

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr**OXYBUTYNIN**

Comprimés de chlorure d'oxybutynine USP  
5 mg

Agent anticholinergique / Antispasmodique

Sanis Health Inc.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Date de révision :  
29 mars 2022

Numéro de contrôle : 261890

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	9
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	10
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	11
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	11
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>13</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
ESSAIS CLINIQUES .....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	14
TOXICOLOGIE.....	15
RÉFÉRENCES.....	19
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>21</b>

# PrOXYBUTYNIN

Comprimés de chlorure d'oxybutynine USP  
5 mg

Agent anticholinergique / Antispasmodique

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé, 5 mg	Lactose <i>Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) est indiqué pour le soulagement des symptômes mictionnels (c.-à-d. impériosité, pollakiurie, fuites urinaires, incontinence par impériosité, dysurie) chez les patients atteints de vessie neurogène réflexe ou non inhibée.

#### Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur le chlorure d'oxybutynine ne comprenaient pas suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse de ces patients diffère de celle des plus jeunes. Dans d'autres cas d'expérience clinique, aucune différence n'a été constatée entre la réponse des personnes âgées en bonne santé et celle des patients plus jeunes.

#### Enfants (< 5 ans)

L'innocuité et l'efficacité de OXYBUTYNIN n'ont pas été établies chez les patients de 5 ans ou moins.

### CONTRE-INDICATIONS

OXYBUTYNIN est contre-indiqué chez les patients atteints de rétention urinaire, de rétention gastrique ou d'autres affections gastro-intestinales réduisant gravement la motilité, de glaucome à angle aigu non contrôlé, ainsi que chez les patients qui sont à risque de souffrir de ces affections.

OXYBUTYNIN est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou aux autres constituants entrant dans sa composition. Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, reportez-vous à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Par temps chaud, l'administration d'anticholinergiques comme OXYBUTYNIN peut causer un épuisement par la chaleur (fièvre et coup de chaleur dus à la diminution de la transpiration).

L'utilisation d'anticholinergiques, tels que OXYBUTYNIN, peut entraîner de la somnolence et une vue brouillée, aussi le patient doit-il être averti de faire preuve de prudence lors d'activités exigeant de la vigilance mentale, comme la conduite d'un véhicule motorisé, l'utilisation de machines ou l'accomplissement de toute autre tâche dangereuse.

La somnolence causée par OXYBUTYNIN peut être accentuée par la consommation d'alcool ou la prise d'autres agents sédatifs.

Avant de commencer le traitement, le patient doit subir une cystométrie ainsi que d'autres examens diagnostiques appropriés. On doit répéter l'examen cystométrique à intervalles appropriés, afin d'évaluer la réponse au traitement. Une antibiothérapie appropriée doit être amorcée en présence d'infection.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir les données chez l'animal dans la **PARTIE II : TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagenèse**.

### **Appareil cardiovasculaire**

L'administration de OXYBUTYNIN peut aggraver les symptômes de coronaropathie, de d'insuffisance cardiaque, d'arythmies cardiaques, de tachycardie et d'hypertension.

### **Système endocrinien et métabolisme**

L'administration de OXYBUTYNIN peut aggraver les symptômes d'hyperthyroïdie et d'hypertrophie de la prostate.

### **Appareil digestif**

En raison du risque de rétention gastrique, OXYBUTYNIN doit être administré avec prudence chez les patients atteints de troubles occlusifs gastro-intestinaux (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration de chlorure d'oxybutynine peut précipiter un mégacôlon toxique chez les patients atteints de colite ulcéreuse grave.

Comme les autres anticholinergiques, OXYBUTYNIN peut réduire la motilité gastro-intestinale et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une affection telle que colite ulcéreuse ou atonie intestinale (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent de reflux gastro-œsophagien et/ou qui prennent aussi des médicaments (p. ex. bisphosphonates) susceptibles de causer ou d'exacerber l'œsophagite.

### **Appareil génito-urinaire**

En raison du risque de rétention urinaire, OXYBUTYNIN doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'obstruction vésicale cliniquement importante (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Fonction hépatique**

OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'hépatopathie.

### **Neurologie**

Comme les autres anticholinergiques, OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence en cas de démence préexistante traitée par inhibiteurs de la cholinestérase, sans quoi les symptômes risquent de s'aggraver.

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

### **Fonction rénale**

OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de néphropathie.

### **Populations et cas particuliers**

**Grossesse :** L'innocuité du chlorure d'oxybutynine n'ayant pas été établie durant la grossesse, l'emploi de OXYBUTYNIN n'est pas recommandé chez les femmes en mesure de procréer, sauf si, de l'avis du médecin, les avantages prévus pour la mère surpassent les risques pour le fœtus.

