

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxybutynine HCl Unimedic 0,5 mg/ml, oplossing voor intravesicaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 0,5 mg oxybutyninehydrochloride overeenkomend met 0,454 mg oxybutynine.

Hulpstof met bekend effect

De oplossing bevat 3,5 mg (0,15 mmol) natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intravesicaal gebruik.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van frequente mictie, aandrang of aandrangincontinentie zoals kan optreden bij overactiviteit van de blaas als gevolg van een neurogene blaasaandoening (bv. myelomeningokèle of ruggenmergletsel), in situaties waarin de anticholinerge bijwerkingen van oraal toegediend oxybutynine niet worden verdragen. De intravesicale oplossing mag uitsluitend worden gebruikt wanneer schone intermitterende katheterisatie ('clean intermittent catheterisation', CIC) al wordt toegepast.

Oxybutynine HCl Unimedic is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt door medisch personeel toegediend, maar kan ook thuis door de patiënt of een familielid/verzorger worden toegediend. Het is vereist dat de patiënt en het familielid of de verzorger vóór de eerste toediening voldoende worden geïnstrueerd door deskundig medisch personeel, bijvoorbeeld een uroloog of urotherapeut.

Dosering

Volwassenen:

De dosering is individueel met een startdosis van 5 mg (10 ml) intravesicaal in de ochtend en avond. De dosis kan na één week behandelen worden aangepast. De laagste effectieve dosering moet worden gekozen. De dagelijkse dosering kan worden verhoogd tot een dosering tussen 5 mg (10 ml) x 3 en 10 mg (20 ml) x 2 om voldoende effect te bereiken, op voorwaarde dat de bijwerkingen worden verdragen.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 5 jaar:

De dosering is individueel met een startdosis van 0,1 mg/kg intravesicaal in de ochtend en avond. De dosis kan na één week behandelen worden aangepast. De laagste effectieve dosering moet worden gekozen. De dagelijkse dosering kan worden verhoogd tot 0,15 mg/kg tweemaal daags om voldoende effect te bereiken, op voorwaarde dat de bijwerkingen worden verdragen. Per dosis mag niet meer dan 5 mg worden toegediend.

De veiligheid en werkzaamheid van oxybutyninehydrochloride bij kinderen jonger dan 5 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Speciale populaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over intravesicaal gebruik bij ouderen of patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Een lagere startdosis dan hierboven aanbevolen dient te worden overwogen om het risico op bijwerkingen te verminderen.

Nauwlettende controle op het optreden van bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer het middel bij deze populaties wordt toegediend (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor intravesicaal gebruik. Om er zeker van te zijn dat de volledige dosis de blaas bereikt, wordt het volume van de katheter bepaald door de katheter met behulp van een injectiespuit te vullen met fysiologische zoutoplossing. Noteer het volume dat nodig is totdat de oplossing het uiteinde van de katheter bereikt. Dit volume aan fysiologische zoutoplossing wordt opgeteld bij het volume aan oxybutynineoplossing dat voor de behandeling is voorgeschreven. Na het legen van de blaas via schone intermitterende katheterisatie (CIC) wordt eerst de oxybutynineoplossing en vervolgens de fysiologische zoutoplossing in de blaas geïnjecteerd via de nog aanwezige katheter. Daarna wordt de katheter verwijderd. De blaas dient elke 4 uur te worden gelegeerd via CIC.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis
- Nauwekamerhoekglaucoom of ondiepe voorste oogkamer
- Gastro-intestinale obstructie, paralytische ileus of darmatonie
- Patiënten met een ileostoma, colostoma, toxisch megacolon, ernstige colitis ulcerosa
- Patiënten met een urinewegobstructie waarbij urineretentie kan optreden
- Frequentie mictie 's nachts door hart- of nieraandoening

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden wanneer oxybutynine wordt gebruikt bij oudere patiënten en kinderen, die gevoeliger voor de effecten van het geneesmiddel kunnen zijn.

Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik bij patiënten met autonome neuropathie (bv. de ziekte van Parkinson) en bij patiënten met een lever- of nieraandoening.

