergiques graves ou idiosyncrasies médicamenteuses, notamment urticaire et autres manifestations cutanées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

L'utilisation concomitante d'oxybutynine et d'autres anticholinergiques ou d'autres agents qui causent une sécheresse buccale, de la constipation, de la somnolence et/ou d'autres effets semblables à ceux des anticholinergiques peut augmenter la fréquence et/ou la gravité de ces effets.

Les anticholinergiques peuvent modifier l'absorption de certains médicaments administrés en concomitance, en raison d'effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale. Cette possibilité peut être préoccupante en ce qui concerne les médicaments à index thérapeutique étroit.

Interactions médicament-médicament

Les concentrations plasmatiques moyennes d'oxybutynine étaient environ 3 à 4 fois plus élevées lorsque le chlorure d'oxybutynine était administré avec du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4.

Les autres inhibiteurs du système de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme les antifongiques (p. ex. itraconazole et miconazole) ou les macrolides (p. ex. érythromycine et clarithromycine), peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'oxybutynine (c.-à-d. C_{max} et aire sous la courbe [ASC]). La pertinence clinique de ces interactions potentielles est inconnue. Il faut faire preuve de prudence lorsque de tels médicaments sont administrés en concomitance.

Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'une solution d'oxybutynine et d'aliments a entraîné un léger retard de l'absorption et une augmentation de 25 % de la biodisponibilité.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

L'alcool peut augmenter la somnolence causée par les anticholinergiques comme l'oxybutynine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Chez les patients âgés et affaiblis, il est recommandé d'instaurer le traitement à la dose recommandée la plus faible et d'augmenter la dose prudemment, en fonction de la tolérance et de la réponse.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

La dose habituelle est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 mL) de sirop deux à trois fois par jour. La dose maximale recommandée est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 mL) de sirop quatre fois par jour.

Enfants de plus de 5 ans

La dose habituelle est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 mL) de sirop deux fois par jour. La dose maximale recommandée est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 mL) de sirop trois fois par jour.

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. Il faut plutôt prendre la prochaine dose prévue. Les doses ne doivent pas être doublées.

SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage avec APO-OXYBUTYNIN peuvent être ceux observés avec d'autres anticholinergiques. Les symptômes peuvent comprendre des signes d'excitation du système nerveux central (p. ex. convulsions, agitation, tremblements, irritabilité, délire, hallucinations), les bouffées vasomotrices, la fièvre, les nausées, les vomissements, la tachycardie, l'hypotension ou l'hypertension, l'insuffisance respiratoire, la paralysie, la déshydratation, l'arythmie cardiaque, la rétention urinaire et le coma.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, il faut administrer un traitement symptomatique et de soutien. On doit provoquer des vomissements ou effectuer un lavage gastrique (les vomissements sont contre-indiqués dans les états précomateux, convulsifs ou psychotiques) et maintenir la respiration. Du charbon activé ainsi que du sulfate de magnésium peuvent être administrés. La physostigmine peut être envisagée pour soulager les symptômes d'intoxication anticholinergique. L'hyperpyrexie peut être traitée de façon symptomatique, au moyen de sacs de glace ou d'autres applications froides et d'éponges imbibées d'alcool.

L'ingestion de 100 mg de chlorure d'oxybutynine en association avec de l'alcool a été signalée chez un garçon de 13 ans, qui a subi une perte de mémoire, et chez une femme de 34 ans, qui est venue à présenter une stupeur, suivie d'une désorientation et d'une agitation au réveil, d'une dilatation des pupilles, d'une sécheresse de la peau, d'une arythmie cardiaque et d'une rétention urinaire. Les deux patients se sont complètement rétablis, grâce à un traitement symptomatique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorure d'oxybutynine est un anticholinergique ayant une structure d'amine tertiaire qui exerce des activités antimuscariniques et antispasmodiques directes sur les muscles lisses. Des études *in vitro* ont révélé que ses effets anticholinergiques sont plus faibles que ceux de l'atropine, mais que son activité antispasmodique est plus importante. Aucun effet bloquant ne se produit au niveau des jonctions neuromusculaires squelettiques ou dans les ganglions autonomes (aucun effet antinicotinique).

