

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrUROMAX[®]

Chlorure d'oxybutynine

Comprimés à libération contrôlée – 10 et 15 mg

Anticholinergique-antispasmodique
ATC : G04BD04

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, ON
L1W 3W8

DATE DE PRÉPARATION :
28 novembre 2005

DATE DE RÉVISION :
13 octobre 2006

N° de contrôle de soumission : 105145

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3

- RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT3
- INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE3
- CONTRE-INDICATIONS3
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS4
- EFFETS INDÉSIRABLES5
- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES9
- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION10
- SURDOSAGE10
- MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....11
- ENTREPOSAGE ET STABILITÉ13
- FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT13

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE14

- RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES14
- ESSAIS CLINIQUES15
- PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE18
- TOXICOLOGIE19
- RÉFÉRENCES21

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR24

PrUROMAX®

Chlorure d'oxybutynine
Comprimés à libération contrôlée - 10 et 15 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement significatifs
Orale	Comprimés à libération contrôlée de 10 mg et 15 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète des autres ingrédients, voir la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Uromax® (chlorure d'oxybutynine à libération contrôlée) est indiqué pour :

- le soulagement des symptômes associés à la vessie hyperactive, à savoir l'incontinence par impériosité, la fréquence urinaire, l'urgence, ou toute combinaison de ces symptômes.

Gériatrie :

Les données disponibles (voir la section des essais cliniques) ne suggèrent pas de différence dans l'équilibre entre l'efficacité et le profil de réactions indésirables chez les patients de plus de 65 ans et de moins de 65 ans.

Pédiatrie :

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui sont hypersensibles à l'oxybutynine ou à tout ingrédient de la formulation (pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- Obstruction partielle ou totale du tube digestif
- Iléus paralytique
- Atonie intestinale des personnes âgées ou des malades affaiblis
- Mégacôlon
- Mégacôlon toxique qui complique la colite ulcéreuse
- Glaucome
- Myasthénie grave
- Uropathie obstructive
- État cardiovasculaire instable en présence d'une hémorragie aiguë

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration de l'oxybutynine en présence d'une température ambiante élevée peut causer un épuisement par la chaleur (fièvre et coup de chaleur causés par une diminution de la transpiration).

L'oxybutynine peut produire de la somnolence ou brouiller la vision. On doit mettre les patients en garde contre les activités exigeant une vigilance mentale, comme la conduite d'un véhicule automobile ou autres machines ou l'exécution de travaux dangereux pendant qu'ils prennent ce médicament, jusqu'à ce qu'il soit évident que leur capacité de le faire n'est pas affectée. L'alcool ou autres sédatifs peuvent augmenter la somnolence causée par l'oxybutynine.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir les données animales dans la section Toxicologie.

Cardiovasculaire

Les symptômes de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque globale, d'arythmies cardiaques, de tachycardie et d'hypertension peuvent s'aggraver à la suite de l'administration d'**Uromax**.

Bien que cela ne soit pas le cas pour les formulations d'oxybutynine à libération immédiate ou à libération contrôlée, on a signalé que les nouveaux agents antimuscariniques utilisés dans le traitement de l'incontinence urinaire prolongent l'intervalle QT/QTc de l'électrocardiogramme. Certains médicaments qui causent la prolongation de l'intervalle QT/QTc peuvent augmenter le risque d'une rare mais sérieuse forme d'arythmie ventriculaire – les torsades de pointes. Les patients à risque de prolongation de l'intervalle QT/QTc, comme ceux qui souffrent d'insuffisance cardiaque pertinente sur le plan clinique, du syndrome du QT long, d'une hypokaliémie significative récente, ou qui reçoivent d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT/QTc, doivent être monitorés de façon appropriée quand ils reçoivent de l'oxybutynine. Les patients qui développent une prolongation de l'intervalle QT/QTc ou des symptômes d'une arythmie possible comme des étourdissements, des palpitations ou des évanouissements doivent subir une évaluation électrocardiographique et une évaluation des perturbations de l'équilibre électrolytique.

Endocrinien et métabolisme

Les symptômes d'hyperthyroïdie peuvent s'aggraver à la suite de l'administration de l'oxybutynine.

Gastro-intestinal

La diarrhée peut être un symptôme précoce d'une obstruction intestinale incomplète, notamment dans les cas d'iléostomie ou de colostomie. Dans ces cas, l'oxybutynine serait inappropriée et possiblement nuisible.

Administrer avec précaution aux patients atteints d'une hernie hiatale associée à l'œsophagite peptique, car les anticholinergiques peuvent aggraver cette affection.

L'administration d'oxybutynine en fortes doses à des patients souffrant de colite ulcéreuse peut supprimer la motilité intestinale au point de produire un iléus paralytique et précipiter ou aggraver un mégacôlon toxique, une complication grave de la maladie.

Génito-urinaire

Les symptômes d'hypertrophie de la prostate peuvent être aggravés à la suite de l'administration d'oxybutynine.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Utiliser avec prudence dans les cas d'insuffisance hépatique.

Neurologique

L'oxybutynine peut causer de la somnolence.

Utiliser avec prudence dans les cas de neuropathie autonome.

Ophthalmologique

L'oxybutynine peut causer une vision brouillée.

Rénal

Utiliser avec prudence dans les cas d'insuffisance rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité d'**Uromax** dans la grossesse n'a pas été établie. On ne doit donc pas l'utiliser chez les femmes en âge d'enfanter, à moins, selon l'opinion du médecin, que le bienfait escompté pour la patiente l'emporte sur les risques possibles pour le fœtus.

Femmes allaitantes : On ignore si l'oxybutynine est excrétée dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on doit user de prudence quand **Uromax** est administré à une femme allaitante.

Pédiatrie (< 18 ans) : Comme l'innocuité des comprimés d'**Uromax** chez les enfants n'a pas été évaluée, l'utilisation de médicaments dans ce groupe d'âge doit se faire avec la prudence appropriée.

Gériatrie : **Uromax** doit être utilisé avec prudence chez les malades affaiblis.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables médicamenteux

Les effets indésirables les plus fréquents de l'oxybutynine sont ceux qui sont liés à ses effets anticholinergiques (antimuscariniques), notamment la sécheresse de la bouche et la pharyngite. Bien que l'incidence de sécheresse de la bouche augmente avec la dose, dans les essais cliniques sur **Uromax**, la satisfaction du patient s'est aussi améliorée à dose plus élevée en raison de l'amélioration correspondante du contrôle de l'incontinence urinaire.

