

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VESOXX 1 mg/ml
intravezikálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 1 mg oxybutyníniumchloridu.

Jedna kalibrovaná naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie s 10 ml oxybutyníniumchloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: 3,56 mg/ml sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Intravezikálny roztok.

Číry, bezfarebný roztok s pH 3,6 až 4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VESOXX 1 mg/ml je indikovaný na potlačenie neurogénnej nadmernej aktivity detruzora (NDO – Neurogenic Detrusor Overactivity) u detí vo veku od 6 rokov a dospelých, ktorí majú kontrolované vyprázdňovanie močového mechúra čistou intermitentou katetrizáciou (CIC – Clean Intermittent Catheterisation), ak nemôžu byť dostatočne riadení liečbou perorálnymi anticholinergikami z dôvodu nedostatočnej účinnosti a/alebo netolerovateľných vedľajších účinkov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prvú úpravu dávky vykoná neuro-urológ pod dôslednou urodynamickou kontrolou.

Neexistujú žiadne pevné pravidlá pre režim dávkovania, pretože sa vyskytujú vysoké interindividuálne rozdiely v tlaku močového mechúra a k dispozícii sú dávky potrebné na zlepšenie neurogénnej nadmernej aktivity detruzora. Dávkový režim (dávky a časovanie) sa preto musí stanoviť individuálne podľa potreby pacienta.

Jednotlivé dávky sa aplikujú na dostatočnú kontrolu uro-dynamických parametrov (maximálny tlak detruzora <40 cm H₂O) s cieľom úplne inhibovať neurogennú nadmernú aktivitu detruzora.

Počas intravezikálnej liečby oxybutynínom sa urodynamické parametre kontrolujú v pravidelných intervaloch, ako ich definuje ošetrojúci urológ.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť oxybutyníniumchloridu u detí vo veku 0 až 5 rokov nebola doteraz stanovená.

Odporúčania na dávkovanie u dospievajúcich od 12 rokov a viac, dospelých a starších osôb
Odporúčania na dávkovanie boli vypočítané podľa percentilov telesnej hmotnosti rôznych vekových skupín (tabuľka č. 1).

Tabuľka 1: Odporúčania na dávkovanie v nasledujúcich vekových skupinách

Veková skupina	Vek [roky]	Odporúčaná denná počiatočná dávka [mg]	Odporúčaná celková denná dávka [mg]
Deti	6 – 12	individuálna, pozri nižšie	2 – 30
Dospievajúci	12 – 18	10	10 – 40
Dospelí	19 – 65	10	10 – 40
Staršie osoby	nad 65	10	10 – 30

Ak sa považujú za potrebné vyššie dávky ako počiatočná dávka, dávka sa má zvýšiť pomocou postupného prístupu, kým sa nedosiahne dostatočná kontrola neurogénnej nadmernej činnosti detruzora, aby sa umožnilo dôsledné monitorovanie účinnosti a bezpečnosti. Požadované denné udržiavacie dávky sa môžu rozdeliť do niekoľkých aplikácií (tabuľka č. 2 a 3). Vzhľadom na počet šiestich čistých intermitentných katetrizácií (CIC) sa denne odporúča nasledujúca schéma dávkovania:

Tabuľka 2: Odporúčaná schéma dávkovania (deti od 6 do 12 rokov)

Denná dávka [mg]	Podaná dávka na aplikáciu [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	–

Tabuľka č. 3: Odporúčaná schéma dávkovania pre počiatočnú dávku 10 mg (dospievajúci od 12 rokov a viac, dospelí a staršie osoby)

Denná dávka [mg]	Podaná dávka na aplikáciu [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	–

Deti (od 6 do 12 rokov)

Dávkovanie je individuálne, s počiatočnou dávkou 0,1 mg/kg intravezikálne ráno.

Dávka sa môže po 1 týždni liečby upraviť. Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Na dosiahnutie primeraného účinku sa môže denná dávka zvýšiť až na 30 mg denne za predpokladu, že budú tolerované vedľajšie účinky. Jedna dávka by nemala prekročiť 10 mg.

Bezpečnosť a účinnosť oxybutyníniumchloridu u detí mladších ako 6 rokov nebola doteraz stanovená.

