

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VESOXX, 1 mg/ml, roztwór do pęcherza moczowego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 1 mg chlorowodoru oksybutyniny.

Jedna gotowa do użycia ampułkostrzykawka z podziałką z 10 ml jałowego roztworu zawiera 10 mg chlorowodoru oksybutyniny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól 3,56 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do pęcherza moczowego.

Klarowny, bezbarwny roztwór o pH od 3,6 do 4,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

VESOXX jest wskazany w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza (ang. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) u dzieci w wieku od 6 lat i u dorosłych, którzy kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Początkowe dobieranie dawki powinien przeprowadzić neurourolog pod dokładną kontrolą urodynamiczną.

Nie ma ustalonych zasad dotyczących schematu dawkowania, ponieważ istnieją znaczne różnice międzypersoniczne w zakresie ciśnienia w pęcherzu i dawki wymaganej do złagodzenia objawów neurogennej nadreaktywności wypieracza. Schemat dawkowania (dawki i godziny) należy zatem ustalać indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta.

Dawki indywidualne są stosowane w celu wystarczającego kontrolowania parametrów urodynamicznych (maksymalne ciśnienie wypieracza < 40 cm H₂O) mającego na celu całkowite zahamowanie neurogennej nadreaktywności wypieracza.

W trakcie leczenia dopęcherzowego oksybutyniną parametry urodynamiczne należy kontrolować w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności chlorowodoru oksybutyniny u dzieci w wieku od 0 do 5 lat.

Zalecane dawki u młodzieży w wieku od 12 lat, u dorosłych i u osób w podeszłym wieku
Zalecenia dotyczące dawek zostały obliczone na podstawie percentyli masy ciała różnych grup wiekowych (Tabela 1).

Tabela 1: Zalecane dawki w następujących grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Wiek [lata]	Zalecana dobowa dawka początkowa [mg]	Zalecana całkowita dawka dobową [mg]
Dzieci	6-12	Dawka dobierana indywidualnie, patrz poniżej (informacje znajdują się po tabeli 3)	2-30
Młodzież	12-18	10	10-40
Dorośli	19-65	10	10-40
Pacjenci w podeszłym wieku	powyżej 65	10	10-30

Jeśli konieczne są dawki większe niż dawka początkowa, dawkę należy zwiększać stopniowo do czasu, aż neurogenna nadreaktywność wypieracza będzie wystarczająco kontrolowana, by umożliwić dokładne monitorowanie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania. Wymagane dobowe dawki podtrzymujące można podzielić na kilka podań (Tabela 2 i 3). Zakładając sześć okresowych cewników pęcherza (CIC) na dobę, zaleca się następujący schemat dawkowania:

Tabela 2: Zalecany schemat dawkowania (dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat)

Dawka dobową [mg]	Podawana dawka na jedno zastosowanie [mg]					
	CIC 1	CIC 2	CIC 3	CIC 4	CIC 5	CIC 6
2	2	-	-	-	-	-
5	5	-	-	-	-	-
10	5	-	5	-	-	-
15	5	-	5	-	5	-
20	10	-	10	-	-	-
30	10	-	10	-	10	-

Tabela 3: Zalecany schemat dawkowania dla dawek początkowych 10 mg (młodzież w wieku od 12 lat, dorośli i pacjenci w podeszłym wieku)

Dawka dobową [mg]	Podawana dawka na jedno zastosowanie [mg]					
	CIC 1	CIC 2	CIC 3	CIC 4	CIC 5	CIC 6
10	5	-	5	-	-	-
20	10	-	10	-	-	-
30	10	-	10	-	10	-
40	10	10	10	-	10	-

Dzieci (w wieku od 6 lat do 12 lat)

Dawkowanie jest dobierane indywidualnie. Dawka początkowa wynosi 0,1 mg/kg masy ciała i podawana jest dopęcherzowo rano. Dawkę można dostosować po tygodniu leczenia. Należy wybrać najmniejszą skuteczną dawkę. Dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg w celu uzyskania odpowiedniego działania, pod warunkiem, że działania niepożądane są tolerowane. Nie należy podawać więcej niż 10 mg jako pojedynczej dawki.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności chlorowodoru oksybutyniny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Podobnie jak w przypadku innych leków antycholinergicznym należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku, zwłaszcza jeśli wymagane jest podawanie dawek większych niż 30 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

VESOXX należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Stosowanie produktu leczniczego VESOXX u tych pacjentów powinno być dokładnie monitorowane i może być wymagane zmniejszenie dawek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie do pęcherza moczowego.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego leczenia pacjenci muszą być zaznajomieni z zabiegiem okresowego cewnikowania pęcherza (CIC). Pacjent i (lub) członek rodziny, opiekun powinni odbyć szkolenie w zakresie zakładania CIC i zabiegu podawania produktu leczniczego przeprowadzone przez wyspecjalizowanego pracownika służby zdrowia.

