

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxybutynin Unimedic 0,5 mg/ml intravesikaloppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 0,5 mg oksybutyninhydroklorid, tilsvarende 0,454 mg oksybutynin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Oppløsningen inneholder 3,5 mg (0,15 mmol) natrium per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intravesikaloppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av økt urineringsfrekvens, sterk vannlatingstrang eller urgeinkontinens på grunn av overaktiv blære forårsaket av nevrogen blæreforstyrrelse (f.eks. myelomeningoceale eller ryggmargsskade) der de antikolinerge bivirkningene ved oralt administrert oksybutynin ikke tolereres. Intravesikaloppløsningen skal kun brukes når ren intermitterende kateterisering (RIK) allerede er etablert.

Oxybutynin Unimedic er beregnet for voksne og barn over 5 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet administreres av helsepersonell, men kan også administreres hjemme av pasienten selv eller familie/omsorgsyter. Det er et krav at pasienten og familie/omsorgsyter før første administrering får hensiktsmessig opplæring av kompetent helsepersonell, f.eks. urolog eller uroterapeut.

Dosering

Voksne:

Dosen fastsettes individuelt, med en startdose på 5 mg (10 ml) intravesikalt morgen og kveld. Dosen kan justeres etter en ukes behandling. Laveste effektive dose skal velges. Den daglige dosen kan økes til mellom 5 mg (10 ml) tre ganger daglig og 10 mg (20 ml) to ganger daglig for å oppnå bedre klinisk effekt, forutsatt at bivirkningene tolereres.

Pediatrisk populasjon

Barn over 5 år:

Dosen fastsettes individuelt, med en startdose på 0,1 mg/kg intravesikalt morgen og kveld. Dosen kan justeres etter en ukes behandling. Laveste effektive dose skal velges. Den daglige dosen kan økes til 0,15 mg/kg to ganger daglig for å oppnå bedre klinisk effekt, forutsatt at bivirkningene tolereres. Det skal ikke gis mer enn 5 mg totalt per enkeltdose.

Sikkerhet og effekt av oksybutyninhydroklorid hos barn under 5 år har ennå ikke blitt fastslått.

Spesielle populasjoner

Det finnes ingen data på intravesikal bruk hos eldre eller pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon. En lavere startdose enn det som anbefales ovenfor bør vurderes for å redusere risikoen for bivirkninger. Nøye overvåking for forekomst av bivirkninger bør skje når legemidlet administreres til disse populasjonene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til intravesikal bruk. For å sikre at hele dosen når blæren, fastsettes kateterets volum før kateterisering ved at kateteret fylles med saltvannsoppløsning via en sprøyte. Noter volumet med saltvannsoppløsning som behøves til væsken når katetertuppen. Volumet med saltvannsoppløsning legges til volumet med oksybutyninoppløsning som er forskrevet til behandlingen. Når urinblæren er tømt gjennom ren intermitterende kateterisering (RIK), injiseres først oksybutyninoppløsningen og deretter saltvannsoppløsningen i urinblæren via kateteret mens det fortsatt er på plass. Deretter fjernes kateteret. Urinblæren bør tømmes hver 4. time via RIK.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Myasthenia gravis
- Trangginkelglaukom eller grunt bakre øyekammer
- Gastrointestinal obstruksjon, paralytisk ileus eller intestinal atoni
- Pasienter med ileostomi, kolostomi, toksisk megakolon, alvorlig ulcerøs kolitt
- Pasienter med urinveisobstruksjon der urinretensjon kan forekomme
- Hyppig vannlating om natten på grunn av hjerte- eller nyresykdom

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oksybutynin skal brukes med forsiktighet til eldre pasienter og barn, som kan være mer sensitive for legemidlets effekter.

Legemidlet skal brukes med forsiktighet til pasienter med autonom nevropati (f.eks. Parkinsons sykdom), og ved lever- eller nyresykdommer.

