

Velariq 1 mg/ml Lösung zur intravesikalen Anwendung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velariq 1 mg/ml Lösung zur intravesikalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1 mg Oxybutyninhydrochlorid.

Eine skalierte Fertigspritze mit 10 ml Lösung enthält 10 mg Oxybutyninhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natrium 3,5 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur intravesikalen Anwendung.

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 3,8 bis 4,2 und einer Osmolalität von 280–300 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Velariq 1 mg/ml wird angewendet zur Unterdrückung einer neurogenen Detrusorüberaktivität (NDÜ) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren und nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die erstmalige Dosisanpassung ist von einem Neuro-Urologen unter engmaschiger urodynamischer Kontrolle durchzuführen.

Es gibt keine festen Regeln für das Dosierungsschema, da abhängig vom jeweiligen Patienten große Unterschiede hinsichtlich des Blasendrucks und der für die Besserung der neurogenen Detrusorüberaktivität erforderlichen Dosen bestehen. Das Dosierungsschema (Dosen und Zeitplan) muss daher individuell und entsprechend den Patientenanforderungen festgelegt werden.

Die einzelnen Dosen werden verabreicht, um urodynamische Parameter in erforderlichem Umfang zu steuern (maximaler Detrusordruck < 40 cm H₂O) und eine vollständige Hemmung der neurogenen Detrusorüberaktivität zu erreichen.

Im Verlauf der Therapie mit intravesikal verabreichtem Oxybutynin müssen urodynamische Parameter in regelmäßigen Abständen gemäß den Vorgaben des behandelnden Urologen kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxybutyninhydrochlorid bei Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Dosisempfehlungen für die folgenden Altersgruppen

Die Dosisempfehlungen werden anhand der Körpergewicht-Perzentile der verschiedenen Altersgruppen berechnet (Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Falls höhere Dosen als die Anfangsdosis als notwendig erachtet werden, ist die Dosis schrittweise zu erhöhen, bis die neurogene Detrusorüberaktivität ausreichend unter Kontrolle und gleichzeitig eine engmaschige Überwachung von Wirksamkeit und Sicherheit möglich ist.

Die erforderlichen täglichen Erhaltungsdosen können auf mehrere Applikationen verteilt werden (Tabelle 2 und 3).

Ausgehend von einer Anzahl von sechs sauberen intermittierenden Katheterisierungen (Clean Intermittent Catheterisation; CIC) pro Tag wird das folgende Dosisschema empfohlen:

Siehe Tabellen 2 und 3

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Wie auch mit anderen anticholinergen Wirkstoffen ist bei gebrechlichen und älteren Patienten Vorsicht geboten, insbesondere falls Dosen über 30 mg pro Tag als notwendig erachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- oder Niereninsuffizienz

Velariq 1 mg/ml ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktionen mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung von Velariq 1 mg/ml bei diesen Patienten ist engmaschig zu überwachen; Dosisreduktionen könnten erforderlich sein.

Art der Anwendung

Intravesikale Anwendung.

Für eine sichere und wirksame Behandlung müssen die Patienten mit dem Verfahren der sauberen intermittierenden Katheterisierung (CIC) vertraut sein. Die Patienten und/oder Angehörigen bzw. Pflegepersonen müssen von spezialisierten medizinischen Fachkräften in die Durchführung der CIC und in die Verabreichung des Arzneimittels eingewiesen werden.

Nach Herstellung von aseptischen Umgebungsbedingungen wird ein steriler Blasen-katheter zum Einmalgebrauch in die Harnblase eingeführt. Die Blase muss vor der Instillation vollständig entleert werden.

Die skalierte Fertigspritze wird aus dem Beutel entnommen und die Kappe von der Spritze entfernt.

Ein stufenförmiger konischer Luer-Lock-Adapter wird auf die Spitze der Spritze geschraubt. Mit Hilfe des stufenförmigen konischen Luer-Lock-Adapters wird die Spritze mit dem Katheter verbunden. Die erforderliche Menge an Oxybutynin-Lösung wird in die Harnblase instilliert, indem der Kolben der Spritze kontinuierlich heruntergedrückt wird.

Falls weniger als 10 ml (der Inhalt einer Spritze) benötigt werden, bleibt die nicht verwendete Lösung in der Spritze, die später zur Entsorgung in eine Apotheke gebracht wird.