Z chwilą zapewnienia aseptycznych warunków otoczenia do pęcherza zakładany jest sterylny jednorazowy cewnik cewki moczowej. Przed założeniem cewnika należy całkowicie opróżnić pęcherz moczowy.

Ampułkostrzykawkę z podziałką należy wyjąć z blistra i zdjąć zatyczkę ze strzykawki.

Ampułko-strzykawka z kopolimeru cykloolefinowego z gwintem typu luer lock (wraz z łącznikiem typu luer lock – niezłączonym w opakowaniu – do połączenia z systemami cewnikowymi)	Ampułko-strzykawka z polipropylenu do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi
Stopniowany zwężony łącznik typu luer-lock należy nakręcić na końcówkę strzykawki. Strzykawka jest połączona z cewnikiem za pomocą stopniowanego zwężonego łącznika typu luer-lock. Poprzez nieprzerwany nacisk na tłok strzykawki do pęcherza zostaje podana wymagana ilość roztworu oksybutyniny.	Zwężony stożek strzykawki jest bezpośrednio połączony z cewnikiem. Poprzez nieprzerwany nacisk na tłok strzykawki do pęcherza zostaje podana wymagana ilość roztworu oksybutyniny.

Jeśli wymagane jest podanie ilości mniejszej niż 10 ml (zawartość jednej strzykawki), niewykorzystaną resztkę roztworu pozostałą w strzykawce należy zwrócić do apteki w celu późniejszej utylizacji.

Po podaniu produktu leczniczego cewnik zostaje usunięty.

Podany roztwór pozostaje w pęcherzu do następnego cewnikowania.

Ampułko-strzykawka z kopolimeru cykloolefinowego z gwintem typu luer lock (wraz z łącznikiem typu luer lock – niezłączonym w opakowaniu – do połączenia z systemami cewnikowymi)	Ampułko-strzykawka z polipropylenu (do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi)
Należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego (patrz punkt 6.3), cewnik cewki moczowej i stopniowany zwężony łącznik typu luer-lock (patrz punkt 6.3).	Należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego (patrz punkt 6.3) i cewnik cewki moczowej (patrz punkt 6.3).

Czas trwania leczenia zależy od objawów, choroby zasadniczej i (lub) celu terapii i jest określany przez lekarza prowadzącego leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit (np. ciężka postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i toksyczne rozdzęcie okrężnicy)
- Miastenia gravis
- Jaskra z wąskim kątem przesączania i pacjenci z grupy ryzyka tej choroby.
- Pacjenci z niedrożnością dróg moczowych, u których może wystąpić zatrzymanie moczu.
- Częste oddawanie moczu w nocy spowodowane chorobą serca lub nerek.
- Równocześnie stosowana tlenoterapia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie obecności zakażenia dróg moczowych należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

VESOXX należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej wrażliwi na leki przeciwcholinergiczne o działaniu ogólnoustrojowym.

Ze stosowaniem oksybutyniny, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), wiążą się działania przeciwcholinergiczne psychiczne i związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN), takie jak zaburzenia snu (na przykład bezsenność) i zaburzenia funkcji poznawczych. Należy zachować ostrożność podczas podawania oksybutyniny równocześnie z innymi lekami antycholinergicznymi (patrz także punkt 4.5). Jeśli takie działania występują u pacjenta, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego.

Nitraty podjęzykowe mogą nie ulegać rozpuszczeniu pod językiem w związku z suchością w jamie ustnej, zapewniając tym samym jedynie ograniczone działanie lecznicze (patrz punkt 4.5).