Antikolinerge legemidler kan redusere den gastrointestinale motiliteten og bør brukes med forsiktighet til pasienter med obstruktiv sykdom i mage/tarm-kanalen på grunn av risikoen for ventrikkelforlengelse, og ved tilstander som ulcerøs kolitt og intestinal atoni. Antikolinerge legemidler bør brukes med forsiktighet til pasienter med hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller til pasienter som samtidig tar legemidler (f.eks. bisfosfonater) som kan forårsake eller forverre øsofagitt.

Bruk av oksybutynin kan forverre symptomene på hypertyreoidisme, hjertesvikt, hjertearytmier, koronararteriesykdom, takykardi, hypertensjon og prostatahypertrofi.

Oksybutynin reduserer evnen til å svette, hvilket kan føre til overoppheting hvis pasienten oppholder seg i omgivelser med høy temperatur.

Ettersom oksybutynin kan forårsake trangginkelglaukom, bør pasienten informeres om umiddelbart å kontakte lege hvis synsskarpheten plutselig forsvinner. Synsskarphet og intraokulært trykk bør følges opp under behandlingen.

Det er viktig at tennene stelles godt under behandling med oksybutynin, siden risikoen for karies øker på grunn av munntørhet.

Antikolinerge legemidler som oksybutynin kan redusere den kognitive evnen og gi CNS-effekter, som agitasjon og søvnforstyrrelser. Alvorlige atropinsymptomer kan forekomme, spesielt hos barn, hvilket kan kreve dosejustering eller avbrutt behandling.

Risikoen for antikolinerge bivirkninger er betydelig lavere med intravesikal administrering sammenliknet med oral bruk. Dette skyldes antakelig at oksybutynin absorberes over en lengre periode med senere maksimal serumkonsentrasjon og en lavere grad av metabolisme til den aktive metabolitten N-desetyloksybutynin, som er hovedårsaken til disse bivirkningene.

Under langtidsbehandling med intravesikal oksybutynin er det observert en økt frekvens av asymptomatisk bakteriuri og nedre urinveisinfeksjoner. Ved urinveisinfeksjon under behandling med oksybutynin skal hensiktsmessig antibakteriell behandling igangsettes.

Pediatrisk populasjon

Hos barn som langtidsbehandles med oksybutynin intravesikalt, er det observert en økt frekvens av asymptomatisk bakteriuri og nedre urinveisinfeksjoner. Ved urinveisinfeksjon under behandling med oksybutynin skal hensiktsmessig antibakteriell behandling igangsettes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner:

Den antikolinerge aktiviteten til oksybutynin øker ved samtidig bruk av andre antikolinergika eller legemidler med antikolinerg aktivitet som amantadin og andre antikolinerge antiparkinsonlegemidler (f.eks. biperiden, levodopa), antihistaminer, antipsykotika (f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner, klozapin), kinin, trisykliske antidepressiva, atropin og liknende sammensetninger som antispasmodika med atropin og dipyrindamol.

Alkohol kan øke døsiggheten forårsaket av antikolinerge legemidler som oksybutynin (se pkt. 4.7).

Oksybutynin kan virke antagonistisk ved prokinetisk behandling.

Oksybutynin kan potensielt endre absorpsjonen av visse samtidig administrerte legemidler på grunn av den antikolinerge effekten på gastrointestinal motilitet.

Sublinguale nitrater kan i mindre grad løses opp under tungen på grunn av munntørrehet, hvilket kan føre til redusert terapeutisk effekt av nitraterne. Pasienter skal bes om å fukte munnen før de tar en tablett.

Samtidig bruk av kolinesterasehemmere kan gi en redusert kolinesterasehemmende effekt.

Farmakokinetiske interaksjoner:

Oksybutynin metaboliseres via cytokrom P450 isoenzym CYP 3A4.

Samtidig administrering av CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, erytromycin, grapefruktjuice) kan hemme metabolismen av oksybutynin og føre til økt systemisk eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Klinisk erfaring fra gravide kvinner er begrenset. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Inntil det foreligger ytterligere erfaring anbefales det ikke at Oxybutynin Unimedica brukes under graviditet.