Starší (nad 65 rokov)

Tak ako pri iných anticholinergických liekoch je potrebné byť opatrní u oslabených a starších pacientov, najmä ak sa vyžadujú dávky vyššie ako 30 mg denne (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

VESOXX 1 mg/ml sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Použitie lieku VESOXX 1 mg/ml u týchto pacientov sa má starostlivo sledovať a môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Intravezikálne použitie.

Injekčná striekačka je určená na jednorazové použitie alebo na použitie druhýkrát. Použitie na druhýkrát je prísne obmedzené na rovnakého pacienta, musí sa uskutočniť do 24 hodín po prvom otvorení a liek majú podávať len zdravotnícki pracovníci. Dôkladne skontrolujte, či zostávajúci objem je postačujúci na opätovné použitie.

Na zaistenie bezpečnej a účinnej liečby musia byť pacienti oboznámení s postupom čistej intermitentnej katetrizácie (CIC). Pacienti a/alebo príbuzní, opatrovatelia musia byť vyškolení o CIC a postupe podávania odbornými zdravotníckymi pracovníkmi.

Keď sú podmienky prostredia aseptické, do močového mechúra sa vloží sterilný jednorazový uretrálny katéter. Močový mechúr musí byť pred instiláciou úplne vyprázdnený.

Kalibrovaná naplnená injekčná striekačka sa vyberie z blistra a zo striekačky sa odstráni viečko. Pred odstránením tesniaceho viečka stlačte piest, aby sa uvoľnil tlakový bod. Tým sa zabezpečí, že s injekčnou striekačkou sa bude manipulovať ľahko a rovnomerne.

Zužujúci sa kužeľ injekčnej striekačky je pripojený priamo ku katétru. Požadované množstvo roztoku oxybutynínu sa zavedie do močového mechúra konštantným stláčaním piesta injekčnej striekačky.

Ak sa vyžaduje aplikácia menej ako 10 ml (obsah jednej injekčnej striekačky), a neodporúča sa opakované použitie, nepoužitý roztok zostane v injekčnej striekačke, ktorú je potrebné neskôr odniesť do lekárne na likvidáciu.

V prípade použitia na dvakrát sa injekčná striekačka smie použiť druhýkrát iba u rovnakého pacienta a musí byť podávaná zdravotníckym pracovníkom v čistom a kontrolovanom prostredí. Po prvej instilácii sa katéter musí zlikvidovať a na druhú instiláciu s použitím tej istej striekačky sa musí použiť nový, sterilný katéter.

Ihneď po použití sa uistite, že viečko je správne nasadené na injekčnej striekačke a injekčná striekačka je správne uložená na ďalšie použitie. Injekčná striekačka sa musí uchovávať mimo dosahu nepovolaných osôb. Na opakované použitie sa má vždy použiť len jedna naplnená injekčná striekačka. Po druhom použití (t. j. po 24 hodinách) sa musí injekčná striekačka zlikvidovať a následne sa má použiť nová injekčná striekačka.

Po instilácii sa katéter odstráni a zlikviduje.

Instilovaný roztok zostáva v močovom mechúri až do ďalšej katetrizácie.

Všetok nepoužitý liek a uretrálny katéter sa musia zlikvidovať (pozri časť 6.3) v súlade s národnými požiadavkami.

Trvanie liečby závisí od symptómov, základnej choroby a/alebo cieľa liečby a stanoví ho ošetrojúci lekár.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažné gastrointestinálne stavy (napríklad závažná ulcerózna kolitída a toxický megakolón)
- Ťažká myasténia
- Glaukóm s úzkym uhlom a u pacientov, ktorí sú ohrození týmito ochoreniami.
- Pacienti s obštrukciou močových ciest, u ktorých môže nastať retencia moču
- Časté nočné močenie spôsobené chorobou srdca alebo obličiek
- Súbežná oxygenoterapia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri infekcii močových ciest sa má začať vhodná antibakteriálna liečba.

VESOXX 1 mg/ml sa má používať s opatnosťou u starších pacientov, ktorí môžu byť citlivejší na účinky centrálne pôsobiacich anticholinergík.

S používaním oxybutynínu sú spojené psychiatrické účinky a udalosti súvisiace s vplyvom anticholinergík na CNS, ako sú poruchy spánku (napr. nespavosť) a kognitívne poruchy, najmä u starších pacientov (nad 65 rokov). Pri podávaní oxybutynínu súbežne s inými anticholinergickými liekmi sa vyžaduje obozretnosť (pozri tiež časť 4.5). Ak sa u pacienta vyskytnú takéto udalosti, treba zvážiť vysadenie lieku.

