

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oxybutynin Unimedic 0,5 mg/ml intravesikal lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 0,5 mg oxibutyninhydroklorid motsvarande 0,454 mg oxibutynin.

Hjälpämne med känd effekt: lösningen innehåller 3,5 mg (0,15 mmol) natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Intravesikal lösning.

Klar färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av frekventa urinträngningar och trängningsinkontinens på grund av överaktiv blåsa orsakad av neurogen blåsrubbning (t ex vid ryggmärgsbråck eller spinalskada) då de antikolinerga biverkningarna vid oralt administrerat oxibutynin inte tolereras. Den intravesikala lösningen ska enbart användas då ren intermittent kateterisering (RIK) redan etablerats.

Oxybutynin Unimedic är avsett för vuxna och barn över 5 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel administreras av sjukvårdspersonal, men kan i hemmiljö administreras av patienten själv eller av anhörig/vårdgivare. Det är ett krav att patient och anhörig/vårdgivare före första administreringen får adekvat utbildning av behörig sjukvårdspersonal t ex urolog eller uroterapeut.

Dosering

Vuxna:

Dosen bestäms individuellt, med en startdos på 5 mg (10 ml) intravesikalt morgon och kväll. Dosen kan justeras efter en veckas behandling. Lägsta effektiva dos ska väljas. Den dagliga dosen kan ökas till mellan 5 mg (10ml) x 3 och 10 mg (20 ml) x 2 för att uppnå bättre klinisk effekt, förutsatt att biverkningarna tolereras.

Pediatrisk population

Barn över 5 år:

Dosen bestäms individuellt, med en startdos på 0,1 mg/kg intravesikalt morgon och kväll. Dosen kan justeras efter en veckas behandling. Lägsta effektiva dos ska väljas. Den dagliga dosen kan ökas upp till 0,15 mg/kg två gånger dagligen för att uppnå bättre klinisk effekt förutsatt att biverkningarna tolereras. Mer än 5 mg ska inte ges per doseringstillfälle.

Effekt och säkerhet har inte studerats hos barn under 5 år.

Särskilda populationer

Det finns inga data på intravesikal användning hos äldre eller patienter med nedsatt lever- och njurfunktion. En lägre startdos än vad som rekommenderas ovan ska övervägas för att reducera risken för biverkningar. Noggrann övervakning för förekomst av biverkningar bör ske hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Administreringssätt

För vesikal användning. För att säkerställa att hela dosen når blåsan bestäms kateterns volym före kateterisering genom att katetern fylls med koksaltlösning via en spruta. Notera den volym koksaltlösning som behövs tills vätskan lämnar kateterspetsen. Denna volym koksaltlösning adderas till den volym oxibutyninlösning som ordinerats. Efter tömning av urinblåsan genom ren intermittent kateterisering (RIK), sprutas lösningen med oxibutynin och därefter koksaltlösningen in i urinblåsan via katetern medan den ännu sitter på plats. Därefter avlägsnas katetern. Tömning av urinblåsan bör ske var 4:e timma, vilket sker genom RIK.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Myastenia gravis
- Trångvinkelglaukom eller grund bakre ögonkammare.
- Gastrointestinal obstruktion, paralytisk ileus eller intestinal atoni.
- Patienter med ileostomi, kolostomi, toxisk megakolon, svår ulcerös kolit.
- Patienter med urinvägsobstruktion där urinretention kan inträffa.
- Tåta trängningar även på natten orsakade av hjärt- eller njursjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Oxibutynin ska användas med försiktighet till äldre patienter och barn, vilka kan vara känsligare för läkemedlets effekter.

Läkemedlet ska användas med försiktighet till patienter med autonom neuropati (t ex Parkinsons sjukdom), och vid lever- eller njursjukdomar.

Antikolinerga läkemedel kan minska den gastrointestinala motiliteten och bör användas med försiktighet till patienter med obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen på grund av risken för ventrikel retention och vid tillstånd såsom ulcerativ kolit and intestinal atoni. Antikolinerga läkemedel bör användas med försiktighet till patienter med hiatusbråck/gastroesofagal reflux och/eller till patienter som samtidigt tar läkemedel (t ex bisfosfonater) som kan orsaka eller förvärra esofagit.

Användning av oxibutynin kan förvärra symtom på hypertyroidism, hjärtinsufficiens, hjärtarytmier, kranskärslsjukdom, takykardi, hypertension och prostatahypertrofi.

Oxibutynin orsakar nedsatt svettning, vilket kan leda till överhettning om patienten vistas i miljöer med hög temperatur.

Eftersom oxibutynin kan orsaka trångvinkelglaukom bör patienten informeras om att omedelbart kontakta läkare om synskärpan plötsligt försvinner. Synskärpa och intraokulärt tryck bör följas upp under behandlingen.

Det är viktigt med god tandvård då behandling med oxibutynin ökar risken för karies på grund av muntorrhet.

Antikolinerga läkemedel som oxibutynin kan minska den kognitiva förmågan och ge CNS effekter såsom agitation och sömnstörningar. Allvarliga atropinsymtom kan inträffa, speciellt hos barn, vilket kan kräva dosjustering eller avbruten behandling.

