

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxybutynin Unimedic 0,5 mg/ml liuos virtsarakkoon

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 0,5 mg oksibutyyniinihydrokloridia vastaten 0,454 mg oksibutyyniinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Liuos sisältää 3,5 mg (0,15 mmol) natriumia per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liuos virtsarakkoon.

Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Virtsarakon neurogeenisestä toimintahäiriöstä (esim. myelomeningoseeleastä tai selkärankavammasta) johtuvan yliaktiivisen rakon aiheuttaman tihentyneen tai pakottavan virtsaamistarpeen tai pakkoinkontinenssin hoito tilanteissa, joissa suun kautta otettava oksibutyyniini aiheuttaa sietämättömiä antikolinergisiä haittavaikutuksia. Virtsarakkoon annettavaa liuosta tulisi käyttää vain, kun puhdas toistokatetrointi (CIC) on jo käytössä.

Oxybutynin Unimedic on tarkoitettu aikuisille ja yli 5 vuoden ikäisille lapsille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Terveydenhuollon ammattilaiset antavat lääkevalmisteen potilaalle, mutta potilas tai hänen sukulaisensa/hoitajansa voivat myös antaa lääkkeen kotona. Potilaan ja hänen sukulaisensa/hoitajansa on saatava pätevältä terveydenhuollon ammattilaiselta (esim. urologilta tai uroterapeutilta) riittävä koulutus ennen ensimmäistä antokertaa.

#### Annostus

Aikuiset:

Annostus on yksilöllinen. Hoito aloitetaan annoksella 5 mg (10 ml) virtsarakkoon aamulla ja illalla. Annosta voidaan säätää yhden hoitoviikon kuluttua. Potilaalle valitaan pienin tehokas annos. Jos haittavaikutukset ovat siedettäviä, vuorokausiannos voidaan suurentaa tasolle 5 mg (10 ml) x 3 – 10 mg (20 ml) x 2 riittävän vaikutuksen saavuttamiseksi.

#### *Pediatriset potilaat*

Yli 5-vuotiaat lapset:

Annostus on yksilöllinen. Hoito aloitetaan annoksella 0,1 mg/kg virtsarakkoon aamulla ja illalla. Annosta voidaan säätää yhden hoitoviikon kuluttua. Potilaalle valitaan pienin tehokas annos. Jos haittavaikutukset ovat siedettäviä, vuorokausiannos voidaan suurentaa tasolle 0,15 mg/kg kahdesti päivässä riittävän vaikutuksen saavuttamiseksi. Kerta-annos ei saa olla yli 5 mg.

Oksibutyyniinihydrokloridin turvallisuutta ja tehoa alle 5 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

### *Erityisryhmät*

Tietoja ei ole saatavilla virtsarakkoon annettavan lääkevalmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla eikä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Edellä suositeltua pienemmän aloitusannoksen käyttöä tulee harkita haittatapahtumien riskin pienentämiseksi. Haittatapahtumien esiintymistä on syytä seurata tiiviisti, kun valmistetta annetaan näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### Antotapa

Virtsarakkoon. Sen varmistamiseksi, että koko annos päätyy virtsarakkoon, on katetrin tilavuus määritettävä täyttämällä katetri fysiologisella suolaliuksella ruiskun avulla. Merkitse muistiin, kuinka paljon liuosta tarvitaan, että katetri täyttyy kokonaan. Tämä määrä fysiologista suolaliuosta lisätään lääkärin määräämän oksibutyyniliuoksen tilavuuteen. Kun virtsarakko on tyhjenetty puhtaalla toistokatetroinnilla (CIC), rakkoon ruiskutetaan saman katetrin kautta ensin oksibutyyniliuos ja sen jälkeen fysiologinen suolaliuos. Tämän jälkeen katetri poistetaan. Virtsarakko pitää tyhjentää toistokatetroinnilla 4 tunnin välein.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Myasthenia gravis
- Ahdaskulmaglaukooma tai matala silmän takakammio
- Ruoansulatuskanavan ahtauma, paralyyttinen ileus tai suoliston atonia
- Potilaat, joilla on ohutsuoli- tai paksusuoliavanne, toksinen megakoolon tai vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- Potilaat, joilla on virtsateiden ahtauma, joka voi aiheuttaa virtsaumpea
- Sydän- tai munuaissairaudesta johtuva tiheä virtsaamistarve öisin

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Oksibutyyniä on käytettävä varoen iäkkäille potilaille ja lapsille, koska he saattavat olla herkempiä lääkevalmisteen vaikutuksille.

Valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on autonominen neuropatia (esim. Parkinsonin tauti) ja potilaille, joilla on jokin maksa- tai munuaissairaus.

Antikolinergiset lääkevalmisteet saattavat vähentää ruoansulatuskanavan motiliteettia, ja niitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on ruoansulatuskanavaa ahtauttavia häiriöitä, koska seurauksena voi olla mahalaukun retentio, sekä potilaille, joilla on haavaisen paksusuolitulehduksen ja suoliston atonian kaltaisia sairauksia. Antikolinergisiä lääkevalmisteita on käytettävä varoen potilaille, joilla on hiatustyrä / ruokatorven refluksitauti ja/tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkevalmisteita (kuten bisfosfonaatteja), jotka voivat aiheuttaa tai pahentaa ruokatorvitulehdusta.

Oksibutyyniä käyttö voi pahentaa hypertyreosin, sydämen vajaatoiminnan, sydämen rytmihäiriöiden, sepelvaltimotaudin, takykardian, hypertension ja eturauhasen liikakasvun oireita.

Oksibutyyni vähentää hikoilua, mikä voi johtaa lämpöhalvaukseen, jos lääkevalmistetta käytetään hyvin lämpimissä olosuhteissa.

Oksibutyyni voi laukaista ahdaskulmaglaukooman, joten potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos heidän näöntarkkuutensa huononee äkillisesti. Näöntarkkuutta ja silmänpainetta on seurattava hoidon aikana.

On tärkeää huolehtia asianmukaisesta hammashoidosta, sillä oksibutyynihoito suurentaa hampaiden reikiintymisriskiä suun kuivumisen takia.

Oksibutyyniä kaltaiset antikolinergiset lääkevalmisteet voivat heikentää kognitiivisia kykyjä ja aiheuttaa keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten kiihtymystä ja unihäiriöitä. Etenkin

lapsilla voi esiintyä vakavia atropiinin aiheuttamia oireita, jotka voivat vaatia annoksen säätämistä tai hoidon lopettamista.

Antikolinergisten hättätapahtumien riski on selkeästi pienempi virtsarakkoon annettavan kuin suun kautta annettavan hoidon yhteydessä. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että oksibutyyni imeytyy pidemmän ajanjakson aikana, sen huippupitoisuus seerumissa saavutetaan myöhemmin ja se metaboloituu vähäisemmässä määrin aktiiviseksi metaboliitiksi N-desetyylioksibutyyniksi, joka on näiden hättävien vaikutusten pääasiallinen aiheuttaja.

Oireettoman bakteriurian ja alempien virtsateiden infektioiden esiintyvyyden nousua on todettu virtsarakkoon annettavan oksibutyynin pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Oksibutyynihoidon aikana kehittyvät virtsatieinfektiot tulee hoitaa asianmukaisilla antibakteerisilla lääkkeillä.

#### Pediatriiset potilaat

Lapsilla on todettu oireettoman bakteriurian ja alempien virtsateiden infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä virtsarakkoon annettavan oksibutyynin pitkäaikaiskäytön yhteydessä. Oksibutyynihoidon aikana kehittyvät virtsatieinfektiot tulee hoitaa asianmukaisilla antibakteerisilla lääkkeillä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Muiden antikolinergien tai antikolinergisiä vaikutuksia omaavien lääkevalmisteiden, kuten amantadiinin ja muiden antikolinergisten Parkinsonin taudin lääkkeiden (esim. biperideeni, levodopa), antihistamiinien, psykoosilääkkeiden (esim. fentiatsiinit, butyrofenonit, klotsapiini), kiniinin, trisyklisten masennuslääkkeiden, atropiinin ja sen kaltaisten yhdisteiden, kuten atropiinin kaltaisten spasmolyyttien ja dipyridamolin, samanaikainen käyttö lisää oksibutyynin antikolinergistä vaikutusta.

