

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velarmediq 1 mg/ml, intravesikal lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 1 mg oxibutyninhydroklorid.

En graderad, förfylld, bruksfärdig spruta med 10 ml lösning innehåller 10 mg oxibutyninhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium 3,5 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intravesikal lösning.

Klar, färglös lösning med pH mellan 3,8 och 4,5 och osmolalitet på 280–300 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Velarmediq är indicerat för hämning av neurogen överaktivitet i detrusormuskeln hos barn från 6 års ålder och hos vuxna, som kan tömma blåsan genom ren intermittent kateterisering och som inte hanteras adekvat med perorala antikolinergika (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den inledande dosjusteringen ska utföras av neurourolog under strikt urodynamisk kontroll.

Det finns inga fasta riktlinjer för dosregimen eftersom det kan finnas stora skillnader mellan olika personer vad gäller blåstryck och de doser som krävs för att förbättra den neurogena överaktiviteten i detrusormuskeln. Doseringsregimen (dosering och tidpunkter) måste därför bestämmas individuellt i enlighet med patientens behov.

Individuell dosering ska tillämpas för att få tillräcklig kontroll över de urodynamiska parametrarna (maximalt detrusortryck < 40 cm H₂O) i syfte att uppnå fullständig inhibition av den neurogena överaktiviteten i detrusormuskeln.

Under pågående intravesikal oxibutyninbehandling ska de urodynamiska parametrarna kontrolleras med jämna mellanrum enligt anvisningar från behandlande urolog.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för oxibutyninhydroklorid för barn i åldern 0 till 5 år har ännu inte fastställts.

Dosrekommendationer för följande åldersgrupper

Dosrekommendationerna har beräknats i enlighet med kroppsviktspercentilerna för olika åldersgrupper (tabell 1).

Tabell 1: Dosrekommendationer för följande åldersgrupper

Åldersgrupp	Ålder [år]	Rekommenderad daglig startdos [mg]	Rekommenderad sammanlagd daglig dos [mg]
Barn	6–12	2	2–30
Ungdomar	12–18	10	10–40
Vuxna	19–65	10	10–40
Äldre	från 65	10	10–30

Om högre doser än startdosen anses nödvändiga bör dosen höjas stegvis till dess att den neurogena överaktiviteten i detrusormuskeln är under tillräcklig kontroll för att möjliggöra noggrann övervakning av både effekt och säkerhet. Den dagliga underhållsdos som behövs kan delas upp i flera olika applikationer (tabeller 2 och 3). Vid sex rena intermittenta kateteriseringar (RIK) per dag rekommenderas följande doseringsschema:

Tabell 2: Rekommenderat doseringsschema för startdoser på 2 mg (barn i åldrarna 6–12 år)

Daglig dos [mg]	Administrerad dos per applikation [mg]					
	RIK 1	RIK 2	RIK 3	RIK 4	RIK 5	RIK 6
2	2	–	–	–	–	–
5	5	–	–	–	–	–
10	5	–	5	–	–	–
15	5	–	5	–	5	–
20	10	–	10	–	–	–
30	10	–	10	–	10	–

Tabell 3: Rekommenderat doseringsschema för startdoser på 10 mg (ungdomar från 12 års ålder, vuxna och äldre)

Daglig dos [mg]	Administrerad dos per applikation [mg]					
	RIK 1	RIK 2	RIK 3	RIK 4	RIK 5	RIK 6
10	5	-	5	-	-	–
20	10	-	10	-	-	–
30	10	-	10	-	10	–
40	10	10	10	-	10	-

Äldre (från 65 år)

Liksom med övriga antikolinerga läkemedel bör försiktighet iaktas med bräckliga och äldre patienter, särskilt om doser över 30 mg per dag bedöms som nödvändiga (se avsnitt 4.4).

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Velarmediq ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Användningen av Velarmediq hos dessa patienter bör övervakas noggrant och dosreduktioner kan krävas.

Administreringssätt

Intravesikal användning.

För att garantera en säker och effektiv behandling måste patienterna vara förtrogna med rutinen för ren intermittent kateterisering (RIK). Patient och/eller anhörigvårdare ska utbildas i RIK och i administreringsrutinen av specialutbildad hälso- och sjukvårdspersonal.

Så snart miljöförhållandena är aseptiska förs en steril uretrakateter för engångsbruk in i blåsan. Blåsan måste tömmas fullständigt före instillation.

Den graderade, förfyllda sprutan tas ut ur påsen och sprutproppen avlägsnas från sprutan.

En stegad, avsmalnande, gängad luer-lock-adapter skruvas på sprutans spets. Sprutan ansluts till katetern med hjälp av den stegade, avsmalnande, gängade luer-lock-adaptern. Den mängd oxibutyninlösning som behövs instilleras i blåsan genom ett jämt tryck på sprutans kolv.