**Allaitement :** On ignore si ce médicament se retrouve dans le lait maternel, mais comme plusieurs médicaments y sont excrétés, on recommande de faire preuve de prudence en cas d'administration de OXYBUTYNIN chez une mère qui allaite.

**Enfants (< 5 ans) :** Comme l'innocuité du chlorure d'oxybutynine n'a pas été établie chez les moins de cinq ans, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants de ce groupe d'âge.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** OXYBUTYNIN doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées à la santé fragile.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables ayant été signalés le plus fréquemment sont ceux que l'on s'attend à observer avec tout agent anticholinergique et comprennent, sans s'y limiter, la sécheresse buccale, la constipation et la vue brouillée. La fréquence des cas de sécheresse buccale était liée à la dose.

### Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.*

L'innocuité et l'efficacité du chlorure d'oxybutynine ont été évaluées chez 199 patients au total, dans trois essais cliniques ayant comparé le chlorure d'oxybutynine avec le chlorure d'oxybutynine XL (voir le tableau 1.1). Les participants ont été traités par le chlorure d'oxybutynine à raison de 5 mg à 20 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 6 semaines. Le tableau 1.1 présente la fréquence des effets indésirables que les chercheurs ont considérés comme possiblement liés au traitement et qui ont été signalés par au moins 1 % des patients.

**Tableau 1.1 — Fréquence (%) des effets indésirables signalés par  $\geq 1$  % des patients sous le chlorure d'oxybutynine (5 mg à 20 mg/jour)**

Appareil ou système	Effet indésirable	Chlorure d'oxybutynine (5 mg 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 %
	Mycose	1,0 %
Troubles métaboliques et nutritionnels	Rétention liquidienne	1,0 %
Troubles psychiques	Insomnie	5,5 %
	Nervosité	6,5 %
	État confusionnel	2,5 %
Troubles du système nerveux	Céphalées	7,5 %
	Somnolence	14,1 %
	Étourdissements	16,6 %
	Dysgueusie	1,5 %
	Céphalée sinusale	2,0 %

<b>Appareil ou système</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Chlorure d'oxybutynine (5 mg à 20 mg/jour) (n = 199)</b>
Troubles oculaires	Kératoconjonctivite sèche	2,5 %
	Vue 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 médiastinaux	Sécheresse nasale	4,5 %
	Toux	3,0 %
	Douleur pharyngolaryngée	1,5 %
	Sécheresse de la gorge	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 des tissus sous-cutanés	Xérodermie	3,0 %
	Prurit	1,5 %
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Dorsalgie	2,0 %
	Arthralgie	2,0 %
	Douleur dans les 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 problèmes au point d'administration	Fatigue	3,0 %
	Œdème périphérique	4,0 %

Appareil ou système	Effet indésirable	Chlorure d'oxybutynine (5 mg à 20 mg/jour) (n = 199)
	Asthénie	2,5 %
	Douleur	1,0 %
	Soif	1,0 %
	Œdème	1,0 %
Examens	Hausse de la tension artérielle	1,5 %
	Hausse de la glycémie	1,5 %
	Diminution de la tension artérielle	1,0 %
Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles	Chute	1,0 %

S'ajoutent à cela les effets indésirables suivants, qui ont été signalés dans toutes les études cliniques par < 1 % des patients sous le chlorure d'oxybutynine (5 à 20 mg/jour) :

*Troubles gastro-intestinaux* : Reflux gastro-œsophagien

*Troubles généraux et problèmes au point d'administration* : Douleur thoracique

*Infections et infestations* : Sinusite

**Autres effets indésirables signalés** : Tachycardie, hallucinations, cycloplégie, mydriase, impuissance, suppression de la lactation, éruption cutanée, diminution de la motilité gastro-intestinale, convulsions, diminution de la transpiration, difficulté à avaler, augmentation de la pression oculaire, douleur thoracique, syncope, épistaxis, faiblesse, variations de l'humeur, anorexie, sensation de ballonnement, interférence avec la régulation thermique corporelle, réactions allergiques graves ou idiosyncrasies médicamenteuses comprenant l'urticaire et d'autres manifestations cutanées.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

En raison de leurs effets sur la motilité gastro-intestinale, les agents anticholinergiques peuvent modifier l'absorption de certains médicaments administrés concomitamment. Ce phénomène peut être problématique avec les médicaments dont l'indice thérapeutique est étroit.