Effets indésirables médicamenteux dans les essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques ne reflètent peut-être pas les taux observés en

pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables observés dans les essais cliniques se révèlent utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Le Tableau 1 comprend les effets indésirables signalés spontanément dans trois essais cliniques canadiens sur **Uromax** chez des patients souffrant d'incontinence urinaire. L'étude 018-004 était une comparaison ouverte, séquentielle, à permutations avec l'oxybutynine à libération immédiate (LI) (12 patients); l'étude 018-005 était une comparaison à double insu, randomisée, à groupes parallèles avec l'oxybutynine LI (65 patients LC; 60 patients LI); et l'étude 018-009 était une comparaison à double insu, randomisée, à groupes parallèles des doses de 5, 10 et 15 mg par jour (77, 77 et 83 patients respectivement). Les effets indésirables qui étaient considérés par le chercheur clinique comme non liés au médicament ont été exclus de cette liste.

Tableau 1 – Rapports des effets indésirables dans les essais cliniques sur Uromax (≥1 %)

	Uromax n=314 (%)	Oxybutynine LI N=72 (%)
Ensemble de l'organisme		
Céphalée	7,0	18,1
Halitose	6,4	0,0
Asthénie	4,8	13,9
Douleur abdominale	4,5	9,7
Douleur thoracique	1,6	1,4
Douleur	1,6	1,4
Lombalgie	1,3	2,8
Cardiovasculaire		
Vasodilatation	2,9	5,6
Hypertension	1,3	0,0
Palpitations	1,3	0,0
Syncope	0,3	2,8
Système nerveux central		
Sécheresse de la bouche	64,0	72,2
Étourdissements	6,4	15,3
Insomnie	4,8	0,0
Somnolence	3,2	9,7
Salivation accrue	1,6	1,4
Trouble du sommeil	1,6	0,0
Pensée anormale	1,6	0,0
Hypertonie	1,0	0,0
Amnésie	0,0	1,4
Dépersonnalisation	0,0	1,4
Hyperkinésie	0,0	1,4
Hypo-esthésie	0,0	1,4

Tableau 1 – Rapports des effets indésirables dans les essais cliniques sur Uromax (≥ 1 %)

	Uromax n=314 (%)	Oxybutynine LI N=72 (%)
Digestif		
Nausée	6,4	12,5
Constipation	5,1	11,1
Dyspepsie	5,1	11,1
Diarrhée	4,8	1,4
Dysphagie	3,8	11,1
Flatulence	2,2	2,8
Stomatite	1,3	0,0
Anorexie	1,0	5,6
Trouble gastro-intestinal	1,0	0,0
Glossite	1,0	4,2
Vomissements	1,0	1,4
Éructation	0,6	2,8
Œsophagite	0,0	1,4
Décoloration de la langue	0,0	1,4
Métabolique et Nutritionnel		
Œdème périphérique	1,9	6,9
Soif	1,9	5,6
Musculo-squelettique		
Ténosynovite	0,0	1,4
Respiratoire		
Pharyngite	28,7	30,6
Rhinite	5,7	18,1
Toux accrue	3,2	6,9
Épistaxis	1,9	2,8
Altération de la voix	1,9	1,4
Sécrétion accrue des voies aériennes supérieures	0,3	1,4
Sinusite	0,0	1,4
Peau et annexes		
Sécheresse de la peau	10,2	9,7
Éruptions cutanées	1,3	0,0
Prurit	1,0	1,4
Décoloration de la peau	0,3	2,8
Trouble des ongles	0,3	1,4
Sensoriel		
Perversion du goût	4,1	9,7
Sécheresse des yeux	2,5	12,5
Amblyopie	1,9	6,9

Tableau 1 – Rapports des effets indésirables dans les essais cliniques sur Uromax (≥ 1 %)

	Uromax n=314 (%)	Oxybutynine LI N=72 (%)
Douleur oculaire	0,3	1,4
Mydriase	0,3	1,4
Perte du goût	0,0	1,4
Urogénital		
Rétention urinaire	4,8	1,4
Infection des voies urinaires	4,5	4,2
Dysurie	1,9	2,8
Fréquence urinaire	1,6	0,0
Miction réduite	1,3	4,2
Miction impérieuse	0,3	1,4
Hématurie	0,0	1,4

Au cours des deux ou trois premiers jours de soulagement des symptômes de la vessie hyperactive, les patients peuvent éprouver une sécheresse de la bouche, de la constipation, de la somnolence ou une vision brouillée. Pourvu que ces symptômes ne soient pas intolérables, on doit encourager les patients à continuer à la même dose pendant quelques jours puisque ces symptômes ont tendance à diminuer de gravité, ou même à disparaître, avec le temps. En cas de persistance de la sécheresse excessive de la bouche, de la constipation, de la somnolence ou de la vision brouillée, on doit réduire la dose de 5 mg. S'il est nécessaire de diminuer la dose, il peut être possible de l'augmenter soigneusement de nouveau après trois ou quatre jours si les symptômes de vessie hyperactive ne sont pas bien contrôlés.

Effets indésirables médicamenteux moins communs dans les essais cliniques (<1 %)

Ensemble de l'organisme : hypertrophie de l'abdomen, réaction allergique, œdème du visage, absence d'effet du médicament, malaise

Cardiovasculaire : migraine, syncope

Système nerveux central : acathisie, anxiété, paresthésie périblabiale, confusion, dépression, baisse de libido, nervosité, paresthésie

Digestif : colite, éructation, appétit accru, tests anormaux de la fonction hépatique, méléna, ulcération de la bouche, trouble de la langue

Métabolique et Nutritionnel : hausse de la créatinine, œdème généralisé

Musculo-squelettique : arthrite, trouble articulaire

Respiratoire : hoquet, sécrétion accrue des voies respiratoires supérieures, trouble pulmonaire

Peau et annexes : trouble des cheveux, trouble des ongles, décoloration de la peau, diminution de la transpiration, urticaire, éruption vésiculobulleuse

Sensoriel : vision anormale, conjonctivite, douleur oculaire, iritis, mydriase, acouphène

Urogénital : cystite, nycturie, douleur urétrale, urétrite, miction impérieuse

Observations hématologiques et de chimie clinique anormales

Tableau 2

N ^{bre} de patients	Paramètre	Unité	Valeur inscrite	Étendue de référence [Faible-Élevée]	Cliniquement significative
1	ALT/SGPT	U/L	201	5 - 42	2x limite supérieure
1	AST/SGOT	U/L	80	10 - 40	2x limite supérieure

Effets indésirables médicamenteux après-vente

Les autres effets indésirables signalés avec d'autres formulations d'oxybutynine sont les suivants : impuissance, tension oculaire accrue, interférence avec la régulation normale de la chaleur, changements d'humeur, suppression de la lactation, tachycardie, idiosyncrasies médicamenteuses qui peuvent comprendre des manifestations dermiques ou une paralysie des muscles ciliaires de l'œil causant une vision brouillée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'oxybutynine est métabolisée par le système du cytochrome P450, spécifiquement les enzymes 3A4. Les inhibiteurs de ces enzymes peuvent altérer la pharmacocinétique d'**Uromax**. La signification clinique de ceci est inconnue. L'alcool peut accentuer la somnolence.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'une recherche formelle.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas fait l'objet d'une recherche formelle.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas fait l'objet d'une recherche formelle.

Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'une recherche formelle.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Il y a une relation dose-réaction pour la réduction des épisodes d'incontinence urinaire, la plus forte réduction survenant à une dose quotidienne de 15 mg d'**Uromax**. C'est aussi la dose associée au plus haut niveau de satisfaction du patient, même si les effets secondaires anticholinergiques augmentent aussi avec la dose.
- Bien que les concentrations plasmatiques maximales soient plus faibles avec **Uromax** qu'avec les préparations d'oxybutynine à libération immédiate administrées trois fois par jour, à la même dose quotidienne totale, on recommande que la dose quotidienne d'**Uromax** ne soit pas plus élevée que la dose quotidienne maximale recommandée pour la préparation à libération immédiate (20 mg).

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée d'**Uromax** est de 10 à 15 mg une fois par jour. On peut la dose en paliers de 5 mg selon l'efficacité et la tolérabilité individuelles. La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.

Uromax est conçu pour permettre une administration une fois par jour. Si la fréquence, l'impériosité ou l'incontinence survient de façon répétée à la fin d'un intervalle posologique, c'est généralement une indication d'augmenter la posologie, et non la fréquence d'administration.

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. En raison des propriétés de libération soutenue d'**Uromax**, les ajustements posologiques devraient être généralement séparés de 48 heures. **Uromax** peut se prendre avec ou sans aliments. Chez les patients affaiblis ou les patients dont la fonction hépatique ou rénale est altérée, il est judicieux de commencer à la dose la plus faible et d'augmenter soigneusement selon la tolérance et la réponse.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose ou plus, il devrait prendre sa dose suivante au moment normal et en quantité normale.

Administration

Les comprimés **Uromax** doivent être avalés intacts avec l'aide de liquides. Les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni mâchés, ni divisés.

SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage avec l'oxybutynine peuvent être n'importe quels de ceux qu'on voit avec d'autres agents anticholinergiques. Les symptômes peuvent comprendre des signes d'excitation du SNC (p. ex., agitation, tremblement, irritabilité, délire, hallucinations), bouffées de chaleur, fièvre, nausées, vomissements, tachycardie, hypotension ou hypertension, insuffisance respiratoire, paralysie et coma.

Dans le cas d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, le traitement doit être symptomatique et de soutien. Induire le vomissement ou effectuer un lavage gastrique (le vomissement est contre-indiqué dans un état précomateux, convulsif ou psychotique) et maintenir la respiration. On peut

administrer du charbon activé de même que du sulfate de magnésium. On peut considérer la physostigmine pour renverser les symptômes d'intoxication anticholinergique. L'hyperpyrexie peut se traiter de façon symptomatique avec des sacs de glace ou autres applications de froid et des éponges imbibées d'alcool.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le chlorure d'oxybutynine est un ester d'amine tertiaire exerçant une action anticholinergique (antimuscarinique), de même qu'une action spasmolytique directe et anesthésique locale. Il déprime l'activité spontanée des muscles lisses, et inhibe les contractions produites par la stimulation non cholinergique. Il n'a pas d'effets bloquants aux jonctions neuromusculaires squelettiques ou aux ganglions autonomes (effets nicotiniques).

Des études *in vitro* utilisant des préparations de muscle détrusor isolé ou de vessie intacte de plusieurs espèces animales ont démontré que l'oxybutynine exerce un antagonisme compétitif sur la contraction des muscles lisses en raison de l'acétylcholine ou de la stimulation du nerf parasympathique. Des études *in vitro* d'homogénats de vessie démontrent que l'oxybutynine se lie aux sites récepteurs muscariniques.

L'oxybutynine a aussi un effet inhibiteur direct sur les muscles lisses. Des études *in vitro* utilisant des préparations de muscle détrusor isolé ou de vessie intacte ont démontré des réductions induites par l'oxybutynine dans les contractions spontanées et non cholinergiques du détrusor, avec une puissance supérieure à celle de l'atropine. L'oxybutynine a aussi démontré des effets anesthésiques locaux.

La combinaison des actions anticholinergiques, spasmolytiques et anesthésiques locales font de l'oxybutynine un agent thérapeutiquement utile dans le traitement de l'incontinence urinaire.

Pharmacodynamique

Chez les patients souffrant d'incontinence urinaire, des études urodynamiques ont démontré que l'oxybutynine augmente la capacité vésicale maximale, la compliance du détrusor, et le volume à la première contraction vésicale et au premier désir d'uriner, et diminue la pression maximale du détrusor. Ces effets sont associés à une baisse de l'impériosité, de la fréquence mictionnelle et des épisodes d'incontinence.

Dans une étude pharmacocinétique à l'état d'équilibre, le débit de salive stimulée pendant 24 heures a été plus élevé avec **Uromax** qu'avec l'oxybutynine à libération immédiate, et les évaluations subjectives de la gravité de la sécheresse de la bouche ont été plus faibles avec **Uromax** qu'avec l'oxybutynine à libération immédiate, indiquant une propension moindre pour les effets secondaires anticholinergiques avec **Uromax**.

La durée de l'effet des comprimés d'**Uromax** est de 24 heures. Une dose quotidienne unique d'**Uromax** procure des réductions comparables de la fréquence mictionnelle, de l'impériosité et des épisodes d'incontinence à l'oxybutynine à libération immédiate, donnée trois fois par jour. **Uromax** a entraîné une réduction significative (62 %) des épisodes d'incontinence nocturne mais pas l'oxybutynine à libération immédiate. Dans une étude comparant des doses fixes de 5, 10 ou 15 mg,

la réduction des épisodes d'incontinence urinaire a été la plus élevée à une dose quotidienne de 15 mg. Cela a aussi été la dose associée au niveau le plus élevé de maîtrise des symptômes urinaires (impériosité, fréquence et incontinence) et avec le plus haut classement de satisfaction du patient, en considération de l'efficacité et des effets secondaires.

Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens d'une dose unique d'Uromax chez des sujets sains

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ASC_t (ng.hre/mL)
Uromax (à jeun)	5,22	11,6	89,22
Oxybutynine LI (à jeun)	8,34	0,84	65,42
Uromax (nourri)	3,64	10,8	74,54
Oxybutynine LI (nourri)	9,87	1,35	81,47

Absorption : L'oxybutynine est rapidement absorbée du tube digestif après administration orale. Il y a une variabilité inter-individuelle dans l'absorption et celle-ci augmente en présence d'aliments. La dernière demi-vie d'élimination plasmatique de l'oxybutynine va de 2 à 3 heures chez des individus en santé à 5 heures chez des personnes âgées fragiles.

Le taux d'absorption de l'oxybutynine a été plus bas avec **Uromax** qu'avec les comprimés d'oxybutynine à libération immédiate, à jeun ou après un repas, alors que l'étendue de l'absorption d'**Uromax** et de l'oxybutynine à libération immédiate est équivalente à jeun ou après un repas.

À l'équilibre dynamique, la concentration plasmatique maximale d'oxybutynine a été plus faible et la concentration minimale plus élevée avec **Uromax** (15 mg une fois par jour) qu'avec l'oxybutynine à libération immédiate (5 mg q8h) (C_{max} relative 75 %; C_{min} relative 220 %). La fluctuation des concentrations plasmatiques d'oxybutynine a été plus faible avec **Uromax** qu'avec l'oxybutynine à libération immédiate (135 % c. 319 %). L'étendue de l'absorption a été plus élevée avec **Uromax** qu'avec l'oxybutynine à libération immédiate (ASC relative 136 %) mais les concentrations du métabolite N-déséthoxybutynine ont été plus faibles (ASC relative 76 %; C_{max} relative 54 %) et la fluctuation a été moindre avec **Uromax** qu'avec l'oxybutynine à libération immédiate (148 % c. 255 %).

Distribution : Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine diminuent de manière bi-exponentielle après administration intraveineuse ou orale. Le volume de distribution est de 193 litres après administration intraveineuse de 5 mg de chlorure d'oxybutynine.

Métabolisme : L'oxybutynine est métabolisée par le système du cytochrome P450, en particulier les enzymes 3A4. L'oxybutynine est abondamment métabolisée dans le foie et la paroi intestinale. Le composé d'origine et le métabolite (N-déséthoxybutynine) sont tous deux actifs et équipotents. Le métabolite le plus abondant mais inactif est l'acide phénylcyclohexylglycolique.

Excrétion : Seulement des quantités négligeables du composé d'origine sont excrétées par le rein.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température :

Conserver à température ambiante (15-30 °C).

Lumière :

Protéger contre l'exposition à la lumière.

Humidité :

Protéger contre toutes formes d'humidité.

Autres :

Garder en un endroit sûr hors de portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés d'**Uromax** de 10 mg sont jaunes, ronds et pelliculés. Chaque comprimé est gravé d'un « U » d'un côté et d'un nombre correspondant au dosage en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons en plastique opaque contenant 100 comprimés.

Les comprimés d'**Uromax** de 15 mg sont roses, ovales et pelliculés. Chaque comprimé est gravé d'un « U » d'un côté et d'un nombre correspondant au dosage en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons en plastique opaque contenant 100 comprimés.

Composition : alcool céstéarylique, dihydrate dibasique de phosphate de calcium, mélange de colorants jaunes, hydroxyéthylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère de l'acide méthacrylique de Type C, cellulose microcristalline, alginat de sodium, talc, citrate d'éthyle.

Pelliculage :

10 mg : hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, oxyde de fer synthétique jaune, dioxyde de titane

15 mg : hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, oxyde de fer synthétique rouge, dioxyde de titane

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

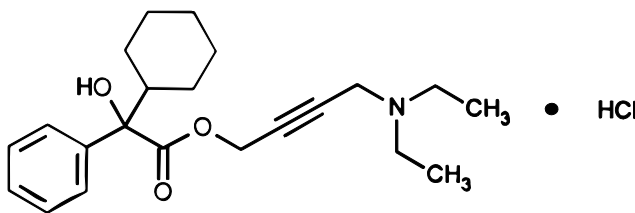
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorure d'oxybutynine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche, pratiquement inodore.
Facilement soluble dans l'eau et l'alcool; très soluble dans le méthanol et le chloroforme; soluble dans l'acétone; légèrement soluble dans l'éther; très légèrement soluble dans l'hexane.

Point de fusion : 124 - 129 °C

ESSAIS CLINIQUES

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'incontinence urinaire

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (Éventail)	Sexe
018-005	Randomisé, à double insu, parallèle vs oxybutynine LI	Ajustement : 5, 10, 15, 20 mg/jour, orale, 6 semaines	LC=53 LI=41	LC=58,0 (57,3-65,4) LI=60,6 (59,9-67,2)	LC : H=5, F=48 LI : H=4, F=37
018-009	Randomisé, double insu, parallèle, dose-réponse	Dose fixe : 5, 10 ou 15 mg/jour, orale, 4 semaines	5 mg=77 10 mg=77 15 mg=83	5 mg=58,1 (18,6-86,6) 10 mg=63,2 (27,8-86,5) 15 mg=61,4 (27,9-88,4)	5 mg : H=14, F=63 10 mg : H=9, F=68 15 mg : H=12, F=71

Les populations enrôlées dans ces études sont typiques de la population souffrant de symptômes de vessie hyperactive (c.-à-d. incontinence par impériosité, fréquence urinaire et urgence mictionnelle), en étant relativement âgées (l'âge moyen dans les études allant de 58 à 63 ans) et à majorité féminine (87 %), bien qu'un nombre limité (4 %) de patients de plus de 80 ans aient été enrôlés. La mesure de l'effet du médicament était une comparaison entre les symptômes avant le traitement et les symptômes à la fin du traitement. On n'a pas fait d'estimé de l'effet placebo mais une comparaison d'efficacité avec un traitement de référence à faible dose a été faite au cours de la deuxième étude.