En plus de son action décontractante sur les muscles lisses, l'oxybutynine exerce un effet analgésique et anesthésique local. Des études menées sur des animaux ont révélé que les effets de l'oxybutynine sur le système nerveux central (SNC) et sur l'appareil cardiovasculaire étaient semblables, mais plus faibles que ceux de l'atropine.

Le chlorure d'oxybutynine détend le muscle lisse de la vessie. Chez les patients souffrant d'une vessie neurogène non inhibée ou d'une vessie neurogène réflexe, des études cystométriques ont révélé que le chlorure d'oxybutynine augmente la capacité de la vessie, diminue la fréquence des contractions non inhibées du détrusor et retarde le désir initial de miction. Le chlorure d'oxybutynine réduit l'urgence et la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire et de la miction volontaire. Ces effets se sont améliorés de façon plus constante chez les patients souffrant de vessie neurogène non inhibée.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration orale d'APO-OXYBUTYNIN, le chlorure d'oxybutynine est rapidement absorbé; la C_{max} est atteinte en une heure, après quoi la concentration plasmatique diminue. La demi-vie efficace est d'environ 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue signalée du chlorure d'oxybutynine est d'environ 6 % (intervalle de 1,6 % à 10,9 %) pour le comprimé et le sirop. À la suite de l'administration orale d'oxybutynine, une importante variation des paramètres pharmacocinétiques est évidente d'une personne à l'autre.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens de la R-oxybutynine et de la S-oxybutynine sont résumés au Tableau 1.2.

Tableau 1.2 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É-T) de la R-oxybutynine et de la S-oxybutynine du chlorure d'oxybutynine à 5 mg administré toutes les 8 heures (n = 23)

Paramètres (unités)	R-oxybutynine	S-oxybutynine
C_{max} (ng/ml)	3,6 (2,2)	7,8 (4,1)
T_{max} (h)	0,89 (0,34)	0,65 (0,32)
ASC_T (ng•h/ml)	22,6 (11,3)	35,0 (17,3)
ASC_{inf} (ng•h/ml)	24,3 (12,3)	37,3 (18,7)

Les données publiées permettent de présumer que l'administration concomitante d'une solution d'oxybutynine et d'aliments a entraîné un léger retard de l'absorption et une augmentation de 25 % de la biodisponibilité (n = 18).

Distribution : Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine diminuent de façon biexponentielle après l'administration intraveineuse ou orale. Le volume de distribution est de 193 litres après l'administration intraveineuse de chlorure d'oxybutynine à 5 mg.

Métabolisme : L'oxybutynine est métabolisée principalement par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4, qui se trouve principalement dans le foie et la paroi intestinale. Ses produits métaboliques comprennent l'acide phénylcyclohexylglycolique, qui est pharmacologiquement inactif, et la déséthoxybutynine, qui est pharmacologiquement active.

Excrétion : L'oxybutynine subit une importante biotransformation par le foie, et moins de 0,1 % de la dose administrée excrétée reste inchangée dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C, dans des contenants étanches résistant à la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

Comprimés APO-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) à 5 mg : chaque comprimé sécable bleu, rond et biconvexe portant l'inscription « APO » au-dessus de « 5 » d'un côté, mais pas d'inscription de l'autre, contient 5 mg de chlorure d'oxybutynine . Offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

APO-OXYBUTYNIN sirop: chaque 5 mL de liquide clair verte bleuté pâle à l'arôme caractéristique de baies contient 5 mg chlorure d'oxybutynine.

Offert en bouteille de 473 ml.

Composition

Les comprimés APO-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laque d'aluminium bleu FD&C n° 1 à 12 % sur substrat d'aluminium.

