

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **GELNIQUE**^{MD}

Gel de chlorure d'oxybutynine

100 mg de chlorure d'oxybutynine par gramme de gel topique

Administration topique uniquement

Antispasmodique et anticholinergique pour le traitement de la vessie hyperactive

Code ATC : G04B D04

Allergan Pharma Co.
85 Enterprise Blvd, Suite 500
Markham, Ontario
L6G 0B5
www.allergan.ca

Date de rédaction : 14
octobre 2016

Date de révision :
23 mars, 2017

N° de contrôle : 198933

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.... 3
 RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
 INDICATIONS D’EMPLOI ET USAGE CLINIQUE 3
 CONTRE-INDICATIONS 3
 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D’EMPLOI..... 4
 RÉACTIONS INDÉSIRABLES 6
 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... 7
 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 9
 SURDOSAGE 9
 MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... 10
 STABILITÉ ET CONSERVATION 13
 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 13
 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT . 13

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 14
 DONNÉES PHARMACEUTIQUES 14
 ESSAIS CLINIQUES..... 15
 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... 18
 TOXICOLOGIE..... 18

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 19

Pr **GELNIQUE®**
Gel de chlorure d'oxybutynine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Transdermique	Gel de chlorure d'oxybutynine à 10 %	<i>Voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

GELNIQUE (gel de chlorure d'oxybutynine à 10 %) est un antispasmodique et anticholinergique indiqué pour :

- Le traitement de la vessie hyperactive accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire par impériosité, de miction impérieuse et de mictions fréquentes.

Gériatrie (65 ans et plus) : Les données disponibles donnent à penser qu'il n'existe aucune différence importante sur le plan clinique en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité entre les sujets âgés et plus jeunes après l'administration de GELNIQUE.

Pédiatrie (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GELNIQUE n'ont pas été évaluées chez les moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

CONTRE-INDICATIONS

GELNIQUE est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de rétention urinaire, d'affections gastro-intestinales graves, de rétention gastrique, de myasthénie ou de glaucome à angle étroit, ainsi que chez les patients à risque pour ces affections.

Réactions d'hypersensibilité graves connues à GELNIQUE, à l'oxybutynine ou à l'un des ingrédients de GELNIQUE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Appareil cardiovasculaire

Il convient d'user de prudence lorsqu'on prescrit des antimuscariniques/anticholinergiques à des patients atteints de maladies cardiaques.

Insuffisance rénale

L'effet de GELNIQUE chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été testé.

Insuffisance hépatique

L'effet de GELNIQUE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été testé.

Œdème de Quincke

Un œdème de Quincke ayant nécessité une hospitalisation et un traitement médical d'urgence a été observé après l'administration de la première dose d'oxybutynine par voie orale ou celle des doses suivantes. En cas d'œdème de Quincke, l'administration des produits à base d'oxybutynine devra être interrompue et un traitement adapté rapidement instauré.

Affections cutanées

Les régions cutanées eczémateuses, séborrhéiques ou psoriasiques doivent être évitées lors de l'application de GELNIQUE, car le gel d'oxybutynine n'a pas été testé chez les patients qui présentent ces affections.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des études sur le pouvoir cancérogène et le pouvoir mutagène ont été menées sur des animaux (voir la section TOXICOLOGIE).

Système nerveux central :

GELNIQUE devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints de neuropathie autonome, de troubles cognitifs ou de la maladie de Parkinson.

Troubles gastro-intestinaux

GELNIQUE doit être administré avec précaution aux patients qui souffrent de troubles gastro-intestinaux obstructifs, étant donné le risque de rétention gastrique.

Comme d'autres anticholinergiques, GELNIQUE est susceptible de diminuer la motilité gastro-intestinale et doit être utilisé avec prudence en cas d'affections telles que la colite ulcéreuse ou l'atonie intestinale. GELNIQUE doit être administré avec précaution aux patients qui souffrent de reflux gastro-œsophagien ou à ceux qui prennent d'autres médicaments de manière concomitante (tels que les bisphosphonates) qui peuvent causer ou accentuer une œsophagite.

Maladies génito-urinaires

GELNIQUE doit être administré avec précaution aux patients qui présentent une obstruction des voies urinaires cliniquement significative en raison du risque de rétention urinaire.

Ophthalmologie

GELNIQUE est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'un glaucome à angle fermé non contrôlé ou à risque de cette affection.

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études sur la reproduction menées avec le chlorure d'oxybutynine chez la souris, le rat, le hamster et le lapin n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets nocifs sur le fœtus. L'administration sous-cutanée chez le rat à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg (environ 50 fois le niveau d'exposition chez l'homme d'après la surface corporelle) et le lapin à des doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg (environ une fois le niveau d'exposition chez l'homme) n'a mis en évidence aucun signe d'effets nocifs du chlorure d'oxybutynine sur le fœtus. L'innocuité de l'administration de GELNIQUE chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir n'a pas été établie. Par conséquent, GELNIQUE ne doit pas être administré à la femme enceinte sauf si, selon l'avis du médecin, les avantages cliniques probables l'emportent sur les risques éventuels.

Femmes allaitantes : On ignore si l'oxybutynine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que l'oxybutynine est excrétée dans le lait des rates et que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, l'utilisation d'GELNIQUE n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Pédiatrie (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GELNIQUE chez le patient pédiatrique n'ont pas été établies.