### Interactions médicament-médicament

Les concentrations plasmatiques moyennes d'oxybutynine étaient quelque 3 à 4 fois plus élevées par suite de l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4.

D'autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>, tels que les antimycotiques (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<sub>max</sub> et ASC). La portée clinique de ces interactions potentielles n'étant pas connue, la prudence est de mise lorsque de tels agents sont administrés en concomitance.

### **Interactions médicament-aliments**

L'administration concomitante d'une solution d'oxybutynine et de nourriture a retardé quelque peu l'absorption et a fait augmenter la biodisponibilité du médicament d'environ 25 %.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

### **Interactions médicament-mode de vie**

L'alcool peut accentuer la somnolence causée par les agents anticholinergiques tels que l'oxybutynine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Chez les personnes âgées et les patients affaiblis, on recommande d'amorcer le traitement par l'administration de la dose recommandée la plus faible, puis d'augmenter celle-ci avec précaution, en fonction de la tolérance et de la réponse du patient.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **Adultes**

La dose habituelle est de 1 comprimé de 5 mg, deux ou trois fois par jour. La dose maximale recommandée est de 1 comprimé de 5 mg, quatre fois par jour.

#### **Enfants de plus de 5 ans**

La dose habituelle est de 1 comprimé de 5 mg, deux fois par jour. La dose maximale recommandée est de 1 comprimé de 5 mg, trois fois par jour.

#### **Dose oubliée**

En cas d'oubli, la dose omise doit être prise le plus tôt possible, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, il faut prendre la prochaine dose prévue à l'horaire et non pas prendre deux doses à la fois.

## **SURDOSAGE**

Un surdosage de OXYBUTYNIN peut entraîner n'importe lequel des symptômes observés avec les autres anticholinergiques, comme des signes de stimulation du système nerveux central (p. ex. convulsions, agitation, tremblements, irritabilité, délire, hallucinations), entre autres, mais aussi des bouffées vasomotrices, de la fièvre, des nausées, des vomissements, de la tachycardie, de l'hypotension ou de l'hypertension, une insuffisance respiratoire, la paralysie, la déshydratation, l'arythmie cardiaque, la rétention urinaire et le coma.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, administrer un traitement de soutien symptomatique. On recommande de provoquer le vomissement ou d'effectuer un lavage gastrique (le vomissement est toutefois contre-indiqué en cas de précoma, de convulsions ou d'état psychotique). Faire en sorte que la respiration soit maintenue. On peut administrer du charbon activé ainsi que du sulfate de magnésium à la victime. Afin de contrecarrer les symptômes d'intoxication anticholinergique, envisager l'administration de physostigmine. L'hyperthermie peut être traitée de manière symptomatique, par l'application de sacs de glace ou d'autres objets froids, et par l'emploi d'éponges d'alcool.

Des cas d'ingestion de 100 mg de chlorure d'oxybutynine en association avec l'absorption d'alcool ont été rapportés chez un adolescent de 13 ans qui a subi une perte de mémoire et chez une femme de 34 ans qui s'est retrouvée dans un état de stupeur suivi de désorientation et d'agitation au réveil, avec dilatation des pupilles, sécheresse de la peau, arythmie cardiaque et rétention urinaire. Tous deux se sont entièrement rétablis après l'administration d'un traitement symptomatique.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Amine tertiaire, OXYBUTYNIN est un agent anticholinergique qui, en sus de son action antispasmodique directe sur le muscle lisse, exerce également une action antimuscarinique. D'après les études *in vitro*, les effets anticholinergiques de l'oxybutynine sont moins prononcés que ceux de l'atropine, mais son action antispasmodique est plus importante. L'oxybutynine n'exerce pas d'effet bloquant à la jonction neuromusculaire squelettique ou au niveau des ganglions autonomes (absence d'effet antinicotinique).

Outre ses effets relaxants sur le muscle lisse, le chlorure d'oxybutynine exerce un effet anesthésique local ainsi qu'un effet analgésique. Les études menées chez l'animal révèlent que le chlorure d'oxybutynine exerce une action semblable à celle de l'atropine sur le système nerveux central et l'appareil cardiovasculaire, mais que celle-ci est moins prononcée.

Le chlorure d'oxybutynine provoque une relaxation du muscle lisse de la vessie. Des études cystométriques, menées chez des patients atteints de vessie neurogène non inhibée ou réflexe montrent que le chlorure d'oxybutynine augmente la capacité vésicale, diminue la fréquence des contractions non inhibées du détrusor et retarde l'envie initiale d'uriner. Par conséquent, le chlorure d'oxybutynine diminue et l'impériosité, et la pollakiurie de l'incontinence et de la miction volontaire. L'amélioration de ces symptômes est plus constante chez les patients souffrant de vessie neurogène non inhibée.