Alkoholi saattaa lisätä oksibutyynin kaltaisten antikolinergisten lääkkeiden aiheuttamaa uneliaisuutta (ks. kohta 4.7).

Oksibutyyni saattaa estää prokineettisten hoitojen vaikutusta.

Oksibutyyni voi mahdollisesti muuttaa tiettyjen samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden imeytymistä ruoansulatuskanavan motiliteettiin kohdistuvan antikolinergisen vaikutuksensa takia.

Kielen alle annosteltavat nitraatit saattavat liueta kielen alla huomattavasti suun kuivumisen takia, mikä voi heikentää nitraattien hoitovaikutusta. Potilaita on neuvottava kostuttamaan suu ennen tablettien ottamista.

Koliinesteraasin estäjien samanaikainen käyttö voi heikentää koliinesteraasin estovaikutusta.

#### *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset*

Oksibutyyni metaboloituu sytokromi P450 -isoentsyymi CYP3A4:n vaikutuksesta. CYP3A4:n estäjien (esim. itrakonatsoli, erytromysiini, greippimehu) samanaikainen anto voi estää oksibutyynin metaboliaa ja suurentaa siten systeemistä alitusta.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus: Raskaana olevista naisista on vain vähän kliinistä kokemusta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Oxybutinin Unimedic -valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella, ennen kuin kokemusta on enemmän.

Imetys: Pieniä määriä lääkeainetta erittyy rintamaitoon, ja lapseen kohdistuvien vaikutusten riski on olemassa jopa terapeuttisilla annoksilla. Siksi oksibutyynin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Hedelmällisyys: Tietoja vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläintutkimuksissa on todettu naaraiden hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oksibutyinihoito voi aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta ja näön hämärtymistä, jotka vaikuttavat ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Virtsarakkoon annetun lääkevalmisteen systeemiset haittavaikutukset ovat lievempiä kuin suun kautta annetun lääkevalmisteen. Haittatapahtumien tarkkaa esiintymistiheyttä ei tunneta, kun lääke annetaan virtsarakkoon.

Oksibutyinihoidon yhteydessä voi esiintyä annoksesta riippuvia antikolinergisiä haittatapahtumia. Seuraavia haittatapahtumia, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) voi ilmetä:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Infektiot	Virtsatieinfektiot
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, sekavuus, levottomuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, kiihtymys
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus, unisuus, uneliaisuus
Silmät	Silmien kuivuminen, näön hämärtyminen, ahdaskulmaglaukooma, valoyliherkkyys
Sydän	Takykardia
Verisuonisto	Kasvojen punoitus
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen, ummetus, vatsavaivat, ripuli
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihon kuivuminen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaumpi
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Lämpöhalvaus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Oksibutyiniin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta, mutta siihen on liittynyt antikolinergisiä vaikutuksia.

Oireet:

Ahdistuneisuus, kiihtymys, sekavuus, aistiharhat, keskushermostolama, keskushermoston eksitaatio. Takykardia, kammionvälilyönnit. Ruoansulatuskanavan ongelmat, mukaan lukien oksentelu. Kouristuskohtaukset, mydriaasi, virtsaumpi, kuume, nestehukka.

Hoito:

Tyhjennä virtsarakko. Ahdistuneisuutta, kiihtymystä tai kouristuskohtauksia voidaan hoitaa antamalla diatsepaamia. Keskushermostoon kohdistuvia antikolinergisiä oireita ja sydänoireista ainoastaan takykardiaa voidaan mahdollisesti hoitaa fysostigmiinillä. Oireenmukainen hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tihentyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet. ATC-koodi: G04B D04