Résultats de l'étude

Tableau 5 - Résultats de l'étude 018-005 chez des patients souffrant d'incontinence urinaire

Paramètres cliniques primaires	Valeur associée et signification statistique pour Uromax p/r au départ	Valeur associée et signification statistique pour l'oxybutynine LI p/r au départ
Incontinence urinaire (épisodes/semaine)	Départ 24,3 Uromax 10,4 Réduction 57,2 % (p = 0,0001)	Départ 23,0 Oxybutynine LI 6,1 Réduction 73,5 % (p = 0,0001)
	(Uromax c. oxybutynine LI, p = 0,4036)	
Fréquence urinaire (épisodes/jour)	Départ 11,4 Uromax 9,6 Réduction 15,8 % (p = 0,0006)	Départ 11,0 Oxybutynine LI 8,6 Réduction 21,8 % (p = 0,0001)
	(Uromax c. oxybutynine LI, p = 0,2852)	
Fréquence de l'urgence mictionnelle (épisodes/jour)	Départ 3,3 Uromax 2,3 Réduction 30,3 % (p = 0,0001)	Départ 3,2 Oxybutynine LI 1,9 Réduction 40,6 % (p = 0,0001)
	(Uromax c. oxybutynine LI, p = 0,1151)	

Tableau 5 - Résultats de l'étude 018-005 chez des patients souffrant d'incontinence urinaire

Paramètres cliniques primaires	Valeur associée et signification statistique pour Uromax p/r au départ	Valeur associée et signification statistique pour l'oxybutynine LI p/r au départ
Gravité de l'impériosité (Échelle 1-4)	Départ 3,8 Uromax 2,3 Réduction 39,5 % (p = 0,0001)	Départ 3,7 Oxybutynine LI 2,3 Réduction 37,8 % (p = 0,0001)
	(Uromax c. oxybutynine LI, p = 0,2550)	
Volume d'urine par miction (mL)	Départ 177 Uromax 202 Hausse 14,1 % (p = 0,064)	Départ 221 Oxybutynine LI 261 Hausse 18,1 % (p = 0,077)
	(Uromax c. oxybutynine LI, p = 0,5300)	

Tableau 6 - Résultats de l'étude 018-009 chez des patients souffrant d'incontinence urinaire

Paramètres cliniques primaires	Valeur associée et signification statistique pour la dose-réponse d'Uromax*			
	5 mg/jour	10 mg/jour	15 mg/jour	Valeur p (dose)
Incontinence urinaire (épisodes/jour)				
Départ	3,2	2,9	3,2	
Uromax	1,6	1,5	1,0	
% réduction (Valeur p)	50 % (0,0001)	48,3 % (0,0001)	68,8 % (0,0001)	0,0166
	Valeur p c. 5 mg	0,5156	0,0061	
	Valeur p c. 10 mg	-	0,0385	
Fréquence mictionnelle (mictions/jour)				
Départ	10,6	10,2	10,9	
Uromax	9,4	9,1	9,4	
% réduction (Valeur p)	11,3 % (0,0001)	10,8 % (0,0001)	13,8 % (0,0001)	0,5387
	Valeur p c. 5 mg	0,5815	0,2666	
	Valeur p c. 10 mg	-	0,5831	
Contrôle urinaire global (fréquence, impériosité, incontinence; Échelle 0 - 4)				
Uromax	1,6	1,9	2,2	0,0138
	Valeur p c. 5 mg	0,1316	0,0035	
	Valeur p c. 10 mg	-	0,1666	
Volume d'urine par miction (mL)				
Départ	204,6	200,9	214,9	
Uromax	221,7	221,4	259,5	
% hausse (Valeur p)	8,4 % (0,0097)	10,2 % (0,0001)	20,8 % (0,0001)	0,0423
	Valeur p c. 5 mg	0,5348	0,0163	
	Valeur p c. 10 mg	-	0,0708	

* Dans cette comparaison randomisée et à double insu de dose fixe, il y a eu une différence significative entre le traitement de référence à faible dose (5 mg) et Uromax 15 mg, mais pas 10 mg – qui a aussi été moins efficace qu'Uromax 15 mg.

Études de biodisponibilité comparatives

L'étude 018-007 était une étude à 4 voies d'analyse à l'aveugle et à permutations de biodisponibilité de 15 mg de chlorure d'oxybutynine à libération contrôlée (dose unique) et 5 mg à libération immédiate (3 doses, q8h) chez des volontaires à jeun et nourris. Chaque traitement a été administré après un jeûne de 10 heures et après un déjeuner standard à 20 volontaires adultes mâles en santé.

Tableau 7 – Étude 018-007 à dose unique : Paramètres pharmacocinétiques moyens à jeun

Oxybutynine 15 mg Moyenne (CV %) – des données mesurées				
Paramètre (Moyenne arithmétique)	Uromax	Ditropan® (Alza, Canada)	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.hre/mL)	73,71 (54,0)	62,63 (58,0)	117,6	105,2 - 130,0
ASC _I (ng.hre/mL)	89,22 (49,3)	65,42 (58,8)	128,4	115,1 - 141,8
C _{MAX} (ng/mL)	5,22 (71,6)	8,34 (48,0)	64,5	46,9 – 82,0
T _{MAX} (hre)	11,6 (55,8)	0,84 (38,0)		
T _½ (hre)	13,2 (32,8)	5,42 (69,7)		

Tableau 8 – Étude 018-007 à dose unique : Paramètres pharmacocinétiques moyens après un repas

Oxybutynine 15 mg Moyenne (CV %) – des données mesurées				
Paramètre (Moyenne arithmétique)	Uromax	Ditropan® (Alza, Canada)	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.hre/mL)	64,76 (55,3)	74,40 (45,5)	87,7	77,2 – 98,2
ASC _I (ng.hre/mL)	76,54 (49,2)	81,47 (37,6)	88,5	77,8 – 99,2
C _{MAX} (ng/mL)	3,64 (52,2)	9,84 (46,2)	38,7	23,8 – 53,5
T _{MAX} (hre)	10,8 (51,8)	1,35 (43,0)		
T _½ (hre)	11,6 (46,0)	8,14 (43,4)		

L'étude 018-008 était une étude à 2 voies à doses multiples et à permutations de la biodisponibilité et de la pharmacodynamique de 15 mg de chlorure d'oxybutynine à libération contrôlée (dose quotidienne unique) et de 5 mg à libération immédiate (3 doses, q8h). Chaque traitement a été administré pendant 5 jours consécutifs. Tous les sujets étaient à jeun suite à un jeûne nocturne de 10 heures avant la première dose aux Jours 1 et 5, et un jeûne de huit heures aux Jours 2 à 4.