Sublingválne nitráty sa v dôsledku sucha v ústach nedokážu rozpustiť pod jazykom, čo vedie k zníženiu liečebného účinku (pozri časť 4.5).

Užívanie/podávanie liekov na báze oxybutynínu môže vyžadovať nasledujúce upozornenia:

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Anticholinergické lieky môžu znižovať gastrointestinálnu motilitu a s ohľadom na riziko gastrickej retencie je pri ich používaní u pacientov s gastrointestinálnymi obštrukčnými ochoreniami potrebná zvýšená opatnosť. Mali by sa používať opatrne aj u pacientov, ktorí majú hiátovú herniu/gastroezofageálny reflux.

Anticholinergické lieky sa majú používať opatrne u pacientov, ktorí majú autonómnu neuropatiu alebo kognitívne poruchy a u pacientov s ochorením pečene alebo obličiek (pozri časť 4.2).

Pacientov treba informovať, že pri používaní anticholinergík, ako je oxybutynín, v horúcom prostredí sa môže prejaviť vyčerpanosť z tepla (horúčka a úpal v dôsledku zníženého potenia).

Oxybutynín môže zhoršovať príznaky hypertyreoidizmu, koronárneho srdcového ochorenia, kongestívneho zlyhania srdca, srdcových arytmií, tachykardie, hypertenzie a hypertrofie prostaty.

Keďže oxybutynín môže byť príčinou vzniku glaukómu s úzkym uhlom, pacient by mal byť poučený, aby v prípade, ak si je vedomý náhlejšej straty zrakovkej ostrosti alebo bolesti očí, okamžite kontaktoval lekára. Počas liečby je občasne potrebné sledovať zrakovú ostrosť a vnútroočný tlak.

Oxybutynín môže potláčať sekréciu slín, čo môže viesť k vzniku zubného kazu, paradentóze alebo orálnej kandidóze.

Riziko anticholinergických nežiaducich účinkov je jednoznačne nižšie pri intravezikálnom podaní proti perorálnemu. Je to pravdepodobne preto, že oxybutynín sa absorbuje dlhšiu dobu s oneskoreným vrcholom sérovej hladiny a nižším stupňom metabolizmu na aktívny metabolit N-desetyl-oxybutynín, čo je hlavnou príčinou týchto vedľajších účinkov.

Pediatrická populácia

U detí sa má VESOXX 1 mg/ml používať opatrne, pretože môžu byť citlivejšie na účinky lieku, najmä môže vyvolať nežiaduce reakcie na CNS a psychiatrické nežiaduce reakcie.

U detí dlhodobo liečených intravezikálnym oxybutynínom sa pozorovala zvýšená frekvencia asymptomatickej bakteriúrie a infekcií dolných močových ciest. V prípade infekcií močových ciest počas liečby oxybutynínom sa má nasadiť vhodná antibakteriálna liečba.

Tento liek obsahuje 3,56 mg sodíka na 1 ml, čo zodpovedá 0,18 % maximálneho denného príjmu odporúčaného Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO), čo sú u dospelých osoby 2 g sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Anticholinergické látky môžu v dôsledku anticholinergických účinkov na gastrointestinálnu motilitu potenciálne meniť vstrebávanie niektorých súbežne podávaných liekov.

Anticholinergické lieky sa majú používať opatrne u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky (ako sú bisfosfonáty), ktoré môžu vyvolať alebo zhoršiť ezofagitídu.

Z dôvodov sucha v ústach sa sublingválne podané nitráty môžu rozpúšťať v menšej miere, čo môže viesť k ich zníženému liečebnému účinku. Pacienti liečení sublingválnymi nitrátmi by preto pred ich podaním mali dostať pokyn, aby si zvlhčili ústnu sliznicu (pozri časť 4.4).

Oxybutynín sa metabolizuje izoenzýmom CYP 3A4 cytochrómu P 450. Aplikáciou oxybutynínu intravezikálne sa tento metabolizmus prvého prechodu zväčša obchádza. Interakcie s liekmi, ktoré inhibujú izoenzým CYP 3A4 cytochrómu P 450, však nemožno vylúčiť. Toto sa musí zohľadniť pri používaní azolových antimykotík (napr. ketokonazolu) alebo makrolidových antibiotík (napr. erytromycínu) súbežne s oxybutynínom.