#### Vaikutusmekanismi

Oksibutyyniini on antimuskariininen antikolinergi eli asetyylikoliinin kanssa kilpaileva muskariinireseptorin salpaaja. Virtsarakkoon annettuna sillä on myös suora spasmolyttinen vaikutus virtsarakon sileälihakseen (kalsiuminestovaikutus ja paikallinen puudutusvaikutus).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Terapeuttisina annoksina oksibutyyniini vähentää detrusorlihaksen supistumiskapasiteettia ja suurentaa siten virtsarakon tilavuutta ennen ensimmäistä detrusorlihaksen supistusta ja pidentää virtsaamiskertojen välistä aikaa. Näin oksibutyyniini vähentää pakonomaista virtsaamistarvetta ja sitä kautta myös virtsankarkailua ja tahdonalaisen virtsaamisen tiheyttä.

Virtsarakkoon annetun oksibutyyniinin vaikutukset keskushermostoon ovat lievempiä ja vaikutukset sepelvaltimoihin ja sydämeen vähäisempiä kuin suun kautta annetun oksibutyyniinin.

Oksibutyyniini on R- ja S-isomeerien (50:50) raseeminen seos. Antimuskariininen teho on pääasiassa R-isomeerissa. Oksibutyyniinin R-isomeeri osoittaa suurempaa selektiivisyyttä M1- ja M3-muskariinireseptorialatyyppeihin (eniten aivokuoressa ja korvasylkirauhassessa sekä vastaavasti virtsarakon detrusorlihaksessa ja sykkyräsuolessa) kuin M2-alatyyppiin (eniten sydänkudoksessa). Aktiivinen metaboliitti, N-desetyylioksibutyyniini, toimii farmakologisesti ihmisen detrusorlihaksessa samalla tavalla kuin oksibutyyniini *in vitro* -tutkimuksissa, mutta omaa suuremman sitoutumisaffiniteetin korvasylkirauhaskudokseen kuin oksibutyyniini. Oksibutyyniinin vapaa emäsmuoto vastaa farmakologisesti oksibutyyniinihydrokloridia.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Virtsarakkoon annettu oksibutyyniini imeytyy hyvin virtsarakon seinämän läpi systeemiseen verenkiertoon. Plasman oksibutyyniiniipitoisuuksien mittaukset virtsarakkoon annon jälkeen paljastivat huomattavaa yksilöiden välistä vaihtelua, mutta huomattava määrä lääkkeestä imeytyi myös virtsarakkoon annettuna, ja huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin noin tunnin kuluttua.

Virtsarakkoon annetun oksibutyyniinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla. Systeeminen altistus (AUC) raseemiselle oksibutyyniinille oli merkittävästi suurempi instillaation (294 %) kuin suun kautta annon jälkeen. Sitä vastoin systeeminen altistus N-desetyylioksibutyyniini-metaboliitille oli merkittävästi pienempi instillaation jälkeen (21 % suun kautta annon jälkeen mitatusta altistuksesta). Tämän seurauksena metaboliitin ja kanta-aineen suhde oli 14 kertaa pienempi virtsarakkoon annon jälkeen. Nämä havainnot osoittavat selvästi, että antotapa vaikuttaa voimakkaasti oksibutyyniinin imeytymiseen ja etenkin sen ensikierron metaboliaan.

Ensikierron vaikutus jää tietenkin merkittävästi vähäisemmäksi, kun lääke annetaan virtsarakkoon. Kun otetaan huomioon, että suun kautta annetun oksibutyiniin raportoitu biologinen hyötyosuus on noin 6 %, virtsarakkoon instilloidun kanta-aineen absoluuttisen biologisen hyötyosuuden voidaan arvioida olevan noin 20 %.

#### Jakautuminen

Systeemisen imeytymisen jälkeen oksibutyini jakautuu suuressa määrin elimistön kudoksiin. Laskimoon annetun 5 mg:n oksibutyinihydrokloridiannoksen jakautumistilavuuden arvioidaan olevan 193 litraa. Noin 85 % veressä olevasta oksibutyinista sitoutuu seerumin albumiiniin.