Amming: Små mengder oksybutynin går over i morsmelken hos mennesker og risiko for påvirkning av barnet kan foreligge selv ved terapeutiske doser. Bruk av oksybutynin under amming anbefales derfor ikke.

Fertilitet: Det finnes ingen data om effekten på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist redusert fertilitet hos hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Behandling med oksybutynin kan forårsake svimmelhet, søvnighet og uklart syn, hvilket påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De systemiske bivirkningene er mindre uttalte ved intravesikal administrering sammenliknet med oral administrering.

Nøyaktig frekvens av bivirkninger ved intravesikal administrasjon er ikke kjent.

Doseavhengige antikolinerge bivirkninger kan forekomme ved behandling med oksybutynin. Følgende bivirkninger kan forekomme med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Organklasser	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon
Psykiatriske lidelser	Uro, forvirring, rastløshet, desorientering, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, søvnighet, døsighet
Øyesykdommer	Tørre øyne, uklart syn, trangvinkelglaukom, lysfølsomhet
Hjertesykdommer	Takykardi
Karsykdommer	Ansiktsrødme
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet, forstoppelse, mageplager, diaré
Hud- og underhudssykdommer	Tørr hud
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Overoppheting

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Erfaring fra overdosering av oksybutynin er begrenset, men har vært forbundet med antikolinerge effekter.

Symptomer:

Uro, agitasjon, forvirring, hallusinasjoner, CNS-depresjon, CNS-eksitasjon.

Takykardi, ventrikulære ekstrasystoler. Gastrointestinale problemer inkludert oppkast.

Anfall, mydriasis, urinretensjon, feber, dehydrering.

Behandling:

Tøm urinblæren. Ved uro, agitasjon eller anfall administreres diazepam. Ved sentrale antikolinerge

symptomer og ingen annen hjertepåvirkning enn takykardi gis eventuell behandling med fysostigmin. Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot hyppig vannlating og inkontinens, ATC-kode: G04B D04

Virkningsmekanisme

Oksybutynin er et antimuskarint antikolinergikum, dvs. en kompetitiv antagonist til acetylcholin ved muskarinreseptorer. Intravesikal administrering gir også en direkte spasmolytisk effekt på glatt muskulatur i urinblæren (kalsiumantagonistisk og lokalanestetisk effekt).

Farmakodynamiske effekter

I terapeutiske doser reduserer oksybutynin kontraksjonskraften i urinblærens detrusormuskel, og det fører til at urinblærens fyllingsvolum øker og tiden mellom mikturisjonene forlenges. Oksybutynin reduserer dermed urineringsfrekvensen, og derfor også inkontinensepisoder og frivillig urinerings. Intravesikalt administrert oksybutynin har færre uttalte sentrale effekter og også mindre effekt på hjerte-/karsystemet sammenliknet med peroral eksponering.

Oksybutynin er en rasemisk (50:50) blanding av R- og S-isomerer. Antimuskarin aktivitet forekommer hovedsaklig hos R-isomerer, som viser større selektivitet for muskarinsubtypene M1 og M3 (dominerer i hjernebarken og spyttkjertelen, og i urinblærens detrusormuskel og ileum) sammenliknet med M2-subtypen (dominerer i hjertevevet). Den aktive metabolitten, N-desetyloksybutynin, har en farmakologisk aktivitet i detrusormuskelen hos mennesker som likner den som er vist for oksybutynin i *in vitro*-studier, men har større bindingsaffinitet for parotid vev enn oksybutynin. Fribaseformen av oksybutynin er farmakologisk ekvivalent med oksybutyninhydroklorid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Intravesikal oksybutynin absorberes raskt gjennom blæreveggen til den systemiske sirkulasjonen. Målinger av plasmakonsentrasjoner av oksybutynin etter intravesikal administrering viste stor interindividuell variabilitet, men det var en betydelig absorpsjon av legemidlet også etter intravesikal administrering med maksimale plasmakonsentrasjoner oppnådd etter ca. én time.