Le sirop APO-OXYBUTYNIN contient les ingrédients non médicinaux suivants : arôme artificiel de baie, acide citrique monohydraté, glycérine, méthylparabène, eau purifiée, citrate de sodium dihydraté, sorbitol, saccharose et vert FD&C n° 3.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

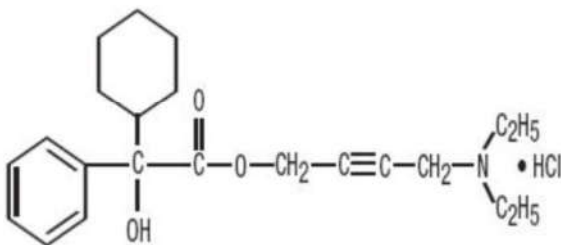
Dénomination commune : Chlorure d'oxybutynine

Noms chimiques : 1) Acide α -cyclohexyl- α -hydroxy benzèneacétique,

chlorhydrate de 4-(diéthylamino)-2-butynyl ester, (\pm)-

2) 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 g/mol

Description : Poudre cristalline blanche pratiquement inodore avec un point de fusion de 124 à 129 °C. Le chlorure d'oxybutynine est très soluble dans l'eau et dans l'alcool; extrêmement soluble dans le méthanol et dans le chloroforme; soluble dans l'acétone; légèrement soluble dans l'éther; très légèrement soluble dans l'hexane.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative ouverte, croisée, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur les comprimés APO-OXYBUTYNIN de 5 mg (Apotex Inc.) et les comprimés Ditropan® de

5 mg (Janssen Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 18 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Oxybutynin (2 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	16,78 20,12 (69,80)	15,96 19,04 (69,38)	105	95-115
ASC _I (ng·h/mL)	18,17 21,54 (66,11)	17,46 20,39 (65,57)	104	95-115
C _{max} (ng/mL)	9,97 12,16 (64,56)	9,68 11,55 (75,13)	103	83-120
T _{max} ³ (h)	0,58 (41,05)	0,50 (41,26)		
T _{1/2} ⁴ (h)	1,49 (26,93)	1,46 (23,95)		

¹ APO-OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) en comprimés, 5 mg (Apotex Inc.)

² Ditropan® (chlorure d'oxybutynine) en comprimés, 5 mg (Janssen Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (CV %) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Le chlorure d'oxybutynine a été bien toléré chez les patients ayant reçu le médicament dans des études contrôlées de 30 jours. Le chlorure d'oxybutynine est utilisé en contexte clinique depuis plus de 20 ans et s'est avéré être efficace et relativement bien toléré pour le soulagement des symptômes associés à une vessie hyperactive.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

In vitro

Dans une série de tests *in vitro*, le chlorure d'oxybutynine s'est révélé plus efficace que la propanthéline, la méthanthéline et l'atropine pour inhiber les contractions induites par le chlorure de baryum dans le détrusor de la vessie du lapin. Il était toutefois moins efficace que les autres médicaments pour inhiber les contractions causées par l'histamine et la carbamylcholine.

In vivo

Le chlorure d'oxybutynine était plus efficace que l'atropine pour soulager le spasme induit par la morphine chez le chien anesthésié. L'atropine a eu un effet partiel, probablement en raison de la composante musculotrope de son action, alors que la méthylscopolamine, un composé neurotropique, était 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 conduisent à penser que l'activité antispasmodique principale du chlorure d'oxybutynine est musculotrope plutôt que neurotropique.

Le chlorure d'oxybutynine était moins puissant que l'atropine pour produire la mydriase chez la souris et pour inhiber la réponse sialagogue chez le chien.

Lors de tests de l'activité analgésique, la puissance du chlorure d'oxybutynine équivalait à 35 % de celle de la codéine lors du test du pincement de la queue chez la souris et était approximativement équivalente à celle de l'acide acétylsalicylique lors du test à l'acide acétique. Le chlorure d'oxybutynine était environ deux fois plus puissant que la lidocaïne pour produire une anesthésie locale sur la cornée du lapin.

Il était moins puissant que l'atropine, mais sa puissance était comparable à celle de la méthylscopolamine pour produire les effets anticholinergiques caractéristiques sur le SNC chez le chien. Les effets cardiovasculaires de l'oxybutynine chez le chien anesthésié étaient également relativement faibles.