Stosowanie/podawanie oksybutyniny może uzasadniać następujące ostrzeżenia:

Zaburzenia żołądka i jelit

Przeciwcholinergiczne produkty lecznicze mogą zmniejszać perystaltykę przewodu pokarmowego i dlatego powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego ze względu na ryzyko zatrzymanie treści żołądkowej. Powinny również być stosowane ostrożnie u pacjentów z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem żołądkowo-przełykowym.

Leki antycholinergiczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z neuropatią autonomiczną lub zaburzeniami funkcji poznawczych oraz u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci powinni być poinformowani, że wysoka temperatura (gorączka i udar cieplny z powodu zmniejszonej potliwości) może wystąpić, gdy leki przeciwocholinergiczne, takie jak oksybutynina, są stosowane, gdy jest gorąco.

Oksybutynina może nasilać objawy nadczynności tarczycy, choroby niedokrwiennej serca, zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca, tachykardii, nadciśnienia i przerostu gruczołu krokowego.

Ponieważ oksybutynina może wywołać jaskrę z wąskim kątem przesączania, pacjenta należy poinstruować, aby natychmiast skontaktował się z lekarzem, jeśli zauważy u siebie nagłą utratę ostrości widzenia lub ból oka. Podczas leczenia należy od czasu do czasu kontrolować ostrość widzenia i ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Oksybutynina może prowadzić do zahamowania wydzielania śliny, co może prowadzić do próchnicy, parodontozy lub kandydozy jamy ustnej.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków przeciwocholinergicznych jest wyraźnie mniejsze w przypadku podawania dopęcherzowego w porównaniu z podawaniem doustnym. Jest to prawdopodobnie spowodowane dłuższym wchłanianiem oksybutyniny z opóźnionym maksymalnym stężeniem w surowicy i niższym stopniem metabolizmu do aktywnego metabolitu N-desetylooksybutyniny, który jest główną przyczyną tych działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

U dzieci produkt leczniczy VESOXX należy stosować ostrożnie, ponieważ dzieci mogą być bardziej wrażliwe na jego działanie, szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i psychiatrycznych działań niepożądanych.

U dzieci długotrwale leczonych oksybutyniną dopęcherzowo obserwowano zwiększoną częstość występowania bezobjawowego bakteriomoczu i zakażeń dolnych dróg moczowych. W przypadku wystąpienia zakażeń dróg moczowych podczas leczenia oksybutyniną należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Ten produkt leczniczy zawiera 3,56 mg sodu na ml, co odpowiada 0,18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki antycholinergiczne mogą potencjalnie zmieniać wchłanianie niektórych równocześnie podawanych produktów leczniczych ze względu na działanie antycholinergiczne na perystaltykę żołądka i jelit.

Antycholinergiczne produkty lecznicze należy stosować przy zachowaniu ostrożności u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leki mogące spowodować lub zaostrzyć zapalenie przełyku (takie, jak bisfosfoniany).

Ze względu na suchość w ustach azotany podawane podjęzykowo mogą rozpuszczać się w mniejszym stopniu, co może prowadzić do osłabienia terapeutycznego działania azotanów. Pacjentów leczonych azotanami podjęzykowymi należy zatem poinstruować, aby przed ich zastosowaniem zwilżyli błonę śluzową jamy ustnej (patrz punkt 4.4).

Oksybutynina jest metabolizowana przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P 450. Po podaniu oksybutyniny do pęcherza moczowego ten metabolizm pierwszego przejścia zostaje zasadniczo pominięty. Nie można jednak wykluczyć interakcji z produktami leczniczymi, które hamują izoenzym CYP 3A4 cytochromu P 450. Należy o tym pamiętać, stosując jednocześnie z oksybutyniną leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol) lub antybiotyki makrolidowe (np. erytromycynę).

Antycholinergiczne działanie oksybutyniny jest zwiększone przez jednoczesne stosowanie innych leków antycholinergicznym lub produktów leczniczych o działaniu antycholinergicznym, takich jak amantadyna i inne stosowane w chorobie Parkinsona leki antycholinergiczne (np. biperidon, lewodopa), leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpsychotyczne (np. fenotiazyny, butyrofenony, klozapina), chinidyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, atropina i pokrewne związki, takie jak atropinowe środki przeciwskurczowe, dypirydamol.

Oksybutynina może antagonizować leczenie prokinetyczne.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami cholinesterazy może powodować zmniejszenie skuteczności inhibitora cholinesterazy.