## Pharmacocinétique

**Absorption :** L'oxybutynine est rapidement absorbée après l'administration orale de chlorure d'oxybutynine et, une la  $C_{max}$  atteinte — moins d'une heure après —, les concentrations plasmatiques diminuent selon une demi-vie efficace d'environ 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'oxybutynine, a-t-on rapporté, serait d'environ 6 % (extrêmes : 1,6 % et 10,9 %) dans le cas du comprimé. Dans le cas de l'administration orale, les paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine varient grandement d'un sujet à l'autre.

Le tableau 1.2 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens des énantiomères R et S de l'oxybutynine.

**Tableau 1.2 — Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) des énantiomères R et S de l'oxybutynine, observés après l'administration de trois doses de 5 mg de chlorure d'oxybutynine à 8 heures d'intervalle chacune (n = 23)**

Paramètre (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)
$ASC_{\infty}$ (ng•h/mL)	24,3 (12,3)	37,3 (18,7)

D'après les données de la documentation médicale, la coadministration d'une solution d'oxybutynine et de nourriture entraînerait un léger retard d'absorption et augmenterait la biodisponibilité de 25 % (n = 18).

**Distribution :** Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine diminuent de manière biexponentielle après l'administration intraveineuse ou orale de l'agent. Le volume de distribution observé après l'administration intraveineuse de 5 mg de chlorure d'oxybutynine s'élève à 193 L.

**Métabolisme :** L'oxybutynine est métabolisée principalement par le cytochrome P<sub>450</sub>, en particulier par l'isoenzyme 3A4, présente surtout dans le foie et la paroi intestinale. Les métabolites comprennent l'acide phénylcyclohexylglycolique, inactif sur le plan pharmacologique, et la déséthoxybutynine, dotée, elle, d'activité pharmacologique.

**Excrétion :** L'oxybutynine subit un métabolisme hépatique important, si bien que moins de 0,1 % de la dose administrée est excrétée telle quelle dans l'urine.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés entre 15 °C et 30 °C dans un contenant opaque fermé hermétiquement.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### **Formes pharmaceutiques et conditionnement**

OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) à 5 mg : Comprimés biconvexes ronds de couleur bleue portant un « N | N » modifié gravé d'un côté et un « 5 » de l'autre. Chaque comprimé contient 5 mg de chlorure d'oxybutynine. Flacons de 100 et 500 comprimés.

### **Composition**

Ingrédients inactifs de chaque comprimé : AD&C bleu n° 1 (laque), cellulose microcristalline, lactose et stéarate de calcium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

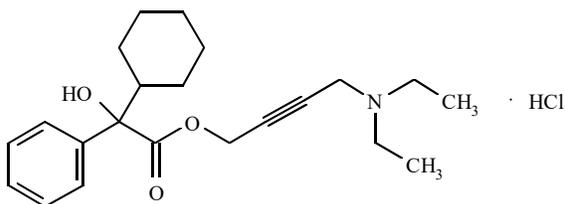
#### Substance médicamenteuse

Dénomination courante : Chlorure d'oxybutynine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de l'ester 4-diéthylamino-2-butynylique de l'acide ( $\pm$ )- $\alpha$ -cyclohexyl- $\alpha$ -hydroxybenzèneacétique

Formule et masse moléculaires :  $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$  et 393,96

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorure d'oxybutynine se présente sous forme de poudre cristalline blanche pratiquement inodore dont le point de fusion est de 124 °C – 129 °C. Il s'agit d'un composé entièrement soluble dans l'eau et l'alcool, très soluble dans le méthanol et le chloroforme, soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'éther et très légèrement soluble dans l'hexane.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Le tableau ci-après présente une analyse statistique de deux types de comprimés d'oxybutynine à 5 mg, OXYBUTYNIN (Sanis Health Inc.) et Ditropan ((Norwich Eaton Pharmaceutical Inc.) obtenue dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à répartition aléatoire dans laquelle 20 volontaires de sexe masculin à jeun en bonne santé ont reçu une dose unique ( $2 \times 5$  mg) du médicament.

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Oxybutynine ( $2 \times 5$ mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	13,58 17,39 (86)	13,24 18,08 (61)	102,6	90,4 – 116,4
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	17,25 21,27 (76)	18,01 21,18 (53)	96	Données non disponibles
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7,60 10,84 (96)	7,37 10,89 (72)	103,1	90,5 – 117,4
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	0,67 (0,5 – 1,5)	0,75 (0,5 – 2,0)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	Données non disponibles	Données non disponibles		

<sup>1</sup> Comprimés OXYBUTYNIN (chlorure d'oxybutynine) de 5 mg (Sanis Health Inc.)