Gériatrie (65 ans et plus) : Parmi les 496 patients exposés à GELNIQUE lors de l'étude de phase III, 188 patients (38 %) étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence significative d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes. Une étude supplémentaire menée chez 153 volontaires sains (âgés de 69 à 79 ans) a démontré que GELNIQUE ne présente aucun effet clinique significatif sur la fonction cognitive chez l'adulte plus âgé comparativement à un placebo.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire dans cette population. GELNIQUE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, qui peuvent être plus sensibles aux effets des anticholinergiques à action centrale et peuvent présenter des différences pharmacocinétiques.

Origine ethnique : Les données disponibles donnent à penser qu'il n'existe aucune différence importante sur le plan clinique relativement au profil pharmacocinétique de GELNIQUE ou au résultat du traitement selon l'origine ethnique chez les volontaires sains ou les patients.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Aucune réaction indésirable grave liée au traitement n'a été signalée. La grande majorité des réactions indésirables liées au traitement ont été décrites comme étant d'intensité légère ou modérée, hormis chez deux patients qui ont fait état de céphalées intenses. Les réactions indésirables liées au traitement les plus fréquentes, signalées chez au moins 2 % des patients durant l'étude de phase III, menée en double aveugle c. placebo pendant douze semaines, étaient une sécheresse buccale (6,9 %) et un prurit au point d'application (2,1 %). Parmi les autres réactions indésirables liées au traitement observées durant l'étude de phase III menée en double aveugle c. placebo, signalées chez au moins 1 % des patients traités par GELNIQUE, citons : céphalées, dermatite au point d'application, constipation, vertiges et prurit.

Les réactions indésirables liées au traitement les plus fréquentes, signalées durant la prolongation en ouvert de quatorze semaines de l'étude de phase III, étaient une dermatite au point d'application (2,3 %), un prurit au point d'application (2,3 %), une sécheresse au point d'application (1,9 %), une sécheresse buccale (1,9 %) et un érythème au point d'application (1,4 %).

Réactions indésirables du médicament observées lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux constatés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques effectués sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et estimer leurs taux.

L'innocuité de GELNIQUE a été évaluée chez 789 patients durant une étude clinique randomisée de phase III, menée en double aveugle c. placebo pendant douze semaines et portant sur l'efficacité et l'innocuité, ainsi que pendant l'étude de prolongation en ouvert de quatorze semaines sur l'innocuité.

Un sous-ensemble de patients (N = 216) ont participé à une étude de prolongation en ouvert sur l'innocuité. Cent neuf des patients qui ont participé à l'étude de prolongation sur l'innocuité avaient reçu auparavant GELNIQUE pendant la période en double aveugle et reçu jusqu'à 26 semaines de traitement par GELNIQUE.

Aucun décès n'a été constaté pendant l'étude de phase III.

Tableau 1 Réactions indésirables liées au traitement (≥ 1 % pour GELNIQUE) pendant la période en double aveugle (population d'étude de l'innocuité)

Événement indésirable	GELNIQUE (N = 389) % de patients	Placebo (N = 400) % de patients
Troubles du système nerveux		
Céphalées	1,5	2,8
Vertiges	1,5	0,5
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	1,3	1,0
Sécheresse buccale	6,9	2,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Dermatite au point d'application	1,8	0,3
Prurit au point d'application	2,1	0,8
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	1,3	1,3

Une proportion égale de patients des groupes de traitement actif (1,8 %) et placebo (1,8 %) ont interrompu le traitement à cause d'événements indésirables liés au traitement survenus pendant la période en double aveugle. Aucun patient n'a dû interrompre le traitement par GELNIQUE essentiellement à cause d'une sécheresse buccale. L'événement indésirable le plus fréquent entraînant l'interruption du traitement par le médicament était la survenue d'une réaction au point d'application (0,8 % avec GELNIQUE contre 0,3 % avec le placebo). Pendant la période en double aveugle, aucun patient n'a dû interrompre le traitement par GELNIQUE essentiellement à cause d'une sécheresse buccale et 0,8 % des patients ont interrompu le traitement en raison de réactions au point d'application.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées lors de l'utilisation d'GELNIQUE après son approbation. Il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence de ces réactions ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament parce qu'elles sont signalées volontairement par une population de taille incertaine.

Troubles du système nerveux : confusion

Troubles psychiatriques : hallucinations

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Étant donné que les anticholinergiques comme l'oxybutynine peuvent entraîner assoupissement, somnolence ou vision floue, les patients doivent être invités à la prudence. Les patients doivent être informés que l'alcool augmente la somnolence provoquée par des anticholinergiques comme

l'oxybutynine. Les anticholinergiques peuvent modifier l'absorption de certains médicaments administrés de façon concomitante de par leurs effets sur la motilité gastro-intestinale.

Autres anticholinergiques :

L'emploi concomitant du chlorure d'oxybutynine et d'autres anticholinergiques peut augmenter la fréquence ou l'intensité des effets pharmacologiques des anticholinergiques tels que la sécheresse buccale, la constipation et la vision floue.

L'activité anticholinergique de l'oxybutynine est augmentée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments anticholinergiques ou d'autres médicaments, comme les médicaments aniparkinsoniens, les antihistaminiques, les antipsychotiques, la quinidine, les antidépresseurs tricycliques, l'atropine et des agents apparentés comme les médicaments antispasmodiques atropiniques et le dipyridamole.

Inhibiteurs du système enzymatique du cytochrome P450 :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les patients qui reçoivent conjointement des inhibiteurs du système enzymatique du cytochrome P450, comme des antifongiques (p. ex., kétoconazole, intraconazole et miconazole) ou des antibiotiques de la classe des macrolides (p. ex., érythromycine et clarithromycine). Aucune étude des interactions entre des médicaments particuliers n'a été réalisée avec GELNIQUE, mais des interactions ne peuvent être exclues. La consommation de jus de pamplemousse peut également influencer sur le métabolisme de l'oxybutynine.