Nach der Instillation wird der Katheter entfernt.

Tabelle 1: Dosisempfehlungen für die folgenden Altersgruppen

Altersgruppe	Alter [Jahre]	Empfohlene tägliche Anfangsdosis [mg]	Empfohlene Gesamttagesdosis [mg]
Kinder	6–12	2	2–30
Jugendliche	12–18	10	10–40
Erwachsene	19–65	10	10–40
Ältere Patienten	ab 65	10	10–30

Tabelle 2: Empfohlenes Dosisschema für Anfangsdosen von 2 mg (Kinder von 6–12 Jahren)

Tagesdosis [mg]	Verabreichte Dosis pro Applikation [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	-

Tabelle 3: Empfohlenes Dosisschema für Anfangsdosen von 10 mg (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene und ältere Patienten)

Tagesdosis [mg]	Verabreichte Dosis pro Applikation [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	-

Die instillierte Lösung bleibt bis zur nächsten Katheterisierung in der Harnblase.

Nicht verwendetes Arzneimittel, der Blasen-katheter und der stufenförmige konische Luer-Lock-Adapter müssen entsorgt werden.

Die Behandlungsdauer ist abhängig von den Symptomen, der zu Grunde liegenden Erkrankung und/oder dem Behandlungsziel und wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere gastrointestinale Erkrankungen (z. B. schwere Colitis ulcerosa und toxisches Megakolon).
- Myasthenia gravis.
- Engwinkelglaukom und Patienten mit einem Risiko für diese Erkrankungen.
- Begleitende Sauerstofftherapie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Fall einer bestehenden Harnwegsinfektion muss eine geeignete antibakterielle Therapie eingeleitet werden.

Bei der Anwendung von Velariq 1 mg/ml bei älteren Patienten, die für die Effekte von zentral wirkenden Anticholinergika empfindlicher sein könnten, ist Vorsicht geboten.

In Verbindung mit der Anwendung von Oxybutynin ist es zu anticholinergen Ereignissen mit psychiatrischen Beschwerden und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) gekommen, beispielsweise zu Schlafstörungen (z. B. Schlaflosigkeit) und kognitiven Störungen, insbesondere bei älteren Patienten. Bei der Verabreichung von Oxybutynin zusammen mit anderen anticholinergen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Falls es bei einem Patienten zu derartigen Ereignissen kommt, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

Es ist möglich, dass sich sublinguale Nitrate unter der Zunge aufgrund von Mundtrockenheit nicht auflösen, sodass es zu einer verringerten therapeutischen Wirkung kommt.

Die Anwendung/Verabreichung von Oxybutynin-Produkten könnte folgende Vorsichtshinweise erfordern:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Anticholinerge Arzneimittel können die gastrointestinale Motilität verringern und müssen bei Patienten mit obstruktiven Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer Magenretention besteht. Auch bei der Anwendung bei Patienten mit Hiatushernie/gastroösophagealem Reflux ist Vorsicht geboten.

Bei der Anwendung von anticholinergen Arzneimitteln bei Patienten mit einer autonomen Neuropathie oder mit kognitiven Beeinträchtigungen ist Vorsicht geboten.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass es zu einer Hitzeerschöpfung (Fieber und Hitzschlag aufgrund von verringertem Schwitzen) kommen kann, wenn

Anticholinergika wie Oxybutynin in einer heißen Umgebung angewendet werden.

Oxybutynin kann die Symptome folgender Erkrankungen verstärken: Hyperthyreose, koronare Herzerkrankung, kongestives Herzversagen, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie, Hypertonie und Prostatahypertrophie.

Oxybutynin könnte zu einer Unterdrückung der Speichelsekretion und in der Folge zu Karies, Parodontose oder oraler Kandidose führen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Velariq 1 mg/ml bei Kindern ist Vorsicht geboten, da diese empfindlicher für die Wirkung des Produktes sein könnten, insbesondere in Hinblick auf psychiatrische und das ZNS betreffende Nebenwirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,18 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anticholinerge Substanzen können aufgrund der anticholinergen Wirkungen auf die gastrointestinale Motilität die Resorption bestimmter gemeinsam verabreichter Arzneimittel potenziell verändern.

Bei der Anwendung von anticholinergen Arzneimitteln bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, welche eine Ösophagitis verursachen oder verschlimmern können (beispielsweise Bisphosphonate), ist Vorsicht geboten.