<sup>2</sup> Comprimés Ditropan (chlorure d'oxybutynine) de 5 mg (Norwich Eaton Pharmaceutical Inc.), achetés au Canada

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (éventail)

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV, %) seulement

L'administration de chlorure d'oxybutynine a été bien tolérée lors d'études contrôlées de 30 jours. Utilisé en clinique depuis plus de 20 ans, le chlorure d'oxybutynine s'est révélé efficace pour le soulagement des symptômes associés à l'hyperactivité vésicale et est relativement bien toléré.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### *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 une série de tests

*in vitro* sur le détrusor isolé du lapin. Il s'est cependant montré moins actif que les autres agents en ce qui a trait à l'inhibition des contractions causées par l'histamine ou la carbamylcholine.

### In vivo

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 une série de tests *in vitro* sur le détrusor isolé du lapin. Il s'est cependant montré moins actif que les autres agents en ce qui a trait à l'inhibition des contractions causées par l'histamine ou la carbamylcholine.

Chez le chien anesthésié, le chlorure d'oxybutynine s'est révélé plus efficace que l'atropine pour soulager les spasmes induits par la morphine. L'atropine a exercé un effet partiel, que l'on présume être dû à la composante musculotrope de son action, tandis que la methscopolamine, composé neurotrope, s'est avérée dépourvue d'efficacité. La puissance du chlorure d'oxybutynine contre les spasmes induits par la néostigmine équivaut à environ 15 % de celle de l'atropine. Les résultats de ces études suggèrent que l'activité antispasmodique majeure du chlorure d'oxybutynine relève d'une action musculotrope plutôt que neurotrope.

L'atropine s'est révélée plus puissante que le chlorure d'oxybutynine eu égard à la mydriase chez la souris et à l'inhibition de la réponse sialagogue chez le chien.

Des tests menés chez la souris sur l'activité analgésique indiquent que le chlorure d'oxybutynine est équipotent à l'acide acétylsalicylique dans le test de l'acide acétique et équivaut à 35 % de celle de la codéine dans le test du pincement de la queue. Le chlorure d'oxybutynine est environ deux fois plus puissant que la lidocaïne pour produire une anesthésie locale dans la cornée du lapin.

Chez le chien, le chlorure d'oxybutynine s'est avéré moins puissant que l'atropine pour produire des effets anticholinergiques caractéristiques sur le SNC, mais il s'est révélé à peu près équipotent à la methscopolamine. D'après les études chez le chien anesthésié, l'activité cardiovasculaire du chlorure d'oxybutynine est elle aussi relativement faible.

Les résultats suivants ont été obtenus dans divers tests d'interactions médicamenteuses dans lesquels les doses de chlorure d'oxybutynine étaient au moins sept fois supérieures à la dose maximale recommandée en thérapeutique : potentialisation des effets du dicoumarol ; durée du sommeil induit par l'hexobarbital peu affectée ; durée de la paralysie induite par la zoxazolamine peu affectée ; absence d'effet sur l'hydroxylation de l'aniline ou de l'hexobarbital ; inhibition possible de la *O*-déméthylation de la codéine ; inhibition possible de la réduction de la nitrocodéine ; stimulation de la réduction de l'acide *p*-nitrobenzoïque en acide *p*-aminobenzoïque ; métabolisme de l'oxphenbutazone non affecté.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Le tableau 2.1 présente un résumé des études de toxicité sur le chlorure d'oxybutynine.

**Tableau 2.1 — Études de toxicité sur le chlorure d’oxybutynine administré en dose unique**

Espèce	Voie d'administration	<u>DL<sub>50</sub> (IC<sub>95%</sub>)*</u>	<u>Pente (IC<sub>95%</sub>)*</u>
Souris	P.O.	1550 mg/kg (1372 – 1751)	1,69 (1,48 – 1,93)
Souris	I.P.	260 mg/kg (186 – 346)	2,2 (1,6 – 3,1)
Souris	I.V.	40 mg/kg (36 – 45)	1,25 (1,1 – 1,4)
Rat	P.O.	1600 mg/kg (1176 – 2176)	1,94 (1,39 – 2,72)
Rat	I.P.	430 mg/kg (371 – 499)	1,32 (1,21 – 1,4)
Rat nouveau-né	P.O.	560 mg/kg (528 – 594)	1,07 (0,82 – 1,39)
<b>Dose létale minimale approximative</b>			
Chien	I.V.	> 25 mais < 50 mg/kg	
Chien	P.O.	> 750 mais < 1000 mg/kg	