Risken för de antikolinerga biverkningarna är betydligt lägre med intravesikal administrering jämfört med orala beredningar. Detta beror sannolikt på en långsammare absorption med senare maximal serumkoncentration och en lägre grad av metabolism till den aktiva metaboliten N-desetyloxibutynin som är den huvudsakliga orsaken till dessa biverkningar.

Under långtidsbehandling med intravesikalt oxibutynin har en ökad frekvens av asymtomatisk bakteriuri och nedre urinvägsinfektioner observerats. Vid urinvägsinfektion under oxibutyninbehandling ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Pediatrisk population

Hos barn som långtidsbehandlats med oxibutynin intravesikalt har en ökad frekvens av asymtomatisk bakteriuri och nedre urinvägsinfektioner iakttagits. Vid urinvägsinfektion under oxibutyninbehandling ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner:

Den antikolinerga effekten hos oxibutynin ökar vid samtidig användning av andra antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet såsom amantadin eller andra antikolinerga antiparkinsonläkemedel (t ex biperiden, levodopa), antihistaminer, antipsykotiska läkemedel (t ex fentiaziner, butyrofenoner, klopazin), kinin, tricykliska antidepressiva, atropin och liknande sammansättningar som spasmolytika med atropin, dipyridamol.

Alkohol kan öka dåsigheten av antikolinerga läkemedel såsom oxibutynin (se avsnitt 4.7).

Oxibutynin kan verka antagonistiskt vid prokinetisk behandling.

Oxibutynin kan potentiellt förändra absorptionen av vissa samtidigt administrerade läkemedel på grund av den antikolinerga effekten på gastrointestinal motilitet.

Sublinguala nitrater kan smälta sämre under tungan på grund av muntorrhet, vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt hos nitraterna. Patienter ska instrueras att fukta munnen innan de tar en tablett.

Samtidig användning av kolinesterashämmare och oxibutynin kan ge en minskad kolinesterashämmande effekt.

Farmakokinetiska interaktioner:

Oxibutynin metaboliseras via cytokrom P450 isoenzymet CYP 3A4.

Samtidig administrering av CYP3A4 hämmare (t ex itakonazol, erytromycin, grapefruktjuice) kan hämma metabolismen av oxibutynin och resultera i en ökad systemexponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. I djurförsök har oxibutynin visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Tills ytterligare erfarenheter föreligger rekommenderas därför ej Oxibutynin Unimedica under graviditet.

Amning: Små mängder oxibutynin passerar över i modersmjölken och risk för påverkan av barnet kan föreligga även i terapeutiska doser. Oxibutynin Unimedica rekommenderas därför ej under amning.

Fertilitet:

Det finns inga data om effekt på fertilitet hos människa. Djurstudier har visat försämrad fertilitet hos honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandling med oxibutynin kan orsaka yrsel, dåsighet och dimsyn, vilket påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De systemiska biverkningarna är mindre uttalade vid intravesikal än vid oral administrering. Exakt frekvens av biverkningar vid intravesikal administrering är okänd.

Dosberoende antikolinerga biverkningar kan förekomma vid oxibutyninbehandling. Följande biverkningar kan förekomma med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Organsystemklass	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion
Psykiska störningar	Oro, förvirring, rastlöshet, desorientering, agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, sömnighet, dåsighet
Ögon	Torra ögon, dimsyn, trångvinkelglaukom, ljusöverkänslighet
Hjärtat	Takykardi
Blodkärll	Ansiktsrodnad
Magtarmkanalen	Muntorrhet, förstoppning, obehagskänsla i magen, diarré
Hud och subkutan vävnad	Torr hud
Njurar och urinvägar	Urinretention
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Värmeslag

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheterna från överdosering med oxibutynin är begränsade, men har associerats med antikolinerga effekter.

Symtom:

Oro, agitation, förvirring, hallucinationer, CNS-depression, CNS-exitation.

Takykardi, VES (ventrikulära extraslag). Gastrointestinala besvär inklusive kräkningar. Kramper, mydriasis, urinretention, feber, uttorkning.

Behandling: Töm urinblåsan. Vid oro, agitation och kramper ges diazepam. Vid centrala antikolinerga symtom och ingen annan hjärtpåverkan än takykardi, eventuellt fysostigmin. Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot inkontinens och för kontroll av miktionsfrekvens.
ATC-kod: G04B D04

Verkningsmekanism: Oxibutynin är ett antimuskarint antikolinergikum, dvs en kompetitiv antagonist till acetylkinolin vid muskarinreceptorer. Intravesikal administrering ger även en direkt spasmolytisk effekt på glatt muskulatur i urinblåsan (calciumantagonistisk och lokalanestetisk effekt).

Farmakodynamiska effekter:

I terapeutiska doser minskar oxibutynin kontraktionskraften i urinblåsans detrusormuskel varigenom urinblåsans fyllnadsvolym ökar och tiden mellan miktionerna förlängs. Därmed minskar frekvensen av urinträngningar och såväl inkontinensperioder som frivilliga urineringsar.