Anticholinergická aktivita oxybutynínu sa zvyšuje pri súbežnom používaní s inými anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou, ako je amantadín a iné anticholinergické antiparkinsoniká (napr. biperidén, levodopa), antihistaminiká, antipsychotiká (napr. fenotiazíny, butyrofenóny, klopazín), chinidín, tricyklické antidepresíva, atropín a príbuzné zlúčeniny, ako sú atropínové spazmolytiká a dipyridamol.

Oxybutynín môže antagonizovať prokinetickú liečbu.

Súbežné užívanie s inhibítormi cholinesterázy môže viesť k zníženiu účinnosti inhibítorov cholinesterázy.

Pacientov treba informovať, že alkohol môže zvyšovať ospalosť spôsobenú anticholinergickými látkami, ako je oxybutynín (pozri časť 4.7).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o intravezikálnom používaní oxybutynínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali miernu reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). VESOXX 1 mg/ml sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu.

Dojčenie

Dostupné informácie preukazujú, že oxybutynín sa vylučuje do mlieka potkanov, nie je však známe, či sa vylučuje aj do ľudského materského mlieka. Používanie oxybutynínu sa neodporúča počas dojčenia.

Fertilita

Údaje o možných účinkoch užívania oxybutynínu u ľudí na plodnosť mužov a žien nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na to, že VESOXX 1 mg/ml môže spôsobiť ospalosť alebo poruchy akomodácie, pacienti majú byť upozornení, aby boli opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované s oxybutyníniumchloridom, ako je sucho v ústach, somnolencia a zápcha, odrážajú hlavne typické anticholinergické vlastnosti aktívnej zložky.

V tabuľke č. 4 sú uvedené nežiaduce reakcie z klinických štúdií s intravezikálnou aplikáciou oxybutyníniumchloridu. Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie z klinických štúdií s intravezikálnou aplikáciou oxybutyníniumchloridu

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest, asymptomatická bakteriúria	Neznáme
Poruchy endokrinného systému	Hyperprolaktinémia, zvýšenie prolaktínu	Neznáme
Psychické poruchy	Apatia, halucinácie, kognitívne poruchy, hyperaktivita, nespavosť, agorafóbia, dezorientácia	Neznáme
Poruchy nervového systému	Porucha pozornosti, závrat, bolesť hlavy, somnolencia, únava, dysgeúzia, znížená úroveň vedomia, strata vedomia, anticholinergický syndróm, záchvat	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Neznáme
Poruchy oka	Suché oko, abnormálne pocity v oku, porucha akomodácie	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Supraventrikulárna tachykardia	Neznáme
Poruchy ciev	Hypotenzia, návaly tepla na tvári	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha, sucho v ústach, abdominálne ťažkosti, bolesti dolnej časti brucha, bolesť hornej časti brucha, nevoľnosť, dyspepsia, hnačka	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypohidróza, vyrážka, nočné potenie	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	Nutkanie na močenie, proteinúria, hematúria, poruchy močenia	Neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste instilácie, smäd, nepríjemné pocity v hrudníku, pocit chladu	Neznáme

Jeden pacient zaznamenal zníženú nasýtenosť kyslíkom pri domácej oxygenoterapii (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Deti môžu byť na účinky lieku citlivejšie a môžu mať najmä psychické nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie spojené s CNS.

Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že súvisia s anticholinergickou liečbou, ale nie sú pozorované pri intravezikálnom podávaní oxybutynínu počas klinických štúdií, sú vracanie, anorexia, znížená chuť do jedla, dysfagia, gastroezofageálny reflux, pseudoobštrukcia u rizikových pacientov (starší pacienti alebo pacienti so zápchou a liečení inými liekmi, ktoré znižujú črevnú motilitu), stav zmätenosti, agitácia, úzkosť, nočné mory, paranoia, symptómy depresie, závislosť na oxybutyníne (u pacientov s anamnézou užívania drog alebo návykových látok), arytmia, horúčka, glaukóm so zatvoreným uhlom, zvýšený očný tlak, suchá koža, angioedém, urtikária, fotosenzitivita, precitlivosť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania pri intravezikálnom podávaní oxybutynínu.

Symptómy

Symptómy predávkovania oxybutynínom progredujú od zintenzívnenia bežných vedľajších účinkov na poruchy CNS (od nepokoja a vzrušenia až po psychotické správanie), zmeny v obehovej sústave (návaly horúčavy, pokles krvného tlaku, zlyhanie obehovej sústavy atď.), respiračné zlyhanie, paralýza a kóma.