Oxybutynin wird vom Cytochrom P450-Isoenzym CYP 3A4 metabolisiert. Durch die intravesikale Anwendung von Oxybutynin wird dieser First-Pass-Metabolismus größtenteils umgangen. Allerdings können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die das Cytochrom P450-Isoenzym CYP 3A4 hemmen, nicht ausgeschlossen werden. Dies muss bedacht werden, wenn Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol) oder Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin) zusammen mit Oxybutynin angewendet werden.

Die anticholinerge Wirkung von Oxybutynin wird durch die gleichzeitige Anwendung von anderen Anticholinergika bzw. von Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung verstärkt, beispielsweise durch Amantadin und andere anticholinerge Arzneimittel gegen Parkinson (z. B. Biperiden, Levodopa), Antihistaminika, Antipsychotika (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Clozapin), Chinidin, trizyklische Antidepressiva, Atropin und verwandte Verbindungen wie atropinische Spasmolytika, Diprydamol.

Oxybutynin könnte eine prokinetische Therapie antagonisieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der intravesikalen Anwendung von Oxybutynin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien

haben eine geringe Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Velariq 1 mg/ml sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Vorliegende Daten zeigen, dass Oxybutynin bei Ratten in die Muttermilch übergeht; allerdings ist nicht bekannt, ob dies auch bei Menschen der Fall ist. Die Anwendung von Oxybutynin während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Daten über mögliche Auswirkungen der Anwendung von Oxybutynin auf die Fertilität bei Mann und Frau liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da Velariq 1 mg/ml eine Somnolenz oder Störungen der Akkommodation hervorrufen könnte, muss Patienten geraten werden, bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass Alkohol die durch anticholinerge Substanzen wie Oxybutynin verursachte Schläfrigkeit verstärken könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die mit Oxybutyninhydrochlorid beobachteten Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Somnolenz und Obstipation entsprechen größtenteils den typischen anticholinergen Eigenschaften des Wirkstoffs.

In Tabelle 4 sind Nebenwirkungen aus klinischen Studien zur intravesikalen Anwendung von Oxybutyninhydrochlorid aufgeführt. Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3

Bei einem Patienten kam es im Rahmen einer Sauerstofftherapie zuhause zu einer verringerten Sauerstoffsättigung (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Kinder könnten empfindlicher für die Wirkung des Produktes sein, insbesondere in Hinblick auf psychiatrische und das ZNS betreffende Nebenwirkungen.

Die folgenden Nebenwirkungen treten bekanntermaßen bei einer anticholinergen Therapie auf, wurden aber bei der intravesikalen Anwendung von Oxybutynin im Rahmen von klinischen Studien nicht beobachtet: Erbrechen, Anorexie, verminderter Appetit, Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Pseudoobstruktion bei Risikopatienten (ältere Personen oder Patienten mit Obstipation und bei Behandlung mit anderen Arzneimitteln, welche die intestinale Motilität verringern), Verwirrheitszustand, Agitiertheit, Angst, Alpträume, Paranoia,

Tabelle 4: Nebenwirkungen aus klinischen Studien zur intravesikalen Anwendung von Oxybutyninhydrochlorid.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion, asymptomatische Bakteriurie	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Hyperprolaktinämie, Prolaktin erhöht (einmalig)	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Teilnahmslosigkeit, Halluzinationen, kognitive Störungen, Hyperaktivität, Schlaflosigkeit, Agoraphobie, Orientierungsstörung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Ermüdung, Dysgeusie, getrübler Bewusstseinszustand, Bewusstlosigkeit, anticholinerges Syndrom, Krampfanfall	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Trockenes Auge, anomale Sinnesempfindung des Auges, Akkommodationsstörung	Nicht bekannt
Herzkrankungen	Supraventrikuläre Tachykardie	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Gesichtsrötung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hypohidrose, Ausschlag, nächtliches Schwitzen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harndrang, Proteinurie, Hämaturie, Störungen bei der Entleerung der Harnblase	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Instillationsstelle, Durst, Brustkorbbeschwerden, Kältegefühl	Nicht bekannt

Symptome einer Depression, Abhängigkeit von Oxybutynin (bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Drogen- oder Substanzmissbrauch), Arrhythmie, Hitzschlag, Engwinkelglaukom, Augeninnendruck erhöht, trockene Haut, Angioödem, Urtikaria, Photosensitivität, Überempfindlichkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Deutschland:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet :
www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung bei der intravesikalen Anwendung von Oxybutynin berichtet.