Tableau 9 – Étude 018-008 à doses multiples : Paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre dynamique

Oxybutynine 15 mg Moyenne (CV %) – des données mesurées				
Paramètre	Uromax	Ditropan® (Alza, Canada)	% du rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
ASC ₉₆₋₁₂₀ (ng.hre/mL)	72,97 (52,7)	53,62 (77,8)	136,1	125,1 - 147,1
C _{MAX} (ng/mL)	5,65 (53,4)	7,53 (64,8)	75,1	61,6 - 88,5
C _{MIN} (ng/mL)	1,64 (54,2)	0,74 (98,6)	219,9	182,5 - 257,3
T _{MAX} (hre)	9,17 (44,6)	6,53 (77,9)		

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le muscle lisse de la vessie (le muscle détrusor) est densément innervé par des fibres nerveuses parasympathiques qui facilitent une contraction coordonnée pour éliminer l'urine. La miction normale est amorcée par la stimulation des nerfs afférents qui activent les voies parasympathiques innervant la vessie. La libération d'acétylcholine résultante active les récepteurs muscariniques qui induisent la contraction du muscle détrusor. En même temps, l'innervation motrice somatique du sphincter urétral externe est inhibée par réflexe, le sphincter interne du col vésical se relâche aussi, et l'urine est évacuée.

Dans les préparations de détrusor isolé ou de vessie intacte de nombreuses espèces animales, l'oxybutynine exerce un antagonisme compétitif sur les contractions sollicitées par les agents muscariniques ou la stimulation électrique. L'antagonisme par l'oxybutynine aux récepteurs muscariniques du détrusor chez diverses espèces a été estimé à 5 - 27 fois plus faible que celui de l'atropine, et 10 fois plus faible que celui de l'atropine dans le cerveau de rat. Les études de liaison par radioligands dans le muscle détrusor humain démontrent une liaison de l'oxybutynine aux récepteurs muscariniques et indiquent que la constante d'inhibition de l'oxybutynine est de 3,3 à 25 fois plus élevée que celle de l'atropine.

En plus des effets anticholinergiques, l'oxybutynine a un effet relaxant direct sur le muscle lisse. L'oxybutynine diminue les contractions spontanées du détrusor de même que les contractions évoquées par stimulation électrique, par chlorure de baryum et chlorure de potassium, avec une puissance équivalente à celle de la papavérine mais 10 fois plus élevée que celle de l'atropine. Cet

effet n'est pas lié à l'inhibition de la phosphodiesterase. On a suggéré que l'effet relaxant direct sur le muscle lisse de l'oxybutynine se fait sous la médiation de l'antagonisme du calcium, bien que cet effet soit moindre que celui qu'on observe avec l'inhibiteur calcique vérapamil.

En plus de ses effets antispasmodiques et anticholinergiques, l'oxybutynine possède aussi des effets anesthésiques locaux. La structure moléculaire de l'oxybutynine ressemble aux amines qui exercent un effet anesthésique local, comme la lidocaïne. Les études animales *in vivo* ont suggéré que l'oxybutynine possède environ deux fois la puissance anesthésique de la lidocaïne en administration intradermique. Dans le modèle de cornée de lapin, l'oxybutynine a été environ deux fois plus puissante que la lidocaïne à produire une anesthésie cornéenne. On pense que la relaxation des muscles lisses produite par l'oxybutynine est liée à son activité anesthésique. Plusieurs anesthésiques locaux produisent une inhibition de la contractilité musculaire en raison de leurs effets sur le Ca^{++} cellulaire. On a démontré que l'oxybutynine inhibe l'entrée des ions Ca^{++} dans les préparations de détrusor K^+ dépolarisées.

Les études sur les myocytes isolés indiquent que l'oxybutynine a une activité limitée sur les canaux ioniques responsables de la repolarisation cardiaque, particulièrement la composante rapidement activatrice de l'ouverture des canaux potassiques tardifs qui a été impliquée dans le mécanisme de prolongation médicamenteuse de l'intervalle QT. La CI_{50} pour la suppression de I_{Kr} a été de 11,4 μM pour l'oxybutynine comparativement à 0,5 μM pour la térolidine et 0,05 μM pour la terfénadine (médicaments ayant un potentiel connu de prolonger l'intervalle QT).

TOXICOLOGIE

Les études de toxicité aiguë sur l'oxybutynine indiquent qu'elle est semblable ou moins toxique que l'atropine. La DL_{50} pour l'oxybutynine orale chez la souris a été de 725 mg/kg comparativement à 468 mg/kg pour l'atropine. Des études de toxicité subaiguë à 50, 100 et 150 mg/kg d'oxybutynine chez le rat ont été complétées pour une période de 3 mois. La mortalité à la posologie la plus faible n'a pas différé de façon significative de celle observée chez les témoins. Toutefois, aux posologies les plus élevées, il y a eu un taux de mortalité d'environ 50 %. Il n'y a pas eu de changements majeurs de la pathologie clinique tissulaire qui auraient pu être attribués à l'administration du médicament.

Chez le chien, on a donné des doses de 2, 4 et 8 mg/kg/jour pendant 2 mois. Les seuls changements majeurs de pathologie clinique à l'autopsie ont été des zones enflammées (érythème) dans l'intestin grêle.

Dans des études de 26 semaines chez le rat et le chien à des doses 24 à 1300 fois la dose quotidienne pour l'humain, on n'a noté que des changements mineurs liés à la dose chez le rat et aucun chez le chien.

Une étude de 24 mois chez le rat à des doses allant jusqu'à environ 400 fois la dose recommandée chez l'humain n'a pas révélé de preuve de cancérogénicité.

Il n'y a pas eu d'augmentation de l'activité mutagénique lorsque testé dans les systèmes de test sur *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Salmonella typhimurium*.

Il n'y a pas eu d'anomalies chez les nouveau-nés des souris enceintes qui avaient reçu de fortes doses d'oxybutynine au cours des journées critiques de leur grossesse, et la survie et le développement postnatals ont été normaux. Également, les rates qui ont reçu de l'oxybutynine avant et durant l'accouplement, la gestation et la lactation ont produit des portées de poids, de taille et d'apparence normaux, et la croissance et la survie n'ont pas été différentes des témoins.

Dans les études de fertilité, les rates ont pris le médicament pendant 2 semaines avant l'accouplement et par la suite jusqu'à et incluant le jour 7 de gestation à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour. Il y a eu une incidence accrue de fœtus avec des côtes thoraciques supplémentaires à la dose la plus élevée, mais aucun effet à des doses de 3 et 15 mg/kg/jour.

Dans les études d'embryotoxicité chez des rates prenant des doses de 0 à 100 mg/kg/jour du jour 7 à 17 de gestation inclusivement, et chez des lapines prenant des doses de 0 à 48 mg/kg/jour du jour 6 à 18 de gestation, il n'y a eu aucun effet indésirable sur la taille de la portée. Il y a eu augmentation de l'incidence de portées avec un ou plusieurs petits ayant des côtes thoraco-lombaires supplémentaires chez les rates prenant 100 mg/kg/jour.