Interactions entre les médicaments

Les interactions éventuelles avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions entre le médicament et les aliments

Les interactions éventuelles avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions entre le médicament et les plantes médicinales

Les interactions éventuelles avec des plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire

Les interactions éventuelles avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

Le contenu d'un sachet (chaque gramme de gel contenant 100 mg de chlorure d'oxybutynine) de GELNIQUE doit être appliqué une fois par jour sur la peau sèche et non lésée de l'abdomen, des bras ou des épaules, ou des cuisses. GELNIQUE est conçu exclusivement pour une application topique et ne doit pas être ingéré.

Dose oubliée

Un traitement quotidien par GELNIQUE est recommandé pour entretenir une concentration sanguine thérapeutique en oxybutynine et assurer le traitement optimal des symptômes provoqués par une vessie hyperactive. En cas d'oubli occasionnel du traitement quotidien, le patient doit reprendre le traitement à la dose quotidienne recommandée d'un sachet le lendemain.

Administration

GELNIQUE est une préparation de gel topique conçue pour être appliquée quotidiennement. Le gel doit être appliqué dès l'ouverture du sachet. Il faut changer de zone d'application à chaque administration. Ne pas appliquer GELNIQUE au même endroit plusieurs jours de suite. GELNIQUE ne doit pas être appliqué sur une peau fraîchement rasée ou sur des régions cutanées eczémateuses, séborrhéiques ou psoriasiques. Ne pas fumer ni utiliser d'appareil à flamme nue à proximité de la zone d'application.

SURDOSAGE

Le surdosage d'oxybutynine a été associé à des effets anticholinergiques qui incluent une stimulation du SNC, des bouffées vasomotrices, de la fièvre, une déshydratation, une arythmie cardiaque, des vomissements et une rétention urinaire. On a rapporté des cas d'ingestion conjointe de 100 mg de chlorure d'oxybutynine et d'alcool chez un garçon de treize ans, qui a présenté une perte de mémoire, et chez une femme de 34 ans, qui a présenté une stupeur suivie de désorientation et d'agitation au réveil, de dilatation des pupilles, de sécheresse de la peau, d'arythmie cardiaque et de rétention urinaire. Les deux patients se sont rétablis après un traitement symptomatique.

La concentration plasmatique en oxybutynine commence à baisser 24 heures après l'application de GELNIQUE. Les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des symptômes.

<p>Pour prendre en charge un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'oxybutynine agit en tant qu'antagoniste compétitif de l'acétylcholine des récepteurs muscariniques postganglionnaires, ce qui entraîne le relâchement du muscle lisse de la vessie. Chez les patients qui souffrent d'affections caractérisées par des contractions involontaires du détroisor, des études de cystométrie ont montré que l'oxybutynine accroît la capacité maximale urinaire de la vessie et augmente le volume produit par la première contraction du détroisor. L'oxybutynine diminue ainsi la miction impérieuse et la fréquence des épisodes à la fois d'incontinence et de miction volontaire.

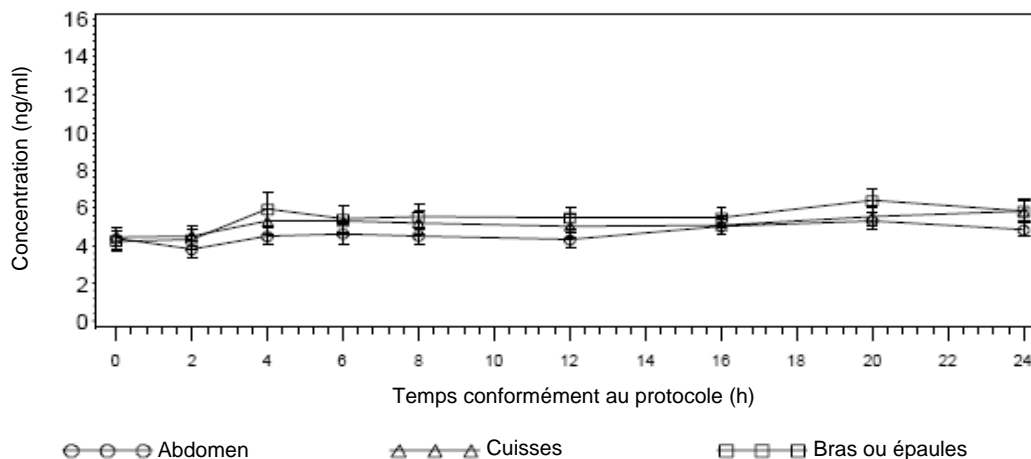
L'oxybutynine est un mélange racémique (50/50) d'isomères R et S. L'activité antimuscarinique provient principalement de l'isomère R. Le métabolite actif, la N-déséthoxybutynine, a une activité pharmacologique sur le détroisor humain analogue à celle de l'oxybutynine selon des études *in vitro*.

Pharmacocinétique

Absorption

L'oxybutynine se diffuse passivement à travers la couche cornée de la peau non lésée et se retrouve dans la circulation systémique. La concentration à l'état d'équilibre est obtenue après moins de sept jours d'application en continu. L'absorption de l'oxybutynine est similaire lorsque GELNIQUE est appliqué sur l'abdomen, les bras ou les épaules, ou les cuisses. La Figure 1 représente les concentrations plasmatiques moyennes mesurées lors d'une étude randomisée et croisée portant sur les trois zones d'application recommandées, menée chez 39 hommes et femmes en bonne santé.