Om applikation av mindre än 10 ml (innehållet i en spruta) behövs, ska den lösning som inte används lämnas i sprutan och tas till apotek för kassation.

Katetern avlägsnas efter instillationen.

Den instillerade lösningen lämnas i blåsan till nästa kateterisering.

Allt oanvänt läkemedel, uretrakatetern och den stegade, avsmalnande, gängade luer-lock-adaptern måste kasseras.

Behandlingstidens längd är beroende av symtomen, den underliggande sjukdomen och/eller behandlingens mål och bestäms av den behandlande läkaren.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Allvarliga gastrointestinala tillstånd (t.ex. allvarlig ulcerös kolit eller toxisk megakolon)
- Myasthenia gravis
- Trångvinkelglaukom och hos patienter med risk för dessa tillstånd
- Samtidig syrgasbehandling

4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten har urinvägsinfektion, ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Velarmediq ska ges med försiktighet till äldre patienter, som kan vara känsligare för effekterna av centralt verkande antikolinergika.

Psykiska och antikolinerga CNS-händelser såsom sömnstörningar (t.ex. insomni) och kognitiva störningar har förknippats med användning av oxibutynin, särskilt hos äldre patienter. Försiktighet bör iaktas när oxibutynin administreras samtidigt med andra antikolinergika (se även avsnitt 4.5). Om en patient upplever sådana händelser ska utsättning av läkemedlet övervägas.

Sublinguala nitrater kanske inte löses upp på rätt sätt under tungan på grund av muntorrhet, vilket minskar den terapeutiska effekten.

Användning/administrering av andra oxibutyninprodukter kan motivera följande försiktighetsåtgärder:

Magtarmkanalen

Antikolinergika kan minska den gastrointestinala motiliteten och bör användas med försiktighet till patienter med obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen på grund av risken för ventrikelretention. De bör även användas med försiktighet till patienter med hiatusbråck/gastroesofageal reflux.

Antikolinergika bör användas med försiktighet till patienter med autonom neuropati eller kognitiv störning.

Patienten bör informeras om att det föreligger risk för prostration (feber och värmeslag på grund av minskad svettproduktion) om antikolinergika som oxibutynin används i miljöer där temperaturen är hög.

Oxibutynin kan förvärra symtomen vid hypertyreoidism, kranskärslssjukdom, kronisk hjärtsvikt, hjärtarytmier, takykardi, hypertoni och prostatahypertrofi.

Oxibutynin kan ge upphov till hämmad salivutsöndring, vilket kan leda till karies, tandlossning och svampinfektion i munnen.

Pediatrisk population

Velarmediq bör användas med försiktighet hos barn eftersom de kan vara känsligare för läkemedlets effekter, särskilt vad gäller CNS-biverkningar och psykiska biverkningar.

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml, motsvarande 0,18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antikolinerga substanser kan förändra absorptionen av vissa andra läkemedel vid samtidig användning, på grund av antikolinerga effekter på den gastrointestinala motiliteten.

Antikolinergika bör användas med försiktighet till patienter som för närvarande tar läkemedel (t.ex. bisfosfonater) som kan ge upphov till eller förvärra esofagit.

Oxibutynin metaboliseras av cytokrom P450 isoenzym CYP3A4. Genom intravesikal applikation av oxibutynin kan denna första passage-metabolism huvudsakligen kringgå. Interaktioner med läkemedel som inhiberar cytokrom P450 isoenzym CYP3A4 kan emellertid inte uteslutas. Detta bör beaktas när azolantimykotika (t.ex. ketokonazol) eller makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) används samtidigt som oxibutynin.

Den antikolinerga aktiviteten hos oxibutynin ökar vid samtidig användning av andra antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet, exempelvis amantadin och andra antikolinergika mot Parkinsons sjukdom (t.ex. biperiden, levodopa), antihistaminer, antipsykotiska läkemedel (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, klopazin), kinidin, tricykliska antidepressiva läkemedel, atropin och liknande sammansättningar som spasmolytika med atropin, dipyridamol.

Oxibutynin kan motverka behandling med motilitetsstimulerande medel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas uppgifter om intravesikal användning av oxibutynin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter av begränsad omfattning (se avsnitt 5.3). Velarmediq bör inte användas under graviditeten såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling.

Amning

Tillgänglig information visar att oxibutynin utsöndras i mjölk hos råtta, men det är inte känt om oxibutynin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Användning av oxibutynin rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga för effekten av oxibutynin på manlig och kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom Velarmediq kan ge somnolens eller ackommodationsstörningar bör patienterna rådas att iaktta försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienterna bör informeras om att alkohol kan öka dåsigheten som orsakas av antikolinerga substanser som oxibutynin.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som iakttagits i samband med oxibutyninhydroklorid, till exempel muntorrhet, somnolens och förstoppning, återspeglar främst de typiskt antikolinerga egenskaperna hos den aktiva substansen.