Dans les études péri-postnatales chez la rate prenant des doses de 0 à 50 mg/kg/jour du jour 17 de gestation au jour 21 post-partum, il y a eu une légère augmentation de la mortalité des petits à 50 mg/kg/jour.

Il n'y a pas eu d'effet sur le processus de reproduction aux doses les plus faibles.

RÉFÉRENCES

1. Atala A, Amin M. Current concepts in the treatment of genitourinary tract disorders in the older individual. *Drugs Aging* 1991;1:176-93.
2. Anderson GF and Fredericks CM. Characterization of the oxybutynin antagonism of drug-induced spasm in detrusor. *Pharmacology* 1977;15(1):31-9.
3. Barkin J, Corcos J, Radomski S, Jammal M-P, Miceli PC, Reiz JL, et al. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of controlled- and immediate-release oxybutynin chloride in urge urinary incontinence. *Clin Ther* 2004;26(7):1026-36.
4. Bemelmans BLH, Kiemeny LALM, Debruyne FMJ. Low-dose oxybutynin for the treatment of urge incontinence: good efficacy and few side effects. *Eur Urol* 2000;37:709-13.
5. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, Candib D. Behavioural vs. drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(23):1995-2000.
6. Caione P, Arena F, Biraghi M, Cigna RM, Chendi D, Chiozza ML, et al. Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol* 1997;31(4):459-63.
7. Corcos J, Casey R, Patrick A, Andreou C, Miceli PC, Reiz JL, Harsanyi Z, Darke AC, for the Canadian Uromax[®] Study Group. A double-blind randomized dose-response study comparing daily doses of 5, 10 and 15 mg controlled release oxybutynin: balancing efficacy with severity of dry mouth. *BJU Int* 2006;97(3):520-7.
8. Corcos J, Casey R, Patrick A, Andreou C, Miceli PC, Reiz JL, Harsanyi Z, Darke AC, for the Canadian Uromax[®] Study Group – Montreal, Quebec, Canada. The dose-response relationship of controlled-release oxybutynin (Uromax[®]) in urinary urge incontinence (UUI) - a randomized, double-blind study. *Can J Urol* June 2004;11(3):2262.
9. Diokno AC, Lapedes J. Oxybutynin: a new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* 1972;108(2):307-9.
10. Douchamps J, Derenne F, Stockis A et al. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:515-520.
11. Drutz HP, Appell RA, Gleason D, Klimberg I, and Radomski S. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* 1999;10:283-9.
12. Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 1986;135(5):966-8.

13. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Harle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 1998;51(1):94-8.
14. Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA. Response of geriatric urinary incontinence with oxybutynin chloride. *J Geriatr Drug Ther* 1993;7(1):57-69.
15. Jones SE, Kasamaki Y, Shuba LM, Ogura T, McCullough JR, McDonald TF. Analysis of the electrophysiologic effects of short-term oxybutynin on guinea pig and rabbit ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(2):334-40.
16. Jones SE, Shuba LM, Zhabyeyev P, McCullough JR, McDonald TF. Differences in the effects of urinary incontinence agents S-oxybutynin and terodiline on cardiac K⁺ currents and action potentials. *Br J Pharmacol* 2000;131(2):245-54.
17. Kachur JF, Peterson JS, Carter JP, Rzeszotarski WJ, Hanson RC, Noronha-Blob L. R and S enantiomers of oxybutynin: pharmacological effects in guinea pig bladder and intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247(3):867-72.
18. Kondo S, Morita T, Tashima Y. Muscarinic cholinergic receptor subtypes in human detrusor muscle studied by labeled and non-labeled pirenzepine, AFDX-116, and 4DAMP. *Urol Int* 1995;54(3):150-3.
19. Levin RM, Wein AJ. Direct measurement of the anticholinergic activity of a series of pharmacological compounds on the canine and rabbit urinary bladder. *J Urol* 1982;128(2):396-8.
20. Lish PM, Labudde JA, Peters EL, Robbins SI. Oxybutynin - a musculotropic antispasmodic drug with moderate anticholinergic action. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965;156(2):467-88.
21. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Höfner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *Br J Urol Int* 1999;84:646-51.
22. Milani R, Scalabrino S, Milia R, Sambruni I, Riva D, Pulici L, Aвалиdi F, Viganò R. Double-blind crossover comparison of flavoxate and oxybutynin in women affected by urinary urge syndrome. *Int Urogynecol J* 1993;4(1):3-8.
23. Moisey CU, Stephenson TP, and Brendler CB. The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. *Br J Urol* 1980;52(6):472-5.
24. Nagy F, Hamvas A, Frang D. Idiopathic bladder hyperactivity treated with Ditropan (oxybutynin chloride). *Int Urol Nephrol* 1990;22:519-24.
25. Nilvebrant L, Andersson KE, Mattiasson A. Characterization of the muscarinic cholinergic receptors in the human detrusor. 1985; *J Urol* 134(2):418-23.

26. Oxybutynin chloride. In McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 2001. p.3476-9.
27. Persson-Junemann C, Seemann O, Kohrmann KU, Junemann KP, Alken P. Comparison of urodynamic findings and response to oxybutynin in nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1993;24(1):92-6.
28. Radomski SB, Caley B, Reiz JL, Miceli PC, Harsanyi Z, and Darke AC. Preliminary evaluation of a new controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. *Curr Med Res Opin* 2004;20(2):249-53.
29. Reiz JL, Darke AC. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily controlled-release oxybutynin and immediate-release oxybutynin. *Can J Clin Pharmacol*. 2003;10(3):131.
30. Reiz JL, Darke AC, Krishnamurthy TN. The effect of enteric-coating on the pharmacokinetics of a new formulation of once-daily controlled-release oxybutynin. *AAPS Journal* 2004;6(4 Suppl 1):T3191.
31. Riva D, Casolati E. Oxybutynin chloride in the treatment of female idiopathic bladder instability: results from double blind treatment. *Clin Exp Obst Gynecol* 1984;11(1-2):37-42.
32. Robinson TG, Castleden CM. Drugs in focus: 2. Oxybutynin hydrochloride. *Prescr J* 1994;34(1):27-30.
33. Sine K. Oxybutynin chloride. *On Continuing Practice* 1984;11(3):31-3.
34. Tapp AJ, Cardozo LD, Versi E, and Cooper D. The treatment of detrusor instability in post-menopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(6):521-6.
35. Thuroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, de Geeter P, Hannappel, et al. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991;145(5):813-17.
36. Tonini M, Rizzi CA, Perucca E, De Ponti F, D'Angelo L, Del Vecchio A, Crema A. Depressant action of oxybutynin on the contractility of intestinal and urinary tract smooth muscle. *J Pharm Pharmacol* 1987;39(2):103-7.
37. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995;6(3):243-62.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr**Uromax**[®]

Comprimés de chlorure d'oxybutynine à libération contrôlée

Ce dépliant constitue la 3^e et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'**Uromax**, et elle est spécialement conçue pour les consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout au sujet d'**Uromax**. Pour toute question au sujet du médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Uromax est un comprimé oral qui libère lentement l'oxybutynine sur une période de 24 heures pour soulager les symptômes de vessie hyperactive comme la fréquence et l'urgence d'uriner.