Figure 1 Concentration plasmatique moyenne (\pm erreur type sur la moyenne) en oxybutynine à l'état d'équilibre, mesurée après application de GELNIQUE sur l'abdomen, les bras ou les épaules et les cuisses (N = 39).



La concentration plasmatique moyenne en oxybutynine à l'état d'équilibre était, respectivement, de 4,7, 5,2 et 5,5 ng/ml pour les zones d'application au niveau de l'abdomen, des bras ou des épaules et des cuisses (tableau 2).

Tableau 2 Moyenne (ET) des paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine à l'état d'équilibre après application de GELNIQUE sur l'abdomen, les bras ou les épaules et les cuisses (N = 39).

Zone d'application	ASC₀₋₂₄ (ng·h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{moy} (ng/ml)
Abdomen	112,7 (58,00)	6,8 (3,93)	4,7 (2,39)
Bras ou épaules	133,8 (81,58)	8,3 (5,97)	5,5 (3,37)
Cuisses	125,1 (84,67)	7,0 (4,95)	5,2 (3,50)

Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination de l'oxybutynine est d'environ deux heures. Après l'administration de la dernière dose de GELNIQUE à l'état d'équilibre, l'oxybutynine et la N-déséthylxybutynine (DEO, métabolite actif) ont présenté une élimination biphasique où la concentration plasmatique a commencé à baisser 24 heures après l'administration. L'élimination était plus rapide entre 24 et 48 heures après l'administration, période pendant laquelle la concentration plasmatique en oxybutynine et en N-déséthylxybutynine a baissé de moitié environ. La phase d'élimination initiale était suivie d'une phase d'élimination terminale plus prolongée. La demi-vie d'élimination apparente comprenant la phase d'élimination terminale était, respectivement, de 64 et 82 heures pour l'oxybutynine et la DEO.

Une étude croisée et randomisée comparant le profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre de GELNIQUE et du système transdermique Oxytrol® (3,9 mg/jour) a confirmé que GELNIQUE assure une administration en oxybutynine analogue à celle de l'Oxytrol (administration nominale de 4 mg/jour) (tableau 3).

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine à l'état d'équilibre pour GELNIQUE et Oxytrol.

Paramètre	Mesure statistique	GELNIQUE (N = 20)	Oxytrol (N = 20)
ASC _[0-96] (ng·h/ml)	Moyenne (ET)	321,7 (112,3)	312,5 (67,62)
	Min, Max	146,8, 578,5	191,5, 430,0
C _{moy} (ng/ml)	Moyenne (ET)	3,35 (1,17)	3,26 (0,70)
	Min, Max	1,53, 6,03	1,99, 4,48
C _{max} (ng/ml)	Moyenne (ET)	5,99 (2,58)	4,82 (1,31)
	Min, Max	2,30, 10,20	2,35, 8,16

Distribution

L'oxybutynine est largement distribuée dans les tissus après absorption systémique. Le volume de distribution a été estimé à 193 l après administration intraveineuse de 5 mg de chlorure d'oxybutynine.

Métabolisme

L'oxybutynine est métabolisée principalement par le système enzymatique du cytochrome P450, en particulier par le CYP3A4, que l'on trouve essentiellement dans le foie et la paroi intestinale. Les métabolites incluent l'acide phénylcyclohexylglycolique, qui est pharmacologiquement inactif, et la N-déséthoxybutynine, qui est pharmacologiquement active.

L'administration transdermique d'oxybutynine évite le métabolisme de premier passage gastro-intestinal et hépatique, ce qui réduit la formation du métabolite N-déséthoxybutynine. La peau ne contenant qu'une petite quantité de CYP3A4, cela limite le métabolisme pré-systémique durant l'absorption transdermique. Le rapport de l'ASC de la concentration plasmatique en métabolite N-déséthoxybutynine sur la molécule mère qui en résulte après plusieurs applications transdermiques est d'environ 1/1 pour GELNIQUE.

Élimination

L'oxybutynine est essentiellement métabolisée par le foie, moins de 0,1 % de la dose administrée étant éliminée sous sa forme inchangée dans les urines. De même, moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée sous la forme du métabolite N-déséthoxybutynine.

Populations et affections particulières

Origine ethnique

Les données disponibles donnent à penser qu'il n'existe aucune différence importante sur le plan clinique relativement au profil pharmacocinétique de GELNIQUE ou au résultat du traitement selon l'origine ethnique chez les volontaires sains ou les patients.

Gériatrie

Les données disponibles donnent à penser qu'il n'existe aucune différence importante sur le plan clinique relativement au profil pharmacocinétique ou au résultat du traitement par l'oxybutynine selon le statut gériatrique des patients après administration de GELNIQUE.

Pédiatrie

La pharmacocinétique de l'oxybutynine et de la N-déséthoxybutynine n'a pas été évaluée chez les moins de 18 ans après l'application de GELNIQUE.

Sexe

Les données disponibles donnent à penser qu'il n'existe aucune différence importante sur le plan clinique relativement au profil pharmacocinétique ou au résultat du traitement par l'oxybutynine selon le sexe chez les volontaires sains ou les patients après l'administration de GELNIQUE.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à température ambiante régulée (15 à 30 °C). Garder à l'abri de l'humidité. Appliquer dès l'ouverture du sachet, immédiatement après en avoir sorti le contenu.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter les sachets usagés avec les ordures ménagères de façon à empêcher toute application ou ingestion accidentelle par les animaux domestiques, les enfants ou des tiers.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GELNIQUE est disponible en boîte de 30 sachets :

Chaque sachet contient une dose unitaire de 1 g (1,14 ml) de gel de chlorure d'oxybutynine dosé à 100 mg/g.