\* Intervalle de confiance à 95 %

Les signes et symptômes de toxicité chez la souris et le rat sont l'exophtalmie, la stimulation du SNC, l'ataxie et les convulsions. Une augmentation de la pression intraoculaire a été observée à toutes les doses chez certains rats ayant reçu l'agent par voie orale. Toxicité et mortalité ont été observées davantage chez les femelles que chez les mâles. Les seuls symptômes de toxicité observés chez les nouveau-nés ont été une respiration pénible et une diminution de l'activité des rats ; la plupart des décès sont survenus le jour 2. Mydriase, hyperventilation, ataxie, vomissements, faiblesse musculaire des pattes arrière et convulsions ont été fréquemment observés chez le chien.

### **Toxicité subaiguë et toxicité chronique**

Des doses orales de chlorure d'oxybutynine de 0, 50, 100 et 150 mg/kg/jour ont été administrées à des groupes de 20 rats dans le cadre d'une étude de trois mois. D'environ 50 % à la dose la plus élevée, le taux de mortalité observé aux doses plus faibles n'a pas été significativement différent de celui observé dans le groupe témoin. Les autres effets observés à la posologie élevée ont été l'ataxie, la dépression, l'hypersensibilité à la stimulation et la l'érection pilomotrice.

Dans le cadre d'une étude de six mois, des doses orales de chlorure d'oxybutynine de 20 à 200 mg/kg/jour ont été administrées à des rats 6 jours par semaine. Aucun effet toxique important n'a été observé à la dose la plus faible, mais des signes d'effets pharmacologiques aigus continus ont été notés chez les rats ayant reçu entre 63 et 200 mg/kg/jour, de même qu'une diminution de la consommation de nourriture avec suppression du gain pondéral, ainsi que des altérations pathologiques liées en quelque sorte à la dose, consistant principalement en la présence

d'hépatocytes volumineux de forme irrégulière et en des modifications dégénératives des tubes rénaux.

Au cours d'une étude de deux ans menée chez le rat, 50 animaux de chaque sexe par groupe ont reçu des doses orales de 0, 20, 80 ou 160 mg/kg/jour. Aucun des animaux ayant reçu la dose élevée n'a survécu au-delà de 90 semaines, et seuls quelques-uns du groupe ayant reçu la dose intermédiaire étaient encore en vie après cette période. Une diminution dose-dépendante du gain pondéral a été observée à toutes les doses. Une légère mydriase a été observée chez quelques rats ayant reçu la dose de 20 mg/kg/jour, tandis que les rats ayant reçu des doses plus élevées ont présenté de la mydriase, et des contractions musculaires, ainsi qu'une hyperactivité et une salivation excessive. Chez la plupart des rats ayant reçu la dose la plus élevée, les valeurs de la phosphatase alcaline sérique étaient légèrement plus élevées que celles observées chez les animaux témoins lors de la plupart des dosages. Examinée au microscope, l'urine des mâles ayant reçu la dose intermédiaire présentait une augmentation du nombre d'érythrocytes et de leucocytes. Une augmentation du nombre d'érythrocytes a aussi été observée à la fin de l'étude dans l'urine des mâles ayant reçu la dose élevée. Aucune autre altération liée au médicament n'a été observée eu égard aux paramètres hématologiques, aux examens ophtalmologiques, au poids des organes ou à l'examen histopathologique macroscopique. La fréquence des tumeurs était semblable dans le groupe témoin et les groupes expérimentaux.

Aucun effet toxique n'a été observé lors d'une étude de six mois durant laquelle des chiens ont reçu des doses de chlorure d'oxybutynine de 3 et de 6 mg/kg/jour pendant 6 jours sur 7, mais des cas d'anorexie, de tremblements et de nervosité ont été observés pendant les premières semaines chez les animaux ayant reçu la plus élevée des deux doses. Ces signes de toxicité se sont amenuisés durant le reste de l'étude, et aucune autre anomalie n'a été observée par la suite.

