

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxybutynin Medice, 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:

Sód 3,5 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do pęcherza moczowego

Klarowny, bezbarwny roztwór o pH od 3,8 do 4,2 i osmolalności 280-300 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oxybutynin Medice jest wskazany w celu hamowania nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Początkowe dobieranie dawki powinien przeprowadzić neurourolog pod ścisłą kontrolą urodynamiczną.

Nie ma ustalonych zasad dotyczących schematu dawkowania, ponieważ istnieją znaczne różnice międzypersonalne 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.

Zalecane dawki we wszystkich grupach wiekowych

Zalecenia dotyczące dawek zostały obliczone na podstawie percentyli masy ciała różnych grup wiekowych (tabela 1).

Tabela 1: Zalecane dawki we wszystkich grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Wiek [lata]	Zalecana dobową dawkę początkową [mg]	Zalecana całkowita dawkę dobową [mg]
Dzieci	6 - 12	2	2 - 30
Młodzież	12 - 18	10	10 - 40
Dorośli	19 - 65	10	10 - 40
Osoby w podeszłym wieku	od 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 cewnikowań pęcherza (ang. *clean intermittent catheterisation*, CIC) na dobę, zaleca się następujący schemat dawkowania:

Tabela 2: Zalecany schemat dawkowania dla dawek początkowych 2 mg (dzieci w wieku 6 - 12 lat)

Dawka dobową [mg]	Podawana dawkę na podanie [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 dawkę na podanie [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	-

Pacjenci w podeszłym wieku (od 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 przekraczających 30 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Oxybutynin Medice należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Stosowanie produktu leczniczego Oxybutynin Medice u tych pacjentów powinno być dokładnie monitorowane i może być wymagane zmniejszenie dawek.

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 jałowy jednorazowy cewnik cewki moczowej. Przed założeniem cewnika należy całkowicie opróżnić pęcherz moczowy.

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

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.

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.

Należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego, cewnik cewki moczowej i stopniowany zwężony łącznik typu luer-lock.

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 rozdęcie okrężnicy).
- Miastenia gravis.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania i pacjenci z grupy ryzyka tej choroby.
- Równocześnie stosowana tlenoterapia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Oxybutynin Medice 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, wiążą się działania przeciwocholinergiczne 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.

Stosowanie/podawanie oksybutyniny może uzasadniać następujące ostrzeżenia:

Zaburzenia żołądka i jelit

Przeciwocholinergiczne 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 zatrzymania 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.

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.

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

Dzieci i młodzież

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

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 bisfosfoniawy).

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 przeciwgrybicze z grupy azoli (np. ketokonazol) lub antybiotyki makrolidowe (np. erytromycynę).

Antycholinergiczne działanie oksybutyniny jest zwiększone przez jednoczesne stosowanie innych leków antycholinergiczych lub produktów leczniczych o działaniu antycholinergicznym, takich jak amantadyna i inne stosowane w chorobie Parkinsona leki antycholinergiczne (np. biperydon,

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.

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 Oxybutynin Medice 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 Oxybutynin Medice może powodować senność lub zaburzenia akomodacji.

Pacjentów należy poinformować, że alkohol może nasilać senność powodowaną przez leki antycholinergiczne, takie jak oksybutynina.

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 (jednorazowe)	nieznana

Zaburzenia psychiczne	Apatyczność, omamy, 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 naczyń	Niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	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 białka w moczu, obecność krwi w moczu, 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 psychicznych 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

Departament Monitorowania Niepożądanych

Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można 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 acetylocholin, 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 u pacjentów chorujących na neurogeną nadreaktywność wypieracza i wykazano, że jest on dobrze tolerowany.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oksybutyniny podawanej do pęcherza moczowego (3 x 10 mg na dobę) w porównaniu do podawanej doustnie (3 x 5 mg na dobę) były badane w randomizowanym kontrolowanym badaniu u 35 dorosłych pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza. Po 4 tygodniach leczenia wzrost maksymalnej pojemności pęcherza moczowego (pierwszorzędowy punkt końcowy dla skuteczności) wynosił $116,6 \pm 27,5$ ml w przypadku stosowania do pęcherza moczowego ($p=0,0002$) w porównaniu z $18,1 \pm 27,5$ ml w przypadku stosowania doustnego ($p=0,51$). Różnica była statystycznie istotna ($p=0,0086$). W przypadku obu dróg podania obserwowano statystycznie znamienne różnice w porównaniu do wartości początkowych innych parametrów, takich jak maksymalne napięcie wypieracza i podatność wypieracza. W trakcie długotrwałego stosowania oksybutyniny do pęcherza moczowego (średni czas leczenia 338 dni, $n=15$), maksymalna pojemność pęcherza moczowego utrzymywała się na poziomie obserwowanym podczas wcześniejszego kontrolowanego okresu leczenia (Schröder i in., 2016).

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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Oksybutynina podawana do pęcherza moczowego jest dobrze wchłaniana przez ścianę pęcherza do krążenia ogólnoustrojowego. Pomiarzy stężenia oksybutyniny w osoczu po podaniu do pęcherza moczowego wykazywały dużą zmienność międzyosobniczą, jednak występowało również znaczne wchłanianie leku po podaniu do pęcherza moczowego, osiągając maksymalne stężenia w osoczu po około jednej godzinie.

Farmakokinetyka chlorowodoru 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-dietylooksybutyninę była istotnie mniejsza po wstrzyknięciu (21% ekspozycji po podaniu doustnym). W konsekwencji stosunek metabolitów do związku macierzystego był 14-krotnie mniejszy 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
Sodu chlorek, roztwór (0,9 %)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie znane.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Ampułkostrzykawki są pojemnikami jednodawkowymi - Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy niezwłocznie usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml roztworu w ampułko-strzykawce (kopolimer cykloolefinowy), wyposażonej w tłok (syntetyczna guma bromobutyłowa) i nasadkę (syntetyczna guma bromobutyłowa).

Tacka zawierająca 12, 96 i 96 (opakowanie szpitalne) ampułko-strzykawkę i odpowiednio 12 lub 96 jałowych adapterów ułatwiających podawanie.

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

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Niemcy
Tel.: +49 2371 937-0
Faks: +49 2371 937-106
E-mail: info@medice.de

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26695

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30/12/2021