Pacjentów należy poinformować, że alkohol może nasilać senność powodowaną przez leki przeciwcholinergiczne, takie jak oksybutynina (patrz punkt 4.7).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych na temat stosowania oksybutyniny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały niewielki szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego VESOXX nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tego produktu.

Karmienie piersią

Dostępne informacje wskazują, że oksybutynina przenika do mleka samic szczura, jednak nie wiadomo, czy przenika do mleka ludzkiego. Stosowanie oksybutyniny podczas karmienia piersią nie jest zalecane.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu stosowania oksybutyniny na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy ostrzec, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, ponieważ produkt leczniczy VESOXX może powodować senność lub zaburzenia akomodacji.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w przypadku chlorowodoru oksybutyniny, takie jak suchość w jamie ustnej, senność i zaparcia, odzwierciedlają głównie typowe właściwości antycholinergiczne substancji czynnej.

Tabela 4 zawiera działania niepożądane z badań klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru oksybutyniny do pęcherza moczowego. Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości przy zastosowaniu następującej konwencji: Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych chlorowodoru oksybutyniny podawanej do pęcherza

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych, bezobjawowa obecność bakterii w moczu	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Hiperprolaktynemia, zwiększenie stężenia prolaktyny	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Apatyczność, halucynacje, zaburzenia poznawcze, nadpobudliwość, bezsenność, agorafobia, dezorientacja	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia uwagi, zawroty głowy, ból głowy, senność, zmęczenie, zaburzenia smaku, obniżony poziom świadomości, utrata przytomności, zespół przeciwcholinergiczny, drgawki	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Nieznana
Zaburzenia oka	Zespół suchego oka, nieprawidłowe odczucia w oku, zaburzenia akomodacji oka	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia nadkomorowa	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy	Nieznana
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaparcia, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, nudności, niestrawność, biegunka	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zmniejszone pocenie się, wysypka, nocne poty	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Parcie na mocz, obecność w moczu białka, obecność w moczu krwi, zaburzenia mikcji	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podania, pragnienie, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie chłodu	Nieznana

U jednego pacjenta wystąpiło zmniejszenie nasycenia tlenem podczas tlenoterapii prowadzonej w domu (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Dzieci mogą być bardziej wrażliwe na działanie tego produktu leczniczego, szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i psychiatrycznych działań niepożądanych.

Działania niepożądane, o których wiadomo, że są związane z leczeniem antycholinergicznym, ale nie były obserwowane w przypadku podania oksybutyniny do pęcherza moczowego podczas badań klinicznych to: wymioty, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, dysfagia, refluks żołądkowo-przełykowy, rzekoma niedrożność jelit u pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci z zaparciami i leczeni innymi lekami zmniejszającymi perystaltykę jelit), stan splątania, pobudzenie, lęk, koszmary senne, paranoja, objawy depresji, uzależnienie od oksybutyniny (u pacjentów z nadużywaniem leków lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie), arytmia, udar cieplny, jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadciśnienie oczne, suchość skóry, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane może zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania oksybutyniny podawanej do pęcherza moczowego.

Objawy

Objawy przedawkowania oksybutyniny wynikają z nasilenia się zwykłych działań niepożądanych dotyczących OUN (począwszy od niepokoju i podniecenia po zachowania psychotyczne), zmian krążeniowych (uderzenia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, niewydolność krążenia itp.), niewydolności oddechowej, porażenia i śpiączki.

Leczenie

Należy niezwłocznie opróżnić pęcherz za pomocą cewnika.

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją i należy podjąć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne — leki stosowane w kontrolowaniu częstości mikcji i nietrzymaniu moczu, kod ATC: G04B D04.

Mechanizm działania

Oksybutynina jest kompetycyjnym antagonistą acetylocholino, blokującym zazwojowe receptory muskarynowe, przez co wywołuje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich pęcherza moczowego.