Tabell 4 innehåller biverkningar från kliniska provningar med intravesikal användning av oxibutyninhydroklorid. Biverkningarna är klassificerade enligt organsystemklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar i kliniska provningar med intravesikal användning av oxibutyninhydroklorid

Klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	urinvägsinfektion, asymtomatisk bakteriuri	ingen känd
Endokrina systemet	hyperprolaktinemi, prolaktinökning (enstaka förekomst)	ingen känd
Psykiska störningar	håglöshet, hallucinationer, kognitiva störningar, hyperaktivitet, insomni, agorafobi, desorientering	ingen känd
Centrala och perifera nervsystemet	uppmärksamhetsstörning, svindel, huvudvärk, somnolens, trötthet, förändrat smaksinne, sänkt medvetandenivå, medvetandeförlust, antikolinergt syndrom, krampanfall	ingen känd
Öron och balansorgan	yrsel	ingen känd
Ögon	torra ögon, onormal känsla i öga, ackommodationsstörning	ingen känd
Hjärtat	supraventrikulär takykardi	ingen känd
Blodkärl	hypotoni, rodnad i ansiktet	ingen känd
Magtarmkanalen	förstoppning, muntorrhet, obehag i buken, buksmärtor i nedre regionen, buksmärtor i övre regionen, illamående, dyspepsi, diarré	ingen känd

Hud och subkutan vävnad	hypohidros, hudutslag, nattliga svettningar	ingen känd
Njurar och urinvägar	trängande behov att kasta vatten, proteinuri, hematuri, miktionsstörning	ingen känd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	smärta vid instillationsstället, törst, obehag i bröstet, frusenhet	ingen känd

En patient upplevde minskad syremättnad i samband med syrgasbehandling i hemmet (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Barn kan vara mer känsliga för läkemedlets effekter, särskilt CNS- och psykiska biverkningar.

Biverkningar som är kända för att förknippas med antikolinerg behandling, men som inte observerats i samband med intravesikal användning av oxibutynin inom kliniska studier, är kräkning, anorexi, minskad aptit, dysfagi, gastroesofageal refluxsjukdom, pseudoobstruktion hos riskpatienter (äldre eller patienter med förstoppning som behandlas med andra läkemedel som minskar den intestinala motiliteten), konfusion, agitation, ångest, mardrömmar, paranoia, symtom på depression, beroende av oxibutynin (hos patienter med anamnes på drog- eller läkemedelsmissbruk), arytmi, värmeslag, trångvinkelglaukom, okulär hypertoni, torr hud, angioödem, urtikaria, fotosensitivitet och överkänslighet.

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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats i samband med intravesikal användning av oxibutynin.

Symtom

Symtomen på överdosering av oxibutynin visar sig genom en ökning av de vanliga biverkningarna i form av CNS-rubbningar (från rastlöshet och oro till psykotiskt beteende), cirkulationsförändringar (rodnad, blodtryckssänkning, cirkulationssvikt etc.), andningsinsufficiens, pares och koma.

Behandling

Blåsan bör omedelbart tömmas via katetern.

Vid överdosering bör patienterna övervakas noggrant och ges symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel – medel mot inkontinens och för kontroll av miktionsfrekvens, ATC-kod: G04BD04

Verkningsmekanism

Oxibutynin verkar som en kompetitiv antagonist till acetylkinolin vid postganglionära muskarinreceptorer, vilket har en avslappnande effekt på glatt muskulatur i urinblåsan.

Oxibutyninhydroklorid är ett antikolinergikum som också utövar en direkt spasmolytisk effekt på glatt muskulatur. Det inhiberar blåsans kontraktion och lindrar spasmer som inducerats av diverse stimuli, ökar blåsans volym, minskar kontraktionernas frekvens och fördröjer trängningen till tömning vid neurogen blåsa. Avslappningen av glatt muskulatur beror på den papaverinliknande effekten hos antagonismen av utskotten distalt om den neuromuskulära förbindelsen, utöver en antikolinerg blockerande verkan på receptorer av muskarin typ. Oxibutyninhydroklorid har dessutom lokalbedövande verkan.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska egenskaperna hos oxibutynin studerades efter intravesikal applikation hos barn med neurogen överaktivitet i detrusormuskeln. Effekterna på inkontinens och urodynamiska variabler var uttalade, med förbättring i flertalet av fallen. Antalet hyperaktiva kontraktioner minskade signifikant. En ökning av den genomsnittliga cystometriska blåskapaciteten samt av den genomsnittliga cystometriska blåskapaciteten i förhållande till den förväntade påvisades, medan trycket vid full blåsa minskade.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av intravesikal oxibutyninbehandling vid neurogen blåsdysfunktion har undersökts i kliniska studier vid både kort- och långsiktig användning.