Des beagles au nombre de 4 mâles et de 4 femelles par groupe ont reçu des doses orales de 0, 4, 8 ou 16 mg/kg/jour lors d'une étude d'une durée de un an. Dans le groupe à 16 mg/kg/jour, les animaux ont d'abord reçu 4 mg/kg *bid*, la dose ayant ensuite été graduellement portée à 8 mg/kg *bid* sur une période de 8 semaines. Aucun décès n'a été constaté. Tous les chiens traités ont présenté de la sécheresse de la muqueuse buccale ainsi que de la mydriase. Une augmentation occasionnelle de l'activité, un écoulement nasal ou oculaire purulent, une émaciation et/ou une déshydratation ont été observés chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée, et certains des animaux ayant reçu la dose de 8 ou de 16 mg/kg/jour avaient le museau sec. Une diminution dose-dépendante du poids corporel a été observée à toutes les doses, bien que la consommation de nourriture de ces animaux n'eût pas été tellement différente de celle des animaux du groupe témoin.

Au bout d'un mois seulement, des érythrocytes normochromes légèrement microcytaires ont été notés chez quelques-uns des chiens traités. Dans le groupe recevant 16 mg/kg/jour, chaque analyse a fait ressortir une légère diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobiniémie et de l'hématocrite. Aucune autre altération liée au médicament n'a été observée en ce qui a trait aux paramètres hématologiques et biochimiques, aux analyses urinaires, aux examens ophtalmoscopiques ou à l'électrocardiogramme, et nulle lésion pathologique microscopique ou macroscopique ni variation importante du poids des organes n'ont été observées chez aucun des chiens traités.

### **Études des effets de l'oxybutynine sur la reproduction**

Du 6<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de leur gestation, des rates, au nombre de 20 par groupe, ont reçu des doses de 0, 20 ou 160 mg/kg/jour par voie orale. Le 20<sup>e</sup> jour, les mères ont été sacrifiées et les fœtus ont été examinés. Une mère du groupe sous 20 mg/kg/jour est décédée durant sa gestation. Une légère mydriase a été notée à la faible dose, et à la dose élevée, des cas occasionnels de contraction musculaire ont été observés, de même que des cas de mydriase légère ou marquée. Nul autre effet lié au médicament n'a été observé sur aucun des paramètres fœtaux évalués à l'une ou l'autre des doses.

Aucune anomalie n'est ressortie des études menées chez la souris, le hamster et le lapin afin de déterminer le potentiel tératogène du chlorure d'oxybutynine jusqu'en doses de 180 mg/kg/jour.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé lors d'une étude d'une durée de 24 mois portant sur l'administration de chlorure d'oxybutynine à des doses de 20, 80 et 160 mg/kg/jour chez le rat. Ces doses représentent, en fonction de la surface corporelle, une exposition équivalente à environ 6, 25 et 50 fois l'exposition maximale chez l'être humain.

Le chlorure d'oxybutynine n'a causé aucune augmentation de l'activité mutagène lors de tests avec *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, *Saccharomyces cerevisiæ* 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, Kraulen DJ. Study of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (DITROPAN<sup>MD</sup>) on rabbit detrusor. *Invest Urol* 1975;12:317-319.
3. Lish PM, La Budde JA, Peters EL, et al. Oxybutynin - a musculotropic antispasmodic 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 A.P., Dutertre J.P., et al. Plasma Levels of Oxybutynine Chloride in Children. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:83-85.
6. Douchamps J., Derenne F., Stockis A. et al. The Pharmacokinetics of Oxybutynin in Man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:515-520.
7. Hughes K.M., Lang J.C.T., 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 J.F., Peterson J.S., Carter J.P. 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 P.J. 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 J.F. Enantiomers of Oxybutynin: In Vitro Pharmacological Characterization at M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, and M<sub>3</sub> 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 S.J., Robinson D., Davies HD. et al. Fluoxetine and Visual Hallucinations in Dementia. *Biol Psychiatry* 1995; 38:556-558.
12. Waldeck K., Larsson B. and 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., Aigrain E.J. The Metabolism of Oxybutynin is Dependent on CYP3A and Not on CYP2D6. JCPT 1995; 67.
14. Yarker Y.E., Goa K.L. and Fitton A. Oxybutynin: 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 T.G., Castleden C.M. Drugs in Focus: 11. Oxybutynin Hydrochloride. Prescriber's Journal 1994; 34(1):27-30.
16. Monographie de <sup>Pr</sup>DITROPAN<sup>MD</sup> (chlorure d'oxybutynine) par Janssen-Ortho Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 108761, Date de révision : 20 décembre 2006.
17. Étude sur la bioéquivalence des comprimés de chlorure d'oxybutynine à 5 mg de Novopharm par rapport aux comprimés <sup>Pr</sup>DITROPAN<sup>MD</sup> (5 mg) de Norwich Eaton. Août 1993. Données internes de Teva Canada Limitée.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### PrOXYBUTYNIN®

Comprimés de chlorure d'oxybutynine USP  
5 mg

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 de OXYBUTYNIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de OXYBUTYNIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

OXYBUTYNIN est indiqué pour le soulagement des symptômes de vessie hyperactive, y compris les envies fréquentes et urgentes d'uriner, avec ou sans perte d'urine.