Ce qu'il fait :

L'oxybutynine relaxe les muscles lisses de la vessie pour réduire le nombre de fois que vous perdez de l'urine, et diminue l'urgence et la fréquence excessive d'uriner, ce qui devrait vous aider à vivre plus confortablement et de façon plus autonome.

Quand il ne doit pas être utilisé :

- Si vous êtes hypersensible à l'oxybutynine ou à l'un des autres ingrédients (Voir « **Les ingrédients non médicinaux importants sont** »)
- Si vous avez des obstructions ou des problèmes avec le système digestif ou urinaire, comme une colite ulcéreuse grave (ulcération chronique et inflammation du côlon)
- Si vous souffrez de glaucome, de myasthénie grave, de mégacôlon
- Si votre cœur ou votre état circulatoire est compromis par une perte sanguine

L'ingrédient médicinal est :

Chlorure d'oxybutynine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

alcool cétostéarylique, dihydrate dibasique de phosphate de calcium, mélange de colorants jaunes, hydroxyéthylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère de l'acide méthacrylique de Type C, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, alginate de sodium, oxyde de fer synthétique rouge, oxyde de fer synthétique jaune, dioxyde de titane, talc, citrate d'éthyle.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés d'**Uromax** sont offerts en deux dosages : 10 mg (jaune) et 15 mg (rose). Il peut être nécessaire de prendre plus d'un comprimé en même temps, en vue de recevoir la dose quotidienne totale prescrite par votre médecin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **Uromax** si :

- vous avez à conduire un véhicule automobile ou autre machinerie ou effectuer un travail dangereux pendant que vous prenez ce médicament. Vous ne devez pas essayer de conduire ou d'effectuer d'autres tâches exigeant une pleine vigilance jusqu'à ce que vous soyez sûr que prendre **Uromax** ne vous rend pas somnolent ou ne brouille pas votre vision.
- vous vous attendez à être exposé à une température ambiante élevée ou que vous entreprenez un travail physique exténuant puisque l'oxybutynine peut diminuer la transpiration et mener à une hausse de température corporelle et à un coup de chaleur.
- vous avez une maladie cardiaque, une maladie thyroïdienne, des brûlures d'estomac ou un reflux oesophagien, une diarrhée, une colite ulcéreuse, une hypertrophie de la prostate ou une maladie rénale ou hépatique.
- vous êtes enceinte ou essayez de le devenir, ou si vous allaitez.
- vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec Uromax sont :

L'alcool ou autres sédatifs peuvent accentuer la somnolence provoquée par l'oxybutynine.

Votre médecin devrait connaître tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments ou les somnifères en vente libre, car ils pourraient affecter la façon dont vous répondez à l'oxybutynine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de départ habituelle d'**Uromax** sera clairement indiquée sur l'étiquette du flacon ou de l'emballage. Assurez-vous de suivre exactement les instructions sur l'étiquette; ceci est très important. Si votre posologie est changée, assurez-vous de l'écrire au moment où votre médecin vous appelle ou vous voit, et suivez exactement les nouvelles instructions.

On peut prendre **Uromax** avec ou sans aliments.

Les comprimés d'**Uromax** doivent être pris régulièrement toutes les 24 heures avec environ la moitié d'un verre d'eau, ou suivant les instructions de votre médecin, pour prévenir les fuites d'urine et la miction fréquente le jour et la nuit. Si la fréquence des fuites d'urine ou des mictions augmente et vous incommode, communiquez immédiatement avec votre médecin qui décidera s'il est nécessaire d'ajuster votre posologie quotidienne des comprimés d'**Uromax**.

Les comprimés d'Uromax doivent être avalés intacts avec l'aide d'un liquide et ils ne doivent être mâchés, ni écrasés ni divisés.

Surdose :

Les symptômes peuvent comprendre agitation, tremblement, irritabilité, délire, hallucinations, bouffées de chaleur, fièvre, nausées, vomissements, hausse du pouls, difficultés respiratoires, paralysie et coma. Si vous avez pris plus de comprimés que le médecin vous a prescrits, appelez votre médecin ou le centre antipoisons, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une ou plusieurs doses, prenez votre prochaine dose au temps normal et à la quantité normale. Vous ne devez pas en prendre plus que prescrit. N'essayez pas de compenser la dose omise en doublant la dose suivante.

COMMENT LE CONSERVER

Conserver à température ambiante (15-30 °C).

Protéger de l'exposition à la lumière.

Protéger de toute forme d'humidité.

Garder en un endroit sûr hors de portée des enfants.

NOTIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez le signaler à Santé Canada :

Téléphone sans frais : 866-234-2345

Télocopieur sans frais : 866-678-6789

Par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par la poste :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Santé Canada

Indice de l'adresse : 0701C

Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURE À SUIVRE

L'oxybutynine cause la sécheresse de la bouche et à un moindre degré, une sécheresse ou une douleur de la gorge. Cela est prévu et votre médecin peut diminuer votre dose pendant que vous prenez **Uromax**. L'intensité de votre sécheresse de la bouche peut diminuer avec le temps pendant que vous prenez **Uromax**.

En plus, vous pouvez avoir la vision brouillée, de la constipation, des étourdissements, de la somnolence, de la sécheresse de la peau, des céphalées, des nausées, de l'insomnie, de la faiblesse pendant que vous prenez **Uromax**. Parlez-en à votre médecin si le problème survient.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé à :

<http://www.purdue.ca/products>

ou en communiquant avec le fabricant, Purdue Pharma, au : 1 800 387-5349.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 13 octobre 2006

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, À QUELLE FRÉQUENCE SURVIENNENT-ILS ET QUE FAIRE

Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou pharmacien		Arrêtez le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Rare	miction brûlante, sang dans l'urine, ou impériosité accrue		✓	✓
	trouble du rythme cardiaque, p. ex., étourdissement, palpitations (sensation de battement cardiaque rapide et violent, ou irrégulier)		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu pendant que vous prenez Uromax, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.