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung von Oxybutynin äußern sich in einer Intensivierung der üblichen Nebenwirkungen auf das ZNS (von Unruhe und Aufregung bis zu psychotischem Verhalten), Veränderungen des Blutkreislaufs (Hitzegefühl, Abfall des Blutdrucks, Kreislaufversagen usw.), respiratorische Insuffizienz, Lähmung und Koma.

Behandlung

Die Harnblase muss umgehend über den Katheter entleert werden.

Im Fall einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig überwacht und symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz, ATC-Code: G04BD04.

Wirkmechanismus

Oxybutynin wirkt als kompetitiver Antagonist von Acetylcholin auf postganglionäre Muskarinrezeptoren, was zu einer Entspannung der glatten Blasenmuskulatur führt.

Oxybutyninhydrochlorid ist eine anticholinerg Substanz, die auch eine direkte krampflösende Wirkung auf die glatte Muskulatur hat. Es hemmt die Blasenkontraktion und lockert Spasmen, die durch verschiedene Stimuli ausgelöst werden; es vergrößert das

Blasenvolumen, verringert die Häufigkeit von Kontraktionen und verzögert den Drang zum Wasserlassen bei Störungen im Rahmen einer neurogenen Blase. Die Entspannung der glatten Muskulatur resultiert aus der Papaverin-ähnlichen Wirkung einer Antagonisierung der Prozesse distal der neuromuskulären Endplatte zusätzlich zur anticholinergen blockierenden Wirkung der Muskarinrezeptoren. Darüber hinaus hat Oxybutyninhydrochlorid Eigenschaften eines Lokalanästhetikums.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxybutynin wurden nach intravesikaler Applikation bei Kindern mit neurogener Detrusorüberaktivität untersucht. Die Auswirkungen auf Inkontinenz und urodynamische Variablen waren ausgeprägt und besserten bei der Mehrzahl der Fälle beide Aspekte. Die Anzahl der Kontraktionen durch Überaktivität verringerte sich signifikant. Es wurde eine Vergrößerung der mittleren zystometrischen Blasenkapazität und der mittleren Blasenkapazität (zystometrisch vs. erwartet) beobachtet; gleichzeitig verringerte sich der Blasendruck bei voller Blase.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit der intravesikalen Oxybutynin-Behandlung einer neurogenen Blasen-funktionsstörung wurde im Rahmen von klinischen Studien sowohl bei kurzfristiger als auch bei langfristiger Anwendung untersucht.

In nahezu allen Studien war die intravesikale Behandlung mit Oxybutyninhydrochlorid bei Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität (NDÜ) wirksam und erwies sich als gut verträglich. Die NDÜ beruhte in erster Linie auf einer Rückenmarksschädigung (einschließlich Querschnittslähmung und Tetraplegie) oder einer Meningomyelozele, obwohl auch eine begrenzte Anzahl von Patienten mit Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Neoplasie und Schlaganfall in die Studien einbezogen wurden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intravesikalen (3 × 10 mg täglich) gegenüber der oralen (3 × 5 mg täglich) Verabreichung von Oxybutynin wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie bei 35 erwachsenen Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität untersucht. Nach 4-wöchiger Behandlung betrug die Zunahme der maximalen Blasenkapazität (primärer Wirksamkeitsendpunkt) 116,6 ± 27,5 ml bei intravesikaler Anwendung (p = 0,0002) gegenüber 18,1 ± 27,5 ml bei oraler Anwendung (p = 0,51). Der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,0086). Bei beiden Behandlungen wurden auch bei anderen Parametern wie dem maximalen Detrusordruck und der Detrusor-Compliance statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt. Während der verlängerten Behandlung mit intravesikalem Oxybutynin (mediane Dauer 338 Tage, n = 15) blieb die maximale Blasenkapazität auf dem Niveau, das während der vorangegangenen kontrollierten Behandlungsperiode beobachtet wurde (Schroder *et al.*, 2016).