Ingrédients non médicinaux : alcool, glycérine, hydroxypropyl cellulose, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

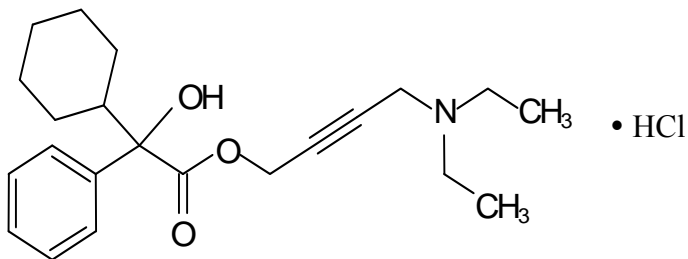
DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorure d'oxybutynine

Nom chimique : 4-(diéthylamino)-2-butynyl (\pm)- α -phénylcyclohexaneglycolate chlorhydrate.

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 393,95

Description : Poudre blanche

Propriétés physicochimiques :

Le chlorure d'oxybutynine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé ayant un point de fusion compris entre 124 et 129 °C. Le chlorure d'oxybutynine est facilement soluble dans l'eau et l'alcool; il est 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

Caractéristiques démographiques de l'étude et plan de l'essai

Étude de phase III

L'efficacité et l'innocuité de GELNIQUE ont été évaluées chez des patients qui souffrent d'incontinence urinaire par impériosité lors d'une unique étude de phase III.

Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles, menée en double aveugle c. placebo auprès de 789 patients. La période de traitement en double aveugle de douze semaines comprenait des applications quotidiennes de GELNIQUE ou d'un placebo correspondant sous forme de gel. Un traitement en ouvert pendant quatorze semaines a été proposé à un sous-ensemble de patients qui avaient terminé la période en double aveugle. La plupart des patients étaient de type caucasien (86,3 %) et de sexe féminin (89,2 %); l'âge moyen était de 59,4 ans (intervalle : 18 à 88 ans). Environ 25 % des patients recevaient un traitement pharmacologique avant le début de l'étude. Les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux obstructifs, d'un glaucome à angle fermé, d'une obstruction des voies urinaires cliniquement significative, d'une infection des voies urinaires, de prostatite, d'hypertrophie bénigne de la prostate ou de troubles cutanés (eczéma, séborrhée, psoriasis) aux zones d'application du gel, ou présentant un diverticule de l'urètre ont été exclus des études.

Résultats d'étude

Les patients traités par GELNIQUE ont présenté une baisse statistiquement très significative du nombre d'épisodes quotidiens d'incontinence urinaire entre le départ et le moment de l'évaluation (le critère d'évaluation principal de l'efficacité) comparativement au placebo ($p < 0,0001$), et de même pour les critères d'évaluation secondaires : une baisse de la fréquence moyenne des mictions quotidiennes ($p = 0,0017$) et une hausse du volume moyen des urines par miction ($p = 0,0018$). Des améliorations importantes des évaluations de la qualité de vie effectuées pendant l'étude ont également été observées avec GELNIQUE.

Le tableau 4 récapitule la variation moyenne et médiane par rapport aux valeurs initiales du nombre d'épisodes quotidiens d'incontinence, de la fréquence des mictions et du volume des mictions entre les groupes sous placebo et traitement actif.

Tableau 4 Variation moyenne et médiane par rapport aux valeurs initiales du nombre d'épisodes d'incontinence, de la fréquence des mictions et du volume des mictions à la semaine 12 (LOCF).

Paramètre	GELNIQUE (N = 389)		Placebo (N = 400)	
	Moyenne (ET)	Médiane	Moyenne (ET)	Médiane
Épisodes quotidiens d'incontinence				
Valeur initiale	5,4 (3,26)	4,7	5,4 (3,28)	4,7
Variation par rapport à la valeur initiale	-3,0 (2,73)	-2,7	-2,5 (3,06)	-2,0
Valeur de p c. placebo	< 0,0001		--	
Fréquence des mictions quotidienne				
Valeur initiale	12,4 (3,34)	11,7	12,2 (3,32)	11,3
Variation par rapport à la valeur initiale	-2,7 (3,21)	-2,7	-2,0 (2,82)	-1,7
Valeur de p c. placebo	0,0017		--	
Volume des mictions (ml)				
Valeur initiale	163,4 (65,85)	160,1	167,9 (68,40)	160,6
Variation par rapport à la valeur initiale	21,0 (65,33)	11,5	3,8 (53,79)	0,0
Valeur de p c. placebo	0,0018		--	

Pendant la période de traitement en double aveugle, un effet bénéfique important sur la qualité de vie a été observé avec GELNIQUE d'après les scores du questionnaire sur les répercussions de l'incontinence (IIQ) et du questionnaire de King sur l'état de santé (KHQ). Ces résultats étaient manifestes au bout du premier mois de traitement et se sont maintenus pendant toute la durée du traitement en double aveugle (tableau 5).

Tableau 5 Variation moyenne (ET) par rapport à leur valeur initiale du score IIQ total et des scores des sous-échelles d'évaluation à la semaine 12 (LOCF).