Anticholinergica kunnen de motiliteit van het maag-darmkanaal verminderen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een gastro-intestinale obstructieve aandoening vanwege het risico op maagretentie en bij aandoeningen als colitis ulcerosa en darmatonie. Voorzichtigheid is geboden wanneer anticholinergica worden gebruikt bij patiënten die een hiatushernia of gastro-oesofageale reflux hebben en/of gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren (zoals bifosfonaten).

Het gebruik van oxybutynine kan de symptomen van hyperthyreoïdie, hartfalen, hartritmestoornissen, coronaire hartziekte, tachycardie, hypertensie en prostaathypertrofie verergeren.

Oxybutynine vermindert de transpiratie, wat tot hitte-uitputting bij patiënten kan leiden als het geneesmiddel bij een hoge omgevingstemperatuur wordt gebruikt.

Omdat oxybutynine nauwekamerhoekglaucoom kan veroorzaken, moet de patiënt het advies krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met een arts in geval van plotseling verlies van de gezichtsscherpte.

Gedurende de behandeling moeten de gezichtsscherpte en de intraoculaire druk worden gecontroleerd.

Goede mondzorg is belangrijk omdat behandeling met oxybutynine het risico op cariës verhoogt als gevolg van een droge mond.

Anticholinergica als oxybutynine kunnen het cognitieve vermogen verminderen en effecten op het CZS veroorzaken, zoals agitatie en slaapstoornissen. Er kunnen ernstige atropineachtige symptomen optreden, vooral bij kinderen, waardoor dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling noodzakelijk kan zijn.

Het risico op anticholinerge bijwerkingen is bij intravesicaal gebruik duidelijk lager dan bij orale toediening. Dit komt waarschijnlijk doordat oxybutynine over een langere periode wordt geabsorbeerd, de piekserumconcentratie later wordt bereikt en oxybutynine in mindere mate wordt afgebroken tot de actieve metaboliet N-desethyloxybutynine, de voornaamste oorzaak van deze bijwerkingen.

Tijdens langdurige behandeling met intravesicaal oxybutynine is een verhoogde frequentie van asymptomatische bacteriurie en lage-urinewegsinfecties waargenomen. In geval van een urinewegsinfectie tijdens behandeling met oxybutynine dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden gestart.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen is tijdens langdurige behandeling met intravesicaal oxybutynine een verhoogde frequentie van asymptomatische bacteriurie en lage-urinewegsinfecties waargenomen. In geval van een urinewegsinfectie tijdens behandeling met oxybutynine dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden gestart.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

De anticholinerge activiteit van oxybutynine neemt toe bij gelijktijdig gebruik van andere anticholinergica of geneesmiddelen met een anticholinerge werking, zoals amantadine en andere anticholinerge antiparkinsonmiddelen (bv. biperideen, levodopa), antihistaminica, antipsychotica (bv. fenothiazinen, butyrofenonen, clozapine), kinine, tricyclische antidepressiva, atropine en gerelateerde stoffen zoals atropine-antispasmodica, dipyridamol.

Alcohol kan de sufheid versterken die anticholinerge geneesmiddelen als oxybutynine veroorzaken (zie rubriek 4.7).

Oxybutynine kan de werking van prokinetische behandelingen antagoneren.

Oxybutynine kan de absorptie van bepaalde gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wijzigen door het anticholinerge effect op de motiliteit van het maag-darmkanaal.

Sublinguale nitraten lossen mogelijk minder goed op onder de tong vanwege een droge mond, wat tot een verminderd therapeutisch effect van de nitraten kan leiden. Patiënten moeten het advies krijgen om de mond vochtig te maken voordat ze een tablet onder de tong leggen.

Gelijktijdig gebruik van cholinesteraseremmers kan het cholinesteraseremmende effect verminderen.

Farmacokinetische interacties:

Oxybutynine wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450-iso-enzym CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (bv. itraconazol, erytromycine, grapefruitsap) kan het metabolisme van oxybutynine remmen, met een verhoogde systemische blootstelling tot gevolg.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van oxybutynine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Totdat meer

ervaring met Oxybutynine HCl Unimedica is opgedaan, wordt dit middel niet aangeraden voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding Oxybutynine wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden en zelfs bij therapeutische doses zijn effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen mogelijk. Gebruik van oxybutynine in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, wordt daarom niet aangeraden.