Chlorowodorek oksybutyniny jest lekiem przeciwcholinergicznym, który również wywiera bezpośrednie działanie przeciwskurczowe na mięśnie gładkie. Hamuje skurcze pęcherza i łagodzi skurcz wywołany różnymi bodźcami; zwiększa objętość pęcherza, zmniejsza częstotliwość skurczów i opóźnia chęć opróżnienia pęcherza w zaburzeniu neurogenym pęcherza. Oprócz antycholinergicznego blokowania receptorów typu muskarynowego rozluźnienie mięśni gładkich wynika z podobnego do papaweryny działania antagonistycznego na procesy odległe od połączeń nerwowo-mięśniowych. Ponadto chlorowodorek oksybutyniny wykazuje miejscowe działanie znieczulające.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości farmakodynamiczne oksybutyniny badano po podaniu do pęcherza moczowego u dzieci z neurogeną nadreaktywnością wypieracza. Wpływ na nietrzymanie moczu i zmienne urodynamiczne był wyraźny i w większości przypadków zapewniał poprawę. Liczba nadreaktywnych skurczów uległa znacznemu zmniejszeniu. Wykazano wzrost średniej pojemności cystometrycznej pęcherza i średniej pojemności pęcherza w stosunku do oczekiwanej objętości pęcherza, podczas gdy końcowe ciśnienie napełniania pęcherza uległo zmniejszeniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność dopęcherzowego stosowania oksybutyniny w leczeniu neurogennej dysfunkcji pęcherza moczowego badano podczas krótko- i długoterminowych badań klinicznych.

W niemal wszystkich badaniach leczenie chlorowodorkiem oksybutyniny podawanym do pęcherza moczowego było skuteczne i wykazano jego dobrą tolerancję u pacjentów (dorosłych i dzieci) chorujących na neurogenną nadreaktywność wypieracza. Neurogenna nadreaktywność wypieracza była głównie wynikiem uszkodzenia rdzenia kręgowego lub skutkiem przepukliny oponoworzdzeniowej, chociaż do badań włączono też pacjentów z tetraplegią, paraplegią, stwardnieniem rozsianym i chorobą Parkinsona.

W prospektywnym badaniu klinicznym u 15 dzieci średnia pojemność pęcherza moczowego wzrosła z 114,2 ml na początku badania odpowiednio do 127,4 ml ($p > 0,05$) po 1,5 godziny i 161,1 ml ($p = 0,0091$) po 4 miesiącach leczenia dopęcherzowego (Buyse i in. 1995). Średnia podatność pęcherza była znacznie zwiększona z 2,5 ml/cm H₂O na początku badania do 11,495 ml/cm H₂O ($p = 0,0114$) po 4 miesiącach terapii. W kolejnym prospektywnym badaniu z udziałem 13 dzieci u 12 stwierdzono wyraźną poprawę nietrzymania moczu po leczeniu dopęcherzowym (Åmark i wsp., 1998). W ocenie retrospektywnego badania długoterminowego prowadzonego u 13 dzieci średnie ciśnienie napełnienia pęcherza zmniejszyło się z $52,5 \pm 24$ do $24,5 \pm 14,4$ cm H₂O (Humblet i in., 2014).

Skuteczność podawania oksybutyniny dopęcherzowo w porównaniu do podawania doustnego została zbadana w kolejnym prospektywnym wieloosrodkowym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 35 pacjentów (w wieku od 18 do 70 lat) cierpiących na neurogenną nadreaktywność wypieracza potwierdzoną we wcześniejszych badaniach urodynamicznych i w trwającym co najmniej 6 tygodni CIC (Schroder i wsp., 2016). Badanie potwierdziło, że maksymalna pojemność pęcherza zwiększyła się znacznie po podaniu dopęcherzowym, z 18,1 ml (po podaniu doustnym) do 116,6 ml (po podaniu dopęcherzowym).

Dodatkowe badanie trwające 6 miesięcy objęło 25 dorosłych pacjentów (w wieku od 18 do 64 lat) z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, którym oksybutyninę podawano dopęcherzowo i u których standardowe doustne leczenie oksybutyniną było nieskuteczne (Pannek i wsp., 2000). Leczenie dopęcherzowe doprowadziło do zwiększenia pojemności pęcherza z 349 do 420 ml. Średnie maksymalne ciśnienie moczu w pęcherzu uległo znacznemu obniżeniu z 54 do 26,5 cm H₂O. W czasie trwania badania ciśnienie wypieracza powróciło do wartości poniżej 40 cm H₂O u 21 z 25 pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Oksybutynina podawana do pęcherza moczowego jest dobrze wchłaniana przez ścianę pęcherza do krążenia ogólnoustrojowego.