Score	GELNIQUE (N = 389)	Placebo (N = 400)	Valeur de p (GELNIQUE c. placebo)
Score total	-72,1 (80,01)	-49,5 (76,59)	0,0005
Sous-échelle des déplacements	-20,9 (25,55)	-15,1 (24,82)	0,0068
Sous-échelle de l'activité physique	-18,0 (23,23)	-13,0 (21,68)	0,0078
Sous-échelle de la vie sociale	-15,2 (20,07)	-9,7 (19,27)	0,0019
Sous-échelle du bien-être émotionnel	-18,1 (21,96)	-11,8 (20,64)	0,0002

Des effets bénéfiques importants ont été observés pour chaque domaine de sous-échelle d'évaluation du questionnaire IIQ et pour six des dix domaines d'évaluation de la qualité de vie, y compris le domaine des répercussions de l'incontinence, du questionnaire de King sur l'état de santé (tableau 6).

Tableau 6 Variation moyenne (ET) par rapport à leur valeur initiale des scores de domaine du KHQ à la semaine 12 (LOCF).

Domaine	GELNIQUE (N = 389)	Placebo (N = 400)	Valeur de p (GELNIQUE c. placebo)
Perception de l'état de santé général	0,4 (12,23)	0,1 (11,94)	0,6528
Répercussions de l'incontinence	-27,9 (30,02)	-21,3 (27,05)	0,0023
Intensité des symptômes	-20,6 (22,90)	-15,8 (21,84)	0,0024
Limitations du rôle social	-27,1 (29,24)	-21,3 (27,16)	0,0133
Limitations physiques	-20,2 (30,04)	-16,8 (28,12)	0,1064
Limitations sociales	-11,5 (24,40)	-10,3 (23,46)	0,4468
Relations avec autrui	-11,2 (24,96)	-6,2 (19,77)	0,0489
Émotions	-11,7 (24,59)	-8,4 (24,89)	0,0649
Sommeil et énergie	-15,6 (24,18)	-10,3 (22,42)	0,0061
Mesures du degré de gravité (faire face)	-15,3 (21,40)	-11,1 (19,16)	0,0058

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Capacité de transfert d'une personne à l'autre

Le risque de transfert dermique de l'oxybutynine d'une personne traitée à une personne non traitée a été évalué lors d'une étude sur l'administration d'une seule dose, dans laquelle des sujets traités par GELNIQUE se sont adonnés à des contacts physiques énergiques avec un partenaire non traité pendant quinze minutes, avec (N = 14 couples) ou sans (N = 12 couples) vêtements couvrant la zone d'application. Les partenaires non traités qui n'étaient pas protégés par des vêtements ont présenté des concentrations plasmatiques décelables en oxybutynine (valeur moyenne de $C_{\max} = 0,94$ ng/ml). Deux des quatorze sujets non traités participant au protocole de contact de vêtements à peau ont présenté des concentrations plasmatiques mesurables en oxybutynine ($C_{\max} \leq 0,1$ ng/ml) pendant les 48 heures qui ont suivi le contact avec des sujets traités; l'oxybutynine n'était pas décelable chez les douze sujets non traités restants.

Application concomitante d'un écran solaire

L'effet sur l'absorption de l'oxybutynine d'un écran solaire à base non huileuse appliqué 30 minutes avant ou 30 minutes après GELNIQUE a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée et croisée portant sur l'administration d'une seule dose (N = 16). L'application concomitante d'un écran solaire à base non huileuse, avant ou après celle de GELNIQUE, n'a eu aucun effet sur l'exposition systémique à l'oxybutynine. L'effet d'un écran solaire à base huileuse sur l'absorption de GELNIQUE et l'exposition systémique n'a pas été testé.

Effets d'une douche

L'effet d'une douche sur l'absorption de l'oxybutynine a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée et croisée, menée à l'état d'équilibre, évaluant l'effet d'une douche prise une, deux ou six heures après l'application de GELNIQUE (N = 20) ou de son absence. Les résultats de l'étude indiquent que la douche prise au bout d'une heure n'a aucun effet sur l'exposition systémique globale à l'oxybutynine.

TOXICOLOGIE

Une étude menée pendant 24 mois chez le rat à des doses en chlorure d'oxybutynine de 20, 80 et 160 mg/kg n'a révélé aucun signe de pouvoir cancérigène. Ces doses représentent environ 6, 25 et 50 fois l'exposition maximale chez l'homme qui prend une dose par voie orale, d'après la surface corporelle. Testé sur des systèmes à base de *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, de *Saccharomyces cerevisiae* et de *Salmonella typhimurium*, le chlorure d'oxybutynine n'a montré aucune augmentation de l'activité mutagène. Les études sur la reproduction menées avec le chlorure d'oxybutynine chez la souris, le rat, le hamster et le lapin n'ont révélé aucun signe certain d'altération de la fertilité.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **GELNIQUE**[®] Gel de chlorure d'oxybutynine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « Monographie » publiée à la suite de l'autorisation de mise sur le marché de GELNIQUE au Canada, 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 GELNIQUE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

GELNIQUE s'utilise pour soulager les symptômes de vessie hyperactive, qui se manifestent notamment par un besoin fréquent et impérieux d'uriner, accompagné ou non de pertes d'urine.

Effets de ce médicament :

GELNIQUE agit en des points particuliers des nerfs de la vessie, ce qui entraîne un relâchement des muscles de la vessie qui cessent alors de se contracter.