Vruchtbaarheid Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek is een verminderde vruchtbaarheid bij vrouwtjes gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Behandeling met oxybutynine kan duizeligheid, sufheid en wazig zien veroorzaken, wat invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De systemische bijwerkingen zijn bij intravesicale toediening minder uitgesproken dan bij orale toediening. De exacte frequentie van bijwerkingen bij intravesicale toediening is niet bekend.

Bij behandeling met oxybutynine kunnen dosisafhankelijke anticholinerge bijwerkingen optreden. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met de frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeem/orgaanklasse	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfecties
Psychische stoornissen	Angst, verwardheid, rusteloosheid, desoriëntatie, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, sufheid
Oogaandoeningen	Droge ogen, wazig zien, nauwekamerhoekglaucoom, overgevoeligheid voor licht
Hartaandoeningen	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond, obstipatie, abdominaal ongemak, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Droge huid
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Hitte-uitputting

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van oxybutynine is beperkt, maar wordt in verband gebracht met anticholinerge effecten.

Symptomen:

Angst, agitatie, verwardheid, hallucinaties, depressie van het CZS, excitatie van het CZS. Tachycardie, ventriculaire extrasystolen. Maag-darmproblemen waaronder braken. Insulten, mydriase, urineretentie, koorts, dehydratie.

Behandeling:

Maak de blaas leeg. Bij angst, agitatie of insulten wordt diazepam toegediend. Bij centrale anticholinerge symptomen zonder andere cardiale effecten dan tachycardie is behandeling met fysostigmine mogelijk. Symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij urge-incontinentie. ATC-code: G04B D04

Werkingsmechanisme: Oxybutynine is een anticholinergicum met antimuscarine-eigenschappen, d.w.z. een competitieve antagonist van acetylcholine op de muscarinereceptoren. Intravesicale toediening heeft ook een direct spasmolytisch effect op de gladde spieren van de blaas (calciumantagonistisch en lokaal anesthetisch effect).

Farmacodynamische effecten:

In therapeutische doses vermindert oxybutynine het contractievermogen van de detrusor, wat leidt tot een grotere blaasinhoud bij de eerste detrusorcontractie en een langer interval tussen micties.

Oxybutynine verlaagt daardoor de frequentie van mictiedrang en vermindert dus ook de incontinentie-episoden en willekeurige micties.

Intravesicaal toegediend oxybutynine heeft minder uitgesproken centrale effecten en ook minder effect op het coronaire vaatstelsel vergeleken met orale blootstelling.

Oxybutynine is een racemisch mengsel (50:50) van R- en S-isomeren. De antimuscarineactiviteit berust voornamelijk bij de R-isomeer. Deze vertoont een grotere selectiviteit voor de muscarinereceptorsubtypen M1 en M3 (voornamelijk in de cerebrale cortex en de parotisklier respectievelijk de blaasmusculatuur en het ileum) dan voor het subtype M2 (voornamelijk in hartweefsel). Uit in-vitro-onderzoek blijkt dat de actieve metaboliet, N-desethyloxybutynine, een farmacologische werking op de humane detrusorspier heeft die vergelijkbaar is met die van oxybutynine, maar een grotere bindingsaffiniteit voor parotisweefsel heeft dan oxybutynine. De vrije base van oxybutynine is farmacologisch gelijkwaardig aan oxybutyninehydrochloride.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Intravesicaal oxybutynine wordt goed geabsorbeerd door de blaaswand heen in de systemische circulatie. Bepalingen van de plasmaconcentraties oxybutynine na intravesicale toediening liet een zeer grote interindividuele variabiliteit zien, maar er was een substantiële absorptie van het geneesmiddel, ook na intravesicale toediening, waarbij maximale concentraties in plasma na ongeveer één uur werden bereikt.