Pomiary stężenia oksybutyniny w osoczu po podaniu do pęcherza moczowego wykazywały dużą zmienność międzysobniczą, jednak występowało również znaczne wchłanianie leku po podaniu do pęcherza moczowego, osiągając maksymalne stężenia w osoczu po około jednej godzinie.

Farmakokinetyka chlorowodorku oksybutyniny podawanego do pęcherza moczowego była badana u zdrowych ochotników. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na racemiczną oksybutyninę była znacznie większa po wstrzyknięciu (294%) w porównaniu do podawania doustnego.

W przeciwieństwie do tego ogólnoustrojowa ekspozycja na metabolit N-dietyllooksybutyninę była istotnie mniejsza po wstrzyknięciu (21% ekspozycji po podaniu doustnym). W konsekwencji stosunek metabolitów do związku macierzystego był 14-krotnie niższy w przypadku stosowania do pęcherza moczowego.

Obserwacje te wyraźnie wskazują, że sposób podawania istotnie wpływa na wchłanianie, a w szczególności na metabolizm pierwszego przejścia oksybutyniny. Oczywiście, efekt pierwszego przejścia jest znacznie zmniejszony w przypadku podania do pęcherza moczowego.

Biorąc pod uwagę podawaną biodostępność oksybutyniny wynoszącą około 6% po podaniu doustnym, można przyjąć bezwzględną biodostępność wynoszącą około 20% dla związku macierzystego po podaniu do pęcherza moczowego.

Dystrybucja

Po podaniu ogólnoustrojowym oksybutynina jest rozprowadzana w tkankach całego ciała. Szacuje się, że objętość dystrybucji po dożylnym podaniu 5 mg chlorowodoru oksybutyniny wynosi 193 l.

Metabolizm

Po podaniu doustnym, oksybutynina jest metabolizowana głównie przez układ enzymatyczny cytochromu P-450, zwłaszcza przez izoenzym CYP3A4, występujący głównie w komórkach wątroby i ściany jelita. Do metabolitów zalicza się nieaktywny farmakologicznie kwas fenylocykloheksyloglikolowy oraz związek aktywny farmakologicznie – N-dietylooksybutyninę.

Po podaniu oksybutyniny do pęcherza moczowego następuje pominięcie metabolizmu żołądkowo-jelitowego i wątrobowego oraz efektu „pierwszego przejścia”, co zmniejsza powstawanie pochodnej N-dietylowej.

Wydaje się, że metabolit N-dietylowy powoduje większe działania antycholinergiczne, w szczególności na gruczoły ślinowe, niż związek macierzysty.

Eliminacja

Po podaniu doustnym i do pęcherza moczowego oksybutynina jest szybko wydalana z organizmu. Na podstawie badań farmakokinetycznych stwierdzono, że oksybutynina po podaniu do pęcherza moczowego podlega wydłużonej eliminacji w porównaniu do oksybutyniny podawanej doustnie, a jej okresy półtrwania w fazie eliminacji wynoszą odpowiednio 2,56 godziny i 1,48 godziny. Stężenia w surowicy zarówno oksybutyniny, jak i jej głównego metabolitu – N-dietylooksybutyniny były nadal wykrywane po 24 godzinach od podania do pęcherza moczowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego lub toksycznego działania miejscowego nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Oksybutynina podawana szczurom w dawkach powodujących toksyczne działanie u matek może powodować zaburzenia rozwoju płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny rozcieńczony (10%)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Ampułkostrzykawki są pojemnikami jednodawkowymi. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka z kopolimeru cykloolefinowego z gwintem typu luer lock (wraz z łącznikiem typu luer lock – niezłączonym w opakowaniu – do połączenia z systemami cewnikowymi)	Ampułko-strzykawka z polipropylenu (do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi)
10 ml roztworu w ampułko-strzykawce (z kopolimeru cykloolefinowego) wyposażonej w tłok i nasadkę z syntetycznej gumy bromobutylowej.	10 ml roztworu w ampułko-strzykawce (z polipropylenu) wyposażonej w tłok i nasadkę z syntetycznej gumy bromobutylowej.

Pudełko zawierające 100 ampułko-strzykawek.

Pudełko zawierające 12 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FARCO-PHARMA GmbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25224

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.03.2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.07.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2023 r.