La vessie ainsi relâchée peut contenir davantage d'urine, ce qui permet d'attendre davantage avant de devoir uriner. Il se peut que vous ne deviez plus uriner aussi souvent ou avec une aussi grande urgence et que vous puissiez donc évacuer une quantité plus importante d'urine lorsque vous urinez.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas employer GELNIQUE si vous présentez les affections suivantes :

- Rétention urinaire. Votre vessie ne se vide pas ou pas complètement lorsque vous urinez.
- Rétention gastrique. Votre estomac se vide lentement ou partiellement après un repas.
- Troubles gastriques graves : Informez votre médecin si vous avez des troubles gastriques.

- Myasthénie grave (une affection causant l'affaiblissement de certains muscles). Informez votre médecin si vous présentez cette affection.
- Glaucome à angle fermé (pression élevée dans l'œil). Informez votre médecin si vous souffrez d'un glaucome ou avez des antécédents familiaux de glaucome.
- Allergie (hypersensibilité grave) au chlorure d'oxybutynine ou aux ingrédients inactifs de GELNIQUE.

Principe actif :

Chlorure d'oxybutynine

Ingrédients non médicinaux :

Alcool, glycérine, hydroxypropyl cellulose, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

Formes posologiques :

GELNIQUE est un gel conçu pour une application topique sur la peau. Chaque gramme de gel contient 100 mg de chlorure d'oxybutynine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant d'employer GELNIQUE, indiquez à votre médecin toutes les affections médicales dont vous souffrez, en particulier si vous présentez l'une des affections suivantes:

- Maladie cardiaque
- Maladie de foie
- Maladie des reins
- Difficultés à vider complètement votre vessie
- Constipation ou difficultés à aller à la selle
- Colite ulcéreuse (inflammation des intestins)
- Reflux gastrique (brûlures d'estomac) ou œsophagite (inflammation de l'œsophage, le tube qui relie la bouche à l'estomac) et/ou si vous prenez des médicaments susceptibles d'aggraver l'œsophagite tels que des bisphosphonates (médicaments utilisés pour prévenir la perte osseuse).

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT

- Problèmes de peau comme un eczéma, une séborrhée ou un psoriasis. GELNIQUE n'a pas été testé chez les patients qui présentent ces problèmes de peau.
- Neuropathie autonome (lésion des nerfs)
- Troubles cognitifs (problèmes de mémoire, de langage, de la pensée ou de jugement)
- Maladie de Parkinson (trouble du mouvement)
- Femmes enceintes ou ayant l'intention de devenir enceintes. Informez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être. Votre médecin discutera avec vous des risques possibles associés à la prise d'GELNIQUE pendant la grossesse.
- Femmes qui allaitent. On ne sait pas si GELNIQUE passe dans le lait maternel. Ne prenez pas GELNIQUE si vous allaitez.
- Personnes âgées. Vous pourriez être plus sensible aux effets d'GELNIQUE.

Un œdème de Quincke (enflure du visage, des mains, de la gorge et de la langue) ayant nécessité l'administration d'un traitement en urgence a été associé à la prise d'oxybutynine par voie orale.

GELNIQUE peut causer une somnolence ou une vision floue. Vous ne devez pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machine avant de connaître les effets que GELNIQUE a sur vous. La consommation de boissons alcoolisées peut accentuer ces effets.

Le traitement par GELNIQUE peut diminuer la sudation. Vous pourriez avoir de la température ou de la fièvre, ou un coup de chaleur, si vous vous trouvez dans un endroit dont la température est assez chaude ou élevée.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Indiquez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec GELNIQUE :

- Antiparkinsoniens : médicaments servant à traiter la maladie de Parkinson
- Antihistaminiques : médicaments se trouvant souvent dans les remèdes contre le rhume et les allergies
- Antipsychotiques : médicaments utilisés pour traiter des troubles mentaux comme la schizophrénie
- Antidépresseurs tricycliques : médicaments utilisés pour traiter la dépression ainsi que d'autres affections
- Quinidine : un médicament utilisé pour traiter les rythmes cardiaques anormaux
- Atropine : un médicament utilisé dans plusieurs cas médicaux (ex. : pendant une intervention chirurgicale, pour traiter des problèmes oculaires, etc.)
- Antispasmodiques atropiniques : médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires
- Dipyridamole: un médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins et dilater les vaisseaux sanguins.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

GELNIQUE est un gel qui contient de l'alcool. Les gels à base d'alcool sont inflammables. Évitez tout contact avec une flamme ou le feu et ne fumez pas avant que le gel ne soit sec.

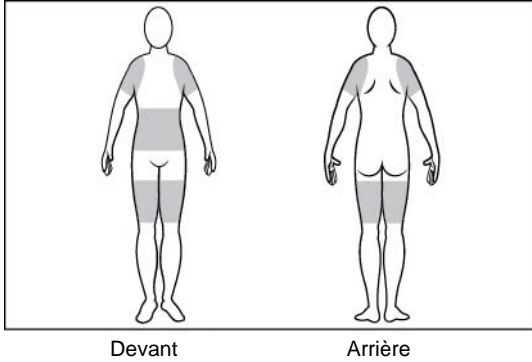
GELNIQUE ne doit être appliqué que sur la peau. NE PAS PRENDRE GELNIQUE PAR LA BOUCHE.

Important : Évitez tout contact avec les yeux, le nez, les plaies ouvertes, la peau fraîchement rasée ou les endroits de la peau qui présentent des rougeurs, ainsi qu'avec les autres parties du corps où l'application de GELNIQUE n'est pas approuvée.