Farmakokinetikken til intravesikal oksybutyninhydroklorid er undersøkt hos friske forsøkspersoner. Systemisk eksponering (AUC) for rasemisk oksybutynin var betydelig større etter instillasjon (294 %) sammenliknet med peroral administrering. Systemisk eksponering for metabolitten N-desetyloksybutynin var derimot betydelig lavere etter instillasjon (21 % av eksponering etter peroral administrering). Forholdet metabolitt-til-opprinnelse var derfor 14 ganger lavere ved intravesikal administrering. Disse observasjonene indikerer tydelig at administrasjonsmåten i stor grad påvirker absorpsjonen og spesielt førstepassasje-metabolismen av oksybutynin.

Førstepassasje-effekten reduseres selvsagt betydelig ved intravesikal administrering. Med tanke på den rapporterte biotilgjengeligheten til oksybutynin på ca. 6 % etter peroral administrering, kan det anslås en absolutt biotilgjengelighet på ca. 20 % for den opprinnelige forbindelsen etter intravesikal instillasjon.

Distribusjon

Oksybutynin distribueres i stor grad til kroppsvev etter systemisk absorpsjon. Distribusjonsvolumet er estimert til 193 liter etter intravenøs administrering av 5 mg oksybutyninhydroklorid. Ca. 85 % av oksybutynin er i blodet bundet til serumalbumin.

Metabolisme

Peroralt administrert oksybutynin metaboliseres primært av cytokrom P450-systemet, spesielt CYP3A4, som hovedsakelig finnes i lever og tarmvegger. Metabolittene omfatter spesielt den farmakologisk aktive N-desetyloksybutynin og den farmakologisk inaktive fenylsykloheksylglykolsyre. Ved intravesikal administrering av oksybutynin omgås førstepassasjemetabolismen i mage/tarm-kanalen og leveren, noe som tydelig reduserer dannelsen av metabolitten N-desetyl, hvilket kan øke tolerabiliteten for virkestoffet. N-desetyloksybutynin anses å forårsake mange av de antikolinerge bivirkningene. C_{max} for oksybutynin blir lavere og AUC reduseres ved intravesikal administrering sammenliknet med peroral administrering, hvilket også anses å bidra til den lavere graden av antikolinerge bivirkninger.

Effekten av alder, vekt, opprinnelse og tobakksbruk på farmakokinetikken til oksybutynin er ikke kjent.

Eliminasjon

Halveringstiden for oksybutynin er ca. 2 timer uavhengig av om virkestoffet administreres peroralt eller intravenøst. Halveringstiden ved intravesikal administrering er lenger.

Oksybutynin metaboliseres i stor grad av leveren (se ovenfor), og mindre enn 0,1 % av den administrerte dosen utskilles uforandret i urinen. Mindre enn 0,1 % av den administrerte dosen utskilles som metabolitten N-desetyloksybutynin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av akutt toksikologi, gjentatt dosetoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og lokal toksisitet. Ved en subkutan administrert oksybutyninkonsentrasjon på 0,4 mg/kg/dag øker forekomsten av organanomalier signifikant, men observeres bare ved tegn på toksisitet hos moren. Ettersom tilstrekkelig kunnskap om forbindelsen mellom toksisitet hos moren og effekter på fosterutviklingen mangler, kan relevansen for sikkerheten for mennesker ikke fastsettes. I en subkutan fertilitetsstudie på rotter ble det rapportert ingen effekter hos hannene, mens det ble observert nedsatt fertilitet hos hunnene. En NOAEL (no observed adverse effect level) på 5 mg/kg ble identifisert.

Evaluerings av miljørisiko (environmental risk assessment, ERA)

Virkestoffet oksybutynin er bestandig i miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Åpnet hetteglass: Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og oppbevaringsbetingelsene før administrering brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter åpning av hetteglasset, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med bromobutylpropp og hette i aluminium: 10 x 20 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Til instillasjon i urinblæren via kateter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Unimedic Pharma AB
Box 6216
102 34 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13673

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2021

Dato for siste fornyelse: 21.12.2022

10. OPPDATERINGSDATO

11.07.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
www.legemiddelverket.no