In einer prospektiven klinischen Studie mit 15 Kindern erhöhte sich die mittlere zysto-

metrische Blasenkapazität von 114,2 ml bei Baseline auf 127,4 ml ($p > 0,05$) bzw. 161,1 ml ($p = 0,0091$) nach 1,5 Stunden bzw. 4 Monaten einer intravesikalen Behandlung (Buyse et al., 1995). Die mittlere Compliance der Harnblase war signifikant erhöht, und zwar von 2,5 ml/cm H₂O bei Baseline auf 11,495 ml/cm H₂O ($p = 0,0114$) nach 4-monatiger Therapie. In einer weiteren prospektiven Studie mit 13 Kindern zeigten 12 nach einer intravesikalen Behandlung eine deutlich verbesserte Kontinenz (Åmark et al., 1998). In einer retrospektiven Langzeituntersuchung mit 13 Kindern verringerte sich der mittlere Blasendruck bei voller Blase von $52,5 \pm 24$ auf $24,5 \pm 14,4$ cm H₂O (Humblet et al., 2014).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Intravesikales Oxybutynin wird über die Blasenwand gut in den systemischen Kreislauf aufgenommen. Messungen der Oxybutynin-Plasmakonzentrationen nach intravesikaler Verabreichung zeigten eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität. Allerdings findet auch nach intravesikaler Applikation eine umfassende Resorption des Arzneimittels statt, und maximalen Plasmakonzentrationen werden nach etwa einer Stunde erreicht.

Die Pharmakokinetik von intravesikal verabreichtem Oxybutyninhydrochlorid wurde bei gesunden Freiwilligen untersucht. Die systemische Exposition (AUC) mit racemischem Oxybutynin war nach Instillation signifikant größer (294 %) als bei oraler Verabreichung. Im Gegensatz dazu war die systemische Exposition mit dem Metaboliten N-Desethyl-Oxybutynin nach Instillation signifikant niedriger (21 % der Exposition nach oraler Verabreichung). Dementsprechend war das Verhältnis von Metabolit zu Muttersubstanz im Fall einer intravesikalen Applikation 14-mal kleiner.

Diese Beobachtungen zeigen deutlich, dass die Art der Verabreichung erheblichen Einfluss auf die Resorption und insbesondere auf den First-Pass-Metabolismus von Oxybutynin hat. Offensichtlich ist der First-Pass-Effekt bei intravesikaler Applikation signifikant reduziert.

Unter Berücksichtigung der beobachteten Oxybutynin-Bioverfügbarkeit von etwa 6 % nach oraler Verabreichung könnte für die Muttersubstanz nach intravesikaler Instillation eine absolute Bioverfügbarkeit von etwa 20 % angenommen werden.

Verteilung

Oxybutynin wird nach systemischer Resorption weit im Körpergewebe verteilt. Das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von 5 mg Oxybutyninhydrochlorid wurde auf 193 l geschätzt.

Biotransformation

Oral verabreichtes Oxybutynin wird primär durch die Cytochrom-P450-Enzymsysteme metabolisiert, insbesondere durch CYP3A4, das vor allem in der Leber und Darmwand vorhanden ist. Unter den Metaboliten finden sich Phenylcyclohexylglykolsäure, die pharmakologisch inaktiv ist, sowie N-Desethyl-

Oxybutynin (DEOB), das pharmakologisch aktiv ist.

Die intravesikale Verabreichung von Oxybutynin umgeht die First-Pass-Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt und in der Leber größtenteils und reduziert die Bildung des N-Desethyl-Metaboliten.

Der N-Desethyl-Metabolit scheint größere anticholinerge Nebenwirkungen hervorzurufen als die Muttersubstanz, insbesondere bei den Speicheldrüsen.

Elimination

Oxybutynin wird nach oraler und intravesikaler Verabreichung schnell aus dem Körper ausgeschieden. Aus den pharmakokinetischen Studien wurde geschlossen, dass intravesikales Oxybutynin eine längere Elimination aufweist als nach oraler Verabreichung; die entsprechenden Halbwertszeiten lagen bei 2,56 bzw. 1,48 h. Sowohl Oxybutynin als auch sein Hauptmetabolit N-Desethyl-Oxybutynin waren 24 h nach intravesikaler Verabreichung immer noch im Serum nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur lokalen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wenn Oxybutynin oral in maternal toxischen Dosen gegeben wird, kann dies bei Ratten zu fetalen Fehlbildungen führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 10 %
0,9 %-ige Natriumchloridlösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die Fertigspritzen enthalten jeweils eine Einzeldosis