N'appliquez pas GELNIQUE sur les endroits de la peau qui ont été traités par des huiles, des lotions ou des poudres susceptibles de modifier la quantité d'oxybutynine absorbée à travers la peau. Cependant, GELNIQUE peut être appliqué en même temps qu'un écran solaire à base non huileuse.

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT

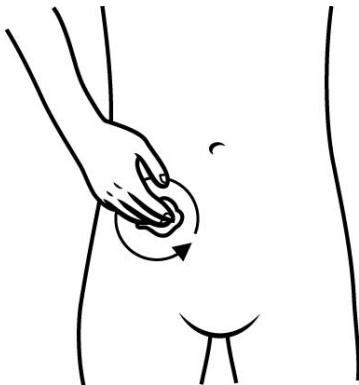
Étape 1. Les zones d'application approuvées pour GELNIQUE sont l'abdomen (estomac), les bras ou les épaules et les cuisses. Les zones d'application approuvées sont illustrées ci-dessous.



Étape 2. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon avant d'appliquer GELNIQUE.

Étape 3. Lavez la zone d'application de GELNIQUE à l'eau et au savon doux. Laissez sécher complètement la zone.

Étape 4. Frottez délicatement la peau pour faire pénétrer GELNIQUE jusqu'à ce que le gel soit sec. Ne continuez pas à frotter une fois que GELNIQUE est sec. Si vous appliquez GELNIQUE sur l'estomac, prenez soin d'éviter la région autour du nombril.



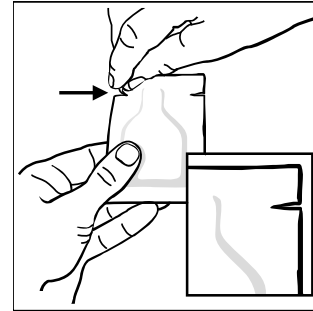
Étape 5. Après avoir appliqué GELNIQUE, lavez-vous tout de suite soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Évitez de prendre un bain, de nager, de vous doucher, de faire de l'exercice ou d'immerger la région d'application dans l'eau pendant l'heure qui suit l'application.

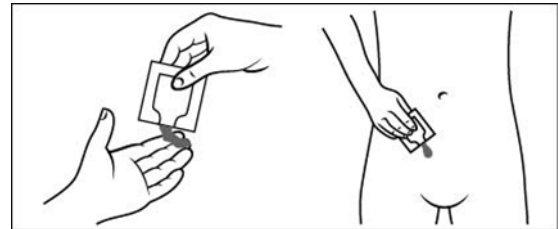
La région d'application peut être protégée par un vêtement une fois que GELNIQUE est sec.

Comment utiliser les sachets de GELNIQUE :

Étape 1. Ouvrez le sachet de GELNIQUE immédiatement avant l'emploi, en le déchirant au niveau de la découpe.



Pressez pour faire sortir la totalité du contenu du sachet (1,14 ml) dans le creux de la main. Pressez à partir du bas du sachet en remontant vers l'extrémité ouverte. Recommencez l'opération jusqu'à ce que le sachet soit vide. Vous pouvez également faire sortir le contenu du sachet directement à l'endroit de l'application. Chaque sachet contient 1,14 ml de gel. Cela correspondra environ à la taille d'une pièce de cinq cents sur la peau.



Étape 2. Jetez avec précaution le sachet de GELNIQUE ouvert en prenant soin de le mettre hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Surdose :

Si vous avez appliqué plus que la dose de GELNIQUE recommandée, communiquez avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région le plus proche.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante le lendemain. N'essayez pas de rattraper la dose oubliée.

IMPORTANT : LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Il est possible que vous observiez une légère rougeur à l'endroit où le timbre était appliqué lorsque vous le retirez. Cette rougeur devrait disparaître plusieurs heures après avoir retiré le timbre. Si une irritation gênante ou des démangeaisons excessives persistent, parlez-en à votre médecin.

Les effets secondaires les plus courants de GELNIQUE sont des réactions de la peau à l'endroit où le timbre est appliqué. Ces réactions comprennent des démangeaisons et une rougeur. Les autres effets secondaires sont notamment les suivants : bouche sèche, constipation, vision anormale et maux de tête. Si vous prenez d'autres médicaments qui causent une sécheresse buccale, une constipation ou une somnolence, l'utilisation de GELNIQUE peut augmenter ces effets.

Le traitement par l'oxybutynine a été associé à des éruptions cutanées, à une douleur éprouvée en urinant, à des nausées, à des douleurs abdominales, à des maux de dos, à de la fatigue, à une confusion mentale et à des hallucinations.

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Vertiges	√		
	Constipation	√		
Peu fréquent	Difficultés à uriner Réaction au point d'application (cloques, engourdissement, rougeur, sécheresse ou douleur)	√	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus ressentis lors de la prise de

GELNIQUE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER GELNIQUE

Conserver à température ambiante régulée (15 à 30 °C). Garder à l'abri de l'humidité. Appliquer dès l'ouverture du sachet. Jeter les sachets usagés avec les ordures ménagères de façon à empêcher toute application ou ingestion accidentelle par les animaux domestiques, les enfants ou des tiers.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet™ Canada à l'adresse suivante :

www.santecanada.gc.ca/medeffet

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le site www.allergan.ca ou en communiquant avec Allergan Pharma Co. au 1-800-668-6424.

Ce dépliant a été rédigé par :

Allergan Pharma Co.
Markham, Ontario L6G 0B5

GELNIQUE^{MD} et son dessin de marque sont des marques déposées de Allergan Sales, LLC, utilisées sous licence par Allergan Pharma Co.

Date de révision : 23 mars 2017