I nästan alla studier visade sig intravesikal behandling med oxibutynin ha effekt hos patienter med neurogen överaktivitet i detrusormuskeln och tolereras väl. Neurogen detrusoröveraktivitet var huvudsakligen resultatet av en ryggmärgsskada (inklusive paraplegi och tetraplegi) eller meningomyelocel, trots att även ett begränsat antal patienter med multipel skleros och Parkinsons sjukdom, neoplasmi och stroke ingick i studierna.

Effekten och säkerheten av intravesikal (3 x 10 mg dagligen) och oral (3 x 5 mg dagligen) administrering av oxibutynin studerades i en randomiserad, kontrollerad prövning hos 35 vuxna patienter med neurogen överaktivitet i detrusormuskeln. Efter 4 veckors behandling var ökningen av maximal blåskapacitet (det primära effektmåttet) $116,6 \pm 27,5$ ml vid intravesikal applikation ($p = 0,0002$) respektive $18,1 \pm 27,5$ ml vid oral applikation ($p = 0,51$). Skillnaden var statistiskt signifikant ($p = 0,0086$). Vid båda behandlingarna observerades statistiskt signifikanta skillnader jämfört med baslinjen också för andra parametrar, såsom maximalt detrusortryck och detrusormuskelns eftergivlighet. Under längre tids behandling med intravesikal oxibutynin (medianduration 338 dygn, $n = 15$) bevarades maximal blåskapacitet på den nivå som observerades under den föregående kontrollerade behandlingsperioden (Schröder m.fl., 2016).

I en prospektiv klinisk prövning med 15 barn, ökade den cystometriska blåskapaciteten från 114,2 ml vid baslinjen till 127,4 ml ($p > 0,05$) respektive 161,1 ml ($p = 0,0091$) efter 1,5 timmars respektive 4 månaders intravesikal behandling (Buyse m.fl., 1995). Blåsans genomsnittliga eftergivlighet ökade signifikant från 2,5 ml/cm H₂O vid baslinjen till 11,495 ml/cm H₂O ($p = 0,0114$) efter 4 månaders behandling. I en ytterligare prospektiv prövning med 13 barn, uppvisade 12 en markant förbättrad kontinens efter intravesikal behandling (Åmark m.fl., 1998). I en retrospektiv långtidsutvärdering med 13 barn, minskade det genomsnittliga trycket vid full blåsa från $52,5 \pm 24$ till $24,5 \pm 14,4$ cm H₂O (Humblet m.fl., 2014).

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 N-desetyloxibutynin 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.

Metabolism

Oralt administrerad oxibutynin metaboliseras främst av cytokrom P450-enzymsystemen, i synnerhet CYP3A4, som huvudsakligen finns i lever och tarmvägg. Metaboliterna omfattar fenylcyklohexylglykolsyra, som är farmakologiskt inaktiv, och N-desetyloxibutynin (DEOB), som är farmakologiskt aktiv.

Vid intravesikal administrering av oxibutynin kringgås huvudsakligen första passage-metabolismen i magtarmkanalen och levern, varvid bildningen av N-desetylm metaboliten minskar.

N-desetylm metaboliten förefaller ge kraftigare antikolinerga biverkningar, i synnerhet på spottkörtlarna, än modersubstansen.

Eliminering

Oxibutynin utsöndras snabbt från kroppen efter peroral och intravesikal administrering. Från farmakokinetiska studier har slutsatsen dragits att intravesikalt oxibutynin uppvisar en utdragen eliminering jämfört med peroral administrering, med rapporterade halveringstider för eliminering på 2,56 h respektive 1,48 h. Koncentrationer både av oxibutynin och dess huvudsakliga metabolit N-desetyloxibutynin var ännu påvisbara i serum 24 h efter intravesikal administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier avseende akut toxicitet, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogen potential och lokal toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Vid doser som var toxiska för modern kan peroralt administrerat oxibutynin orsaka missbildade foster hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra, utspädd
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

3 år.

De förfyllda sprutorna är endosbehållare. Allt oanvänt läkemedel måste kasseras omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i en steril förfylld spruta (av cyklo-olefin-sampolymer) med en kolvpropp (syntetiskt brombutylgummi) och en sprutpropp (syntetiskt brombutylgummi).

Tråg med 12, 96 och 96 (sjukhusförpackning) förfyllda sprutor, inklusive 12 respektive 96 sterila adapterar som hjälpmedel vid applicering.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 38
58638 Iserlohn
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60871

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-02-18

Datum för förnyat godkännande: 2026-09-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-08