Intravesikalt tillfört oxibutynin har mindre uttalade centrala effekter och även mindre effekt på hjärt-kärlsystemet jämfört med peroral exponering.

Oxibutynin är en racemisk (50:50) blandning av R- och S-isomerer. Den antimuskarina aktiviteten förekommer huvudsakligen hos R-isomeren, vilken visar större selektivitet för muskarinreceptorer av subtyperna M₁ och M₃ (dominerar i hjärnbarken och öronspottkörteln respektive i urinblåsans detrusormuskel och tunntarmen) jämfört med M₂-subtypen (dominerar i hjärtvävnaden). Den aktiva metaboliten, N-desetyloxibutynin, har en farmakologisk aktivitet i detrusormuskeln hos människa liknande den som visats för oxibutynin i *in vitro*-studier, men har större bindningsaffinitet för parotid vävnad än oxibutynin. Den fria basformen av oxibutynin är farmakologiskt ekvivalent med oxibutyninhydroklorid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Intravesikalt oxibutynin absorberas väl till systemkretsloppet genom blåsväggen. Mätningar av plasmakoncentrationer av oxibutynin, efter intravesikal administrering, uppvisade stora variationer mellan individer, men det förelåg en betydande absorption av läkemedlet även efter intravesikal applikation, där maximala plasmakoncentrationer uppnåddes efter cirka en timme.

Farmakokinetiken för intravesikalt administrerad oxibutyninhydroklorid har undersökts hos friska frivilliga. Systemisk exponering (AUC) för racemiskt oxibutynin var signifikant större efter instillation (294 %) jämfört med peroral administrering. Systemisk exponering för metaboliten Ndesetyloxibutynin var signifikant lägre efter instillation (21 % av exponeringen efter peroral administrering). Förhållandet mellan metabolit och modersubstans var därför 14 gånger lägre vid intravesikal applikation. Dessa iakttagelser visar tydligt att administreringssättet har en stark inverkan på absorptionen och, i synnerhet, på första passage-metabolismen av oxibutynin.

Givetvis är första passage-effekten signifikant reducerad vid intravesikal applikation. Med tanke på den rapporterade biotillgängligheten av oxibutynin på cirka 6 % efter peroral administrering kan en absolut biotillgänglighet på cirka 20 % uppskattas för modersubstansen efter intravesikal instillation.

Distribution

Oxibutynin distribueras i hög grad till kroppsvävnaderna efter systemisk absorption. Distributionsvolymen uppskattades till 193 liter efter intravenös administrering av 5 mg oxibutyninhydroklorid. Ca 85% av oxibutynin är i blodet bundet till serumalbumin.

Metabolism:

Oralt administrerad oxibutynin metaboliseras primärt av cytokrom P450-systemet, främst isoenzymet CYP3A4, som huvudsakligen återfinns i lever och tarmväggar. Metaboliterna är främst den farmakologiskt aktiva N-desetyloxibutynin och den farmakologiskt inaktiva fenylcyklohexylglykolsyra. Vid intravesikal administrering av oxibutynin kringgås första passage-metabolismen i magtarmkanalen och levern, och en väsentligt lägre halt av metaboliten N-desetyloxibutynin ses, vilket kan öka tolerabiliteten för substansen. N-desetyloxibutynin anses orsaka många av de antikolinerga biverkningarna. C_{max} för oxibutynin är lägre och AUC blir flackare vid intravesikal jämfört med oral administrering, vilket också anses bidra till den lägre graden av antikolinerga biverkningar.

Det är okänt om ålder, vikt, ras och tobaksanvändning påverkar oxibutynins farmakokinetik.

Elimination:

Halveringstiden för oxibutynin är ca 2 timmar oavsett om substansen administreras oralt eller intravenöst. Halveringstiden vid intravesikal administrering är längre. Oxibutynin metaboliseras i stor utsträckning av levern (se ovan) och mindre än 0,1% av administrerad dos utsöndras oförändrad i urin. Mindre än 0,1% av den administrerade dosen utsöndras dessutom som metaboliten N-desetyloxybutynin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende akut toxicitet, upprepad dostoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet samt lokal toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Vid en subkutan administrerad oxibutyninkoncentration på 0,4 mg/kg/dag, ökar förekomsten av organanomalier signifikant, men observeras bara vid tecken på toxicitet hos modern. Eftersom tillräcklig kunskap om sambandet mellan toxicitet hos modern och effekter på fosterutvecklingen saknas, kan relevansen för säkerheten för människa inte fastställas. I en subkutan fertilitetsstudie på råttor, rapporterades inga effekter hos hanarna, medan en nedsatt fertilitet observerades hos honorna. NOAEL-nivån, då inga biverkningar observerades, var 5 mg/kg.

Miljöriskbedömning

Den aktiva substansen oxibutynin är beständig i miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Öppnad förpackning: Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas försluten med en bromobutylpropp och en aluminiumförsegling: 10x20 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För instillation i urinblåsan via kateter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Unimedic Pharma AB
Box 6216
102 34 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55089

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-12-21

Förnyat godkännande: 2022-12-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-13

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se