Liečba

Močový mechúr sa má ihneď vyprázdniť cez katéter.

V prípade predávkovania sa majú pacienti starostlivo sledovať a symptomaticky liečiť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky na časté močenie a inkontinenciu
ATC kód: G04BD04

Mechanizmus účinku

Oxybutynín pôsobí ako kompetitívny antagonistu acetylcholínu na postgangliové muskarínové receptory, čo vedie k relaxácii hladkého svalstva močového mechúra.

Oxybutyníniumchlorid je anticholínergná látka, ktoré tiež priamo pôsobí antispazmoliticky na hladký sval. Zabraňuje kontrakcii močového mechúra a zmierňuje kŕče vyvolané rôznymi stimulmi; zvyšuje objem močového mechúra, znižuje frekvenciu kontrakcií a oddaľuje túžbu vyprázdniť sa pri poruche neurogénneho močového mechúra. Uvoľnenie hladkého svalstva je výsledkom účinku, antagonizmu procesov distálnych k neuromuskulárnemu spojeniu, ktorý je podobný účinku papaverínu, okrem anticholinergického účinku blokujúceho receptory muskarínového typu. Navyše má oxybutyníniumchlorid lokálne anestetické vlastnosti.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické vlastnosti oxybutynínu boli študované po intravezikálnej aplikácii u detí s neurogénou nadmernou aktivitou detruzora. Účinky na inkontinenciu a urodynamické premenné boli zjavné vo väčšine prípadov došlo k zlepšeniu oboch parametrov. Počet hyperaktívnych kontrakcií sa výrazne znížil. Zvýšila sa priemerná cystometrická kapacita mechúra a priemerná cystometrická až očakávaná kapacita močového mechúra, zatiaľ čo koncový tlak močového mechúra sa znížil.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť intravezikálnej liečby oxybutynínom pri neurogénej dysfunkcii močového mechúra sa skúmala v klinických štúdiách v krátkodobom i dlhodobom užívaní.

Takmer vo všetkých štúdiách bola intravezikálna liečba oxybutyníniumchloridom účinná a ukázalo sa, že je dobre tolerovaná u pacientov (u dospelých i detí) trpiacich neurogénou nadmernou aktivitou detruzora. NDO bola hlavne následkom poranenia miechy alebo meningomyelokély, hoci do štúdie boli zahrnutí aj pacienti s tetraplégiou, paraplégiou, sklerózou multiplex a Parkinsonovou chorobou.

V prospektívnej klinickej štúdii u 15 detí sa priemerná cystometrická kapacita mechúra zvýšila z východiskovej hodnoty 114,2 ml na 127,4 ml ($p > 0,05$) a 161,1 ml ($p = 0,0091$) po 1,5 hodine a 4 mesiacoch intravezikálnej liečby v uvedenom poradí (Buyse a kol. 1995). Priemerné plnenie močového mechúra bolo významne zvýšené z 2,5 ml/cm H₂O na začiatku štúdie na 11,495 ml/cm H₂O ($p = 0,0114$) po 4 mesiacoch liečby. V ďalšej prospektívnej štúdii na 13 deťoch ukázalo po intravezikálnej liečbe 12 z nich výrazne zlepšenú kontinenciu (Åmark et al., 1998). V retrospektívnom dlhodobom vyhodnotení u 13 detí sa priemerný konečný plniaci tlak močového mechúra znížil z $52,5 \pm 24$ na $24,5 \pm 14,4$ cm H₂O (Humblet et al., 2014).

Ďalšia prospektívna multicentrická klinická štúdia, ktorá skúmala účinnosť medzi intravezikálnym a perorálnym podaním oxybutynínu u 35 pacientov (vo veku medzi 18 a 70 rokov) trpiacich NDO, potvrdenou predchádzajúcimi urodynamickými štúdiami a minimálnou dobou CIC 6 týždňov (Schröder a kol., 2016). Štúdia potvrdila, že maximálna kapacita močového mechúra sa významne zvýšila po intravezikálnej liečbe z 18,1 ml (po perorálnej aplikácii) na 116,6 ml (po intravezikálnej aplikácii).