L'administration de doses de chlorure d'oxybutynine au moins sept fois supérieures à la dose

thérapeutique maximale recommandée a produit les résultats suivants lors de divers tests d'interaction médicamenteuse : Les effets du dicoumarol ont été potentialisés; la durée du sommeil induit par hexobarbital n'a pas été significativement modifiée; la durée de la paralysie provoquée par la zoxazolamine n'a pas été modifiée de façon significative; il n'y a eu aucun effet sur l'hydroxylation provoquée par l'aniline ou l'hexobarbital; la O-déméthylation de la codéine a possiblement été inhibée; la nitroréduction de l'acide p-aminobenzoïque a été stimulée; le métabolisme de l'oxyphenbutazone n'a pas été perturbé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le Tableau 2.1 présente un résumé des études sur la toxicité aiguë réalisées avec le chlorure d'oxybutynine.

Tableau 2.1 : Essais de toxicité réalisés avec le chlorure d'oxybutynine à dose unique

Espèce	Voie	DL50 (limite de confiance à 95 %)*	Pente (limite de confiance à 95 %)*
Souris	Orale	1550 mg/kg (1372-1751)	1,69 (1,48-1,93)
Souris	Intrapéritonéale	260 mg/kg (186-346)	2,20 (1,6 à 3,1)
Souris	Intraveineuse	40 mg/kg (36-45)	1,25 (1,1-1,4)
Rat	Orale	1600 mg/kg (1176-2176)	1,94 (1,39-2,72)
Rat	Intrapéritonéale	430 mg/kg (371-499)	1,32 (1,2-1,4)
Rat nouveau-né	Orale	560 mg/kg (528-594)	1,07 (0,82-1,39)
Dose létale minimale approximative			
Chien	Intraveineuse	> 25 mais < 50 mg/kg **	
Chien	Orale	> 750 mais < 1000 mg/kg**	
* Limites de confiance à 95 %.			

Les signes et les symptômes de toxicité chez la souris et le rat étaient l'exophtalmie, la stimulation du

SNC, l'ataxie et les convulsions. Chez les rats recevant le médicament par voie orale, la tension intraoculaire a été augmentée chez certains animaux, quelle que soit la dose. Les femelles étaient plus sensibles aux effets toxiques et à la mortalité que les mâles. Chez le rat nouveau-né, la respiration laborieuse et la diminution de l'activité étaient les seuls symptômes de toxicité observés; la plupart des décès sont survenus le jour 2. La mydriase, l'hyperventilation, l'ataxie, les vomissements, la faiblesse musculaire des membres postérieurs et les convulsions ont été fréquemment observés chez le chien.

Toxicité subaiguë et chronique

Dans une étude de 3 mois, 0, 50, 100 et 150 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine ont été administrés par voie orale à des groupes de 20 rats. À la dose la plus élevée, la mortalité était d'environ 50 %, tandis qu'aux doses plus faibles, elle n'était pas significativement différente du taux chez les témoins. Les autres effets observés aux doses élevées étaient l'ataxie, la dépression, l'hypersensibilité à la stimulation et l'érection pilomotrice.

Dans une étude de 6 mois menée chez le rat, on a administré de 20 à 200 mg/kg/jour du médicament par voie orale, 6 jours par semaine. À la dose la plus faible, aucun effet toxique significatif n'a été observé, tandis que les rats recevant de 63 à 200 mg/kg/jour ont présenté des signes d'effets pharmacologiques aigus continus, une diminution de la consommation d'aliments avec arrêt du gain pondéral et des changements pathologiques quelque peu liés à la dose, principalement une irrégularité et une atrophie des cellules hépatiques ainsi que des changements dégénératifs dans les tubules rénaux.