#### Metabolia

Suun kautta annettu oksibutyini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -järjestelmän ja erityisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä, jota on lähinnä maksassa ja suoliston seinämässä. Päämetaboliitteja ovat farmakologisesti aktiivinen N-desetyylioksibutyini ja farmakologisesti inaktiivinen fenyylisykloheksyyliylglykolihiappo. Virtsarakkoon annettu oksibutyini ohittaa ensikierron metabolian ruoansulatuskanavassa ja maksassa, mikä vähentää N-desetyylimetaboliitin muodostumista selvästi ja voi parantaa lääkeaineen siedettävyyttä. N-desetyylioksibutyiniin uskotaan aiheuttavan monia antikolinergisiä haittatapahtumia. Jos oksibutyini annetaan virtsarakkoon, sen  $C_{max}$  on pienempi ja AUC-käyrä tasaisempi kuin suun kautta annetun oksibutyiniin, minkä arvellaan myös vaikuttavan antikolinergisten haittatapahtumien vähäisempään esiintyvyyteen.

Iän, painon, rodun ja tupakoinnin vaikutuksia oksibutyiniin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

#### Eliminaatio

Oksibutyiniin puoliintumisaika on noin 2 tuntia riippumatta siitä, annetaanko lääkeaine suun kautta vai laskimoon. Virtsarakkoon annetun lääkeaineen puoliintumisaika on pidempi. Oksibutyini metaboloituu suuressa määrin maksassa (ks. edellä), ja vain 0,1 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Alle 0,1 % annetusta annoksesta erittyy N-desetyylioksibutyiniinimetaboliittina.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Akuuttia toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä paikallista toksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Pitoisuutena 0,4 mg/kg/vrk ihon alle annettu oksibutyini suurentaa elinten epämuodostumien esiintyvyyttä merkittävästi, mutta tätä on todettu vain emolle toksisilla annoksilla. Koska emoon kohdistuvan toksisuuden ja sikiönkehitykseen kohdistuvan vaikutuksen välistä yhteyttä ei ymmärretä täysin, mahdollinen merkitys ihmisen turvallisuudelle on tuntematon. Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ihon alle annettu oksibutyini heikensi naaraiden hedelmällisyyttä, mutta uroksilla ei raportoitu vaikutuksia. NOAEL-arvon (haittavaikutukseton taso) todettiin olevan 5 mg/kg.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine, oksibutyini, jää ympäristöön pysyvästi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Avattu pakkaus: Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen antoa ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylitulppa ja alumiinikorkki: 10 x 20 ml.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Instilloidaan virtsarakkoon katetrin avulla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Unimedic Pharma AB  
Box 6216  
102 34 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

38464

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.02.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla <http://www.fimea.fi>



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxybutynin Unimedica 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. LÄKEMEDELSFORM

Intravesikal lösning.

Klar färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Oxybutynin Unimedica 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.
- Täta 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 gastrointestina 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, klozapin), 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.

#### *Farmakoinetiska interaktioner:*

Oxibutynin metaboliseras via cytokrom P450 isoenzymet CYP 3A4.

Samtidig administrering av CYP3A4 hämmare (t ex itrakonazol, 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, sömnhet, dåsighet
Ögon	Torra ögon, dimsyn, trångvinkelglaukom, ljusöverkänslighet
Hjärtat	Takykardi
Blodkärl	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):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

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

Symtom:

Oro, agitation, konfusion, 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 acetylkinin 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 miktionsperioderna 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 M<sub>1</sub> och M<sub>3</sub> (dominerar i hjärnbarken och öronspottkörteln respektive i urinblåsans detrusormuskel och tunntarmen) jämfört med M<sub>2</sub>-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 oxybutynin absorberas väl till systemkretsloppet genom blåsväggen. Mätningar av plasmakoncentrationer av oxybutynin, 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 oxybutynin var signifikant större efter instillation (294 %) jämfört med peroral administrering. Systemisk exponering för metaboliten Ndesetyloxybutynin 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 oxybutynin.

Givetvis är första passage-effekten signifikant reducerad vid intravesikal applikation. Med tanke på den rapporterade biotillgängligheten av oxybutynin 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<sub>max</sub> 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  
Sverige

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38464

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.02.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på <http://www.fimea.fi>