##### Les effets de ce médicament :

OXYBUTYNIN réduit l'urgence et la fréquence urinaires ainsi que les épisodes de perte d'urine.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez **pas** OXYBUTYNIN si :

- vous avez de la difficulté à uriner, vous avez un trouble gastro-intestinal empêchant le passage ou la digestion des aliments, vous souffrez de glaucome (pression élevée et douleur dans l'œil) ou vous êtes à risque de souffrir de ces affections;
- vous êtes allergique au chlorure d'oxybutynine ou à tout autre ingrédient de OXYBUTYNIN (voir Les ingrédients non médicinaux sont).

##### L'ingrédient médicinal est :

Le chlorure d'oxybutynine.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

AD&C bleu n° 1 (laque), cellulose microcristalline, lactose et stéarate de calcium.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 5 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser OXYBUTYNIN si :

- vous avez un problème gastrique affectant le passage et la digestion des aliments;

- vous êtes atteint de glaucome (pression élevée et douleur dans les yeux);
- vous souffrez de reflux gastro-œsophagien ou prenez des médicaments (tels que des bisphosphonates pour prévenir l'amincissement des os et les fractures dus à l'ostéoporose) qui peuvent aggraver l'œsophagite (inflammation du tube allant de la bouche à l'estomac);
- vous souffrez de colite ulcéreuse (maladie intestinale inflammatoire);
- vous souffrez de myasthénie grave (affaiblissement musculaire pathologique);
- vous avez un trouble des reins ou du foie;
- 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 tout autre ingrédient de la préparation;
- vous êtes enceinte ou tentez de le devenir;
- vous allaitez;
- vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, d'ordonnance ou non.

Lorsque vous prenez OXYBUTYNIN, vous devez savoir ce qui suit :

- L'administration de OXYBUTYNIN par temps chaud peut causer un épuisement par la chaleur (fièvre et coup de chaleur dus à la diminution de la transpiration).
- L'utilisation de OXYBUTYNIN peut entraîner de la somnolence et une vue brouillée. La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.
- L'alcool peut accentuer la somnolence induite par les agents anticholinergiques tels que OXYBUTYNIN.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez toujours votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, afin de lui permettre de déterminer si vous pouvez prendre OXYBUTYNIN en toute sécurité avec ceux-ci. La prise de OXYBUTYNIN avec l'un des médicaments mentionnés ci-après pourrait nuire à leur action ou augmenter la probabilité d'effets indésirables.

- médicaments qui pourraient entraîner des effets secondaires graves en cas de petites variations de la posologie (telles que la digoxine pour les problèmes cardiaques)
- autres agents anticholinergiques, employés pour traiter diverses affections médicales (par exemple, l'atropine pour le glaucome ou l'hyoscine pour les nausées), ou médicaments ayant des effets indésirables semblables (tels que sécheresse buccale, constipation, somnolence et vue brouillée)
- 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 sous forme orale)

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

#### Adultes

La dose habituelle est de 1 comprimé de 5 mg deux ou trois fois par jour. La dose maximale recommandée est de 1 comprimé de 5 mg quatre fois par jour.

#### Enfants de plus de 5 ans

La dose habituelle est de 1 comprimé de 5 mg deux fois par jour. La dose maximale recommandée est de 1 comprimé de 5 mg trois fois par jour.

### Surdosage :

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

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine arrive. Si tel est le cas, prenez la dose suivante au lieu de la dose omise. Ne tentez pas de compenser votre oubli en prenant deux doses en même temps la fois d'après.

## MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Dans les études cliniques sur le chlorure d'oxybutynine, les effets indésirables les plus signalés par les patients étaient la sécheresse buccale, la constipation, les nausées, la somnolence et les étourdissements.

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

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les comprimés entre 15 °C et 30 °C dans un contenant opaque fermé hermétiquement.

### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- en composant sans frais le 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 donne pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

### Pour de plus amples renseignements au sujet de OXYBUTYNIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en communiquant avec Sanis Health Inc. par :

Téléphone : 1-866-236-4076; ou

Courriel : [quality@sanis.com](mailto:quality@sanis.com).

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Sanis Health Inc.

1 President's Choice Circle

Brampton, Ontario

L6Y 5S5

Dernière révision : 29 mars 2022