Ďalšia štúdia vystavila počas 6 mesiacov 25 dospelých pacientov (vo veku od 18 do 64 rokov) s poraním miechy, u ktorých zlyhala štandardná perorálna liečba oxybutynínom, intravezikálnej liečbe oxybutynínom, (Pannek a kol., 2000). Intravezikálna liečba viedla k zvýšeniu objemu plnenia močového mechúra z 349 na 420 ml. Priemerný maximálny tlak pri plnení sa výrazne znížil z 54 na 26,5 cm H₂O. Tlaky detruzora pri plnení sa počas trvania štúdie vrátili na hodnoty menšie ako 40 cm H₂O u 21 z 25 pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Intravezikálne podávaný oxybutynín je dobre absorbovaný cez stenu močového mechúra do systémového obehu.

Merania plazmatických koncentrácií oxybutynínu po intravezikálnom podaní odhalili rozsiahlu interindividuálnu variabilitu, ale došlo aj k výraznej absorpcii lieku aj po intravezikálnej aplikácii s maximálnymi koncentraciami v plazme dosiahnutými po približne jednej hodine.

Farmakokinetika intravezikálneho oxybutyníniumchloridu sa skúmala u zdravých dobrovoľníkov. Systémová expozícia (AUC) racemického oxybutynínu bola významne vyššia po instilácii (294 %) v porovnaní s perorálnym podaním. Naproti tomu systémová expozícia metabolitu N-desetyl-oxybutynínu bola po instilácii významne nižšia (21 % expozície po perorálnom podaní). V dôsledku toho bol pomer metabolit-rodíč 14-krát nižší v prípade intravezikálnej aplikácie.

Tieto pozorovania jasne ukazujú, že spôsob podávania silne ovplyvňuje absorpciu a najmä metabolizmus oxybutynínu pri prvom prechode. Je zrejmé, že účinok prvého prechodu je výrazne znížený v prípade intravezikálnej aplikácie.

Vzhľadom na uvádzanú biologickú dostupnosť oxybutynínu približne 6 % po perorálnom podaní môže byť po intravezikálnej instilácii odhadnutá absolútna biologická dostupnosť približne 20 % pre pôvodnú zlúčeninu.

Distribúcia

Po systémovej absorpcii sa oxybutynín rozsiahle distribuuje do telových tkanív. Odhadovaný distribučný objem po intravenóznom podaní 5 mg oxybutyníniumchloridu dosahuje 193 l.

Biotransformácia

Perorálne podaný oxybutynín sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom enzýmových systémov cytochrómu P450, hlavne CYP3A4, nachádzajúci sa hlavne v pečeni a v črevnej stene. Medzi metabolity patrí kyselina fenylcyklohexylglykolová, ktorá je farmakologicky neúčinná a N-desetyloxybutynín (DEOB), ktorý je farmakologicky účinný.

Intravezikálna aplikácia oxybutynínu zväčša obchádza prvý prechod gastrointestinálnym a pečenným metabolizmom, čím sa znižuje tvorba N-desetyl metabolitu.

Zdá sa, že metabolit N-desetyl vyvoláva silnejšie anticholinergické vedľajšie účinky, najmä na slinných žľazách, ako pôvodná zlúčenina.

Eliminácia

Oxybutynín sa rýchlo vylučuje z tela po perorálnom a intravezikálnom podaní. Z farmakokinetických štúdií sa usúdilo, že intravezikálny oxybutynín vykazuje predĺženú elimináciu v porovnaní s perorálnou aplikáciou, s hlásenými eliminačnými polčasmi 2,56 a 1,48 hodiny. Koncentrácie oxybutynínu, aj jeho hlavného metabolitu N-desetyloxybutynínu boli po intravezikálnom podaní zistiteľné v sére po dobu 24 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií akútnej toxicity, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a lokálnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dávkach toxických pre matku môže oxybutynín podávaný perorálne spôsobiť u potkanov malformácie plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková
Chlorid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neznáme.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Naplnené injekčné striekačky sú vhodné na jednorazové použitie alebo na použitie druhýkrát. Každá injekčná striekačka sa musí použiť do 24 hodín po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke (polypropylénová) s piestovou zátkou (syntetická brómbutyllová guma) a viečkom (syntetická brómbutyllová guma).

Škatuľa so 100 naplnenými injekčnými striekačkami.

Škatuľa s 12 naplnenými injekčnými striekačkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

FARCO-PHARMA GmbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

53/0046/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. februára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025