De farmacokinetiek van intravesicaal oxybutyninehydrochloride is onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De systemische blootstelling (AUC) aan racemisch oxybutynine was significant groter na indruppelen (294%) dan bij orale toediening. Daartegenover was de systemische blootstelling aan de metaboliet N-desethyloxybutynine significant lager na indruppelen (21% van de blootstelling na orale

toediening). Ten gevolge hiervan was de verhouding metaboliet-tot-oorspronkelijke verbinding in het geval van intravesicale toediening een factor 14 lager.

Deze waarnemingen wijzen er duidelijk op dat de wijze van toediening de absorptie, en met name het 'first-pass'-metabolisme van oxybutynine, sterk beïnvloedt.

Het is duidelijk dat het 'first-pass'-effect significant verminderd is bij intravesicale toediening. Uitgaand van de gerapporteerde biologische beschikbaarheid van oxybutynine van ongeveer 6% na orale toediening, zou de absolute biologische beschikbaarheid van de oorspronkelijke verbinding na intravesicale indruppeling kunnen worden geschat op 20%.

Distributie

Oxybutynine wordt na systemische absorptie in hoge mate verdeeld naar lichaamsweefsels.

Het verdelingsvolume wordt geschat op 193 liter na intraveneuze toediening van 5 mg oxybutyninehydrochloride.

Ongeveer 85% van het oxybutynine in bloed wordt gebonden aan serumalbumine.

Metabolisme:

Oraal toegediend oxybutynine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem, met name CYP3A4, dat vooral in de lever en darmwand voorkomt. Tot de metaboliëten behoren voornamelijk N-desethyloxybutynine, dat farmacologisch actief is, en fenylcyclohexylglycolzuur, dat farmacologisch inactief is. Intravesicale toediening van oxybutynine ontloopt het 'first-pass'-metabolisme in het maag-darmkanaal en de lever, waardoor duidelijk minder van de N-desethyl-metaboliëet wordt gevormd, wat de verdraagbaarheid van de stof kan verhogen. N-desethyloxybutynine wordt verondersteld de oorzaak te zijn van vele anticholinerge bijwerkingen. De C_{max} voor oxybutynine is lager en de AUC vlakker bij intravesicale toediening vergeleken met orale toediening. Dit wordt ook geacht bij te dragen aan de lagere frequentie van anticholinerge bijwerkingen.

De invloed van leeftijd, gewicht, ras en tabaksgebruik op de farmacokinetiek van oxybutynine is onbekend.

Eliminatie

De halfwaardetijd van oxybutynine is circa 2 uur, ongeacht of de stof oraal of intraveneus wordt toegediend. De halfwaardetijd na intravesicale toediening is langer.

Oxybutynine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever (zie boven) en minder dan 0,1% van de toegediende dosis wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. Minder dan 0,1% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden als de metaboliëet N-desethyloxybutynine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en lokale toxiciteit. Bij een subcutaan toegediende concentratie van 0,4 mg/kg/dag oxybutynine is de incidentie van orgaanafwijkingen significant hoger, maar dit wordt alleen waargenomen bij maternale toxiciteit. Vanwege het ontbreken van inzicht in de samenhang tussen maternale toxiciteit en het effect op de ontwikkeling kan de relevantie voor de veiligheid bij de mens niet worden beoordeeld. In het vruchtbaarheidsonderzoek met subcutane toediening bij ratten werden geen effecten gemeld bij mannetjes, maar was de vruchtbaarheid bij vrouwtjes verminderd. Er werd een NOAEL ('no observed adverse effect level', niveau waarop geen schadelijk effect wordt waargenomen) van 5 mg/kg vastgesteld.

Milieurisicobeoordeling

De werkzame stof oxybutynine is persistent in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Geopende verpakking: uit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities vóór toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met een broombutyl stop en een aluminium dop: 10x20 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor instillatie in de blaas via een katheter.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Unimedic Pharma AB
Råsundavägen 12
169 67 Solna
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127448

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 februari 2021

Datum van laatste verlenging: 21 December 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 8 juni 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van CBG (www.cbg-meb.nl).