Dans une étude de 2 ans sur la prise orale chez le rat, 0, 20, 80 et 160 mg/kg/jour du médicament ont été administrés à 50 animaux de chaque sexe par groupe. Aucun animal du groupe de la dose élevée et seulement quelques-uns du groupe de la dose moyenne ont survécu au-delà de 90 semaines. Une réduction du gain pondéral liée à la dose a été observée à toutes les doses. On a observé une légère mydriase chez quelques rats recevant 20 mg/kg/jour, ainsi qu'une mydriase, une tension, une hyperactivité et une hypersalivation dans les groupes des doses élevées. Lors de la plupart des intervalles de l'analyse, les taux sériques de phosphatase alcaline de la plupart des rats exposés aux doses élevées étaient légèrement supérieurs à ceux des témoins. À l'arrêt du traitement, un examen microscopique de l'urine a révélé une augmentation du nombre d'érythrocytes et de leucocytes chez les mâles recevant les doses moyennes et du nombre d'érythrocytes chez les mâles recevant des doses élevées. Aucun autre changement lié au médicament n'a été observé aux examens hématologiques et

ophtalmologiques, dans le poids des organes, à la pathologie macroscopique ou à l'histopathologie. La fréquence des tumeurs était similaire dans les groupes témoin et expérimentaux.

Une étude de six mois menée chez le chien n'a révélé aucun effet toxique après l'administration de 3 et de 6 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine, 6 jours par semaine, tandis que des doses plus élevées ont provoqué de l'anorexie, des tremblements et de la nervosité pendant les premières semaines. Ces signes de toxicité ont diminué pendant le reste de l'étude et aucune autre anomalie n'a été observée.

Des groupes de 4 beagles mâles et 4 beagles femelles ont reçu 0, 4, 8 et 16 mg/kg/jour du médicament par voie orale pendant 1 an. Les chiens du groupe à 16 mg/kg/jour ont commencé par recevoir 4 mg/kg 2 f.p.j., puis la dose a graduellement été augmentée sur 8 semaines, jusqu'à 8 mg/kg 2 f.p.j. Il n'y a eu aucune mortalité. Une sécheresse des muqueuses buccales et une mydriase ont été observées chez tous les chiens traités. Le museau de certains animaux recevant 8 et 16 mg/kg/jour était sec; à la dose la plus élevée, une augmentation occasionnelle de l'activité, un écoulement oculaire ou nasal purulent, une émanation et/ou une déshydratation ont également été observés. Une diminution du poids corporel liée à la dose a été observée à toutes les doses, malgré que la consommation d'aliments ne différait pas significativement par rapport aux valeurs témoins.

Après un mois seulement, des érythrocytes normochromes légèrement microcytaires ont été observés chez quelques chiens traités. Lors de tous les intervalles de l'analyse, de légères diminutions du nombre d'érythrocytes ainsi que de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées dans le groupe recevant 16 mg/kg/jour. Aucun autre changement lié au médicament n'a été observé en ce qui concerne les résultats hématologiques, biochimiques ou d'analyses d'urine, les examens ophtalmoscopiques ou les électrocardiogrammes, et aucune lésion pathologique macroscopique ou microscopique ni variation significative du poids des organes n'a été observée chez les chiens traités.

Études de reproduction

Vingt rates par groupe ont reçu 0, 20 et 160 mg/kg/jour du médicament par voie orale, du jour 6 au jour 16 de la gestation. Les rates ont été sacrifiées au jour 20, et les fœtus ont été examinés. Une rate du groupe recevant 20 mg/kg/jour est morte pendant la gestation. Une légère mydriase a été observée à la faible dose, et une mydriase légère à marquée ainsi qu'une tension occasionnelle ont été notées à la

dose élevée. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur les paramètres fœtaux évalués à l'une ou l'autre des doses.

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.

Cancérogénicité et mutagenèse

Une étude de 24 mois menée chez le rat à des doses de 20, 80 et 160 mg/kg/jour de chlorure d'oxybutynine n'a révélé aucun signe de cancérogénicité. Ces doses représentent environ 6, 25 et 50 fois l'exposition humaine maximale, en fonction de la surface corporelle.

Le chlorure d'oxybutynine n'a été associé à aucune augmentation de l'activité mutagène lors des tests effectués avec *Schizaccharomyces pompholiciformes*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Salmonella typhimurium*.

RÉFÉRENCES

1. Diokno AC, Lapidés J. Oxybutynin: A new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* 1972;108: 307-309.
2. Fredericks CM, Anderson GF, Kreulen DJ. Study of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (DitropanR) on rabbit detrusor. *Invest Urol* 1975; 12: 317-319.
3. Lish PM, Labudde JA, Peters EL. Oxybutynin - a musculotropic anti-spasmodic drug with moderate anticholinergic action. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965; 156: 467-488.
4. Vinson RK, Diokno AC. Uninhibited neurogenic bladder in adults. *Urology* 1976; 7:376- 378.
5. Autret E, Jonville AP, Dutertre JP, *et al.* Plasma Levels of Oxybutynine Chloride in Children. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:83-85.
6. Douchamps J, Drenne F, Stockis A, *et al* The Pharmacokinetics of Oxybutynin in Man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:515-520.
7. Hughes KM, Lang JCT, Lazare R, *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(7):859-869.
8. Kachur JF, Peterson JS, Carter JP. *et al* R and S Enantiomers of Oxybutynin: Pharmacological Effects in Guinea Pig Bladder and Intestine. *JPET* 1988; 247(3):867-872.
9. LukKari E, Juhakoski A, Aranko K, Neuvonen PJ. Itraconazole Moderately Increases Serum Concentrations of Oxybutynin But Does Not Affect Those of the Active Metabolite. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:403-406.
10. Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of Oxybutynin: In Vitro Pharmacological Characterization at M₁, M₂, and M₃ Muscarinic Receptors and in Vivo Effects on Urinary Bladder Contraction, Mydriasis and Salivary Secretion in Guinea Pigs. *JPET* 1991; 256(2):562-567.
11. Omar SJ, Robinson D, Davies HD, *et al.* Fluoxetine and Visual Hallucinations in Dementia. *Biol Psychiatry* 1995; 38:556-558.
12. Waldeck K, Larsson B. *et Andersson* K-E. Comparison of Oxybutynin and Its Active Metabolite, N-Desethyl-Oxybutynin, in the Human Detrusor and Parotid Gland. *Journal of Urology* 1997; 157:1093-1097.
13. Yaich M, Popon M, Aigreïn EJ. The Metabolism of Oxybutynin is Dependent on CYP3A and Not on CYP2D6. *JCPT* 1995; 67.
14. Yarker YE, Goa KL *et Fitton* A. Oxybuynin: A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Its Therapeutic Use in Detrusor Instability. *Drugs and Aging* 1995; 6(3):243-262.

15. Robinson TG, Castleden CM. Drugs in Focus: 11. Oxybutynin Hydrochloride. *Prescriber's Journal* 1994; 34(1):27-30.
16. Monographie de DITROPAN (comprimés de chlorure d'oxybutynine à 5 mg et sirop de chlorure d'oxybutynine à 1 mg/ml), Janssen-Ortho Inc. Date de révision : 20 décembre 2006. N° de contrôle de la soumission : 108761.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr APO-OXYBUTYNIN

Comprimés de chlorure d'oxybutynine, USP,
5 mg

Pr APO-OXYBUTYNIN

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OXYBUTYNIN/OXYBUTYNIN SYRUP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'OXYBUTYNIN/OXYBUTYNIN SYRUP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi APO-OXYBUTYNIN est-il utilisé?

APO-OXYBUTYNIN est utilisé pour soulager les symptômes de la vessie hyperactive, notamment le besoin fréquent et impérieux d'uriner, qu'il y ait ou non une fuite d'urine.

Comment APO-OXYBUTYNIN agit-il?

APO-OXYBUTYNIN réduit l'urgence et la fréquence des épisodes d'incontinence et de la miction volontaire.

Contre-indications :

Vous **ne devez pas** prendre APO-OXYBUTYNIN si :

- vous avez de la difficulté à uriner, ainsi qu'à digérer et à évacuer des aliments, si vous êtes atteint de glaucome (pression élevée et douleur dans les yeux) ou si vous présentez un risque de telles affections;
- vous êtes allergique au chlorure d'oxybutynine ou à n'importe lequel des autres ingrédients d'APO-OXYBUTYNIN (voir « **Ingrédients non médicinaux** »).

Ingrédient médicinal :

chlorure d'oxybutynine

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés : monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laque d'aluminium bleu FD&C n° 1 à 12 %.

Sirop : arôme artificiel de baie, acide citrique monohydraté, glycérine, méthylparabène, eau purifiée, citrate de sodium dihydraté, solution de sorbitol, saccharose et vert FD&C n° 3.

Formes pharmaceutiques :

Comprimés : 5 mg

Sirop : 1 mg/ml

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien **AVANT** de prendre APO-OXYBUTYNIN si :

- vous avez des problèmes gastriques qui nuisent au passage et à la digestion de la nourriture;
- vous êtes atteint de glaucome (pression élevée et douleur dans les yeux);
- vous souffrez de reflux gastro-œsophagien ou prenez des médicaments (comme des bisphosphonates, qui sont utilisés pour prévenir l'amincissement des os et les fractures causées par l'ostéoporose) qui peuvent aggraver une œsophagite (inflammation du tube qui relie la bouche et l'estomac);
- vous souffrez de colite ulcéreuse (maladie intestinale inflammatoire);
- vous souffrez de myasthénie (maladie affaiblissant les muscles);
- vous êtes atteint d'un trouble du foie et des reins;
- vous prenez certains médicaments pour le traitement de la démence (comme la maladie d'Alzheimer);
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous avez déjà eu une réaction au chlorure d'oxybutynine ou à l'un des autres ingrédients;
- vous êtes enceinte ou tentez de le devenir;
- vous allaitez;
- vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, incluant des médicaments obtenus sans ordonnance.

Vous devez être informé des renseignements suivants lorsque vous prenez APO-OXYBUTYNIN :

- S'il est administré lorsque la température ambiante est élevée, APO-OXYBUTYNIN SYRUP peut provoquer un épuisement par la chaleur (fièvre et coup de chaleur causés par une diminution de la transpiration).
- APO-OXYBUTYNIN peut causer de la somnolence ou une vision trouble. Vous devez faire preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner des machines.
- L'alcool peut augmenter la somnolence causée par les anticholinergiques comme APO-OXYBUTYNIN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez toujours votre médecin de tous les médicaments que vous prenez. Votre médecin décidera s'il est sécuritaire pour vous d'utiliser APO-OXYBUTYNIN

avec d'autres médicaments. Si vous prenez l'un des médicaments suivants avec APO-OXYBUTYNIN, ce dernier peut influencer leur efficacité ou augmenter la probabilité d'effets secondaires :

- médicaments qui pourraient entraîner des effets indésirables graves si de petits changements de la dose surviennent (tels que la digoxine pour le traitement de problèmes cardiaques);
- autres médicaments anticholinergiques utilisés pour traiter de nombreuses maladies (p. ex. l'atropine pour traiter le glaucome ou la scopolamine pour soulager les nausées), ou médicaments ayant des effets indésirables similaires (p. ex., sécheresse de la bouche, constipation, somnolence et vision trouble);
- certains antibiotiques (tels que l'érythromycine et la clarithromycine);
- certains médicaments pour le traitement des infections fongiques (tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le miconazole à administration orale).

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Adultes

La posologie habituelle est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 ml) de sirop deux ou trois fois par jour. La dose maximale recommandée est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 ml) de sirop quatre fois par jour.

Enfants de plus de 5 ans

La posologie habituelle est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 ml) de sirop deux fois par jour. La dose maximale recommandée est d'un comprimé de 5 mg ou d'une cuillère à thé (5 ml) de sirop trois fois par jour.

Surdose :

Si vous prenez plus de comprimés que le nombre prescrit par votre médecin, appelez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez plutôt la prochaine dose prévue. Ne doublez pas la prochaine dose pour rattraper la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Dans les études cliniques portant sur APO-

OXYBUTYNIN, les effets secondaires les plus fréquemment signalés par les patients étaient la sécheresse de la bouche, la constipation, les nausées, la somnolence et les étourdissements.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-OXYBUTYNIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C, dans des contenants étanches résistant à la lumière.

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-OXYBUTYNIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention professionnels de la santé, (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant : (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc.
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Dernière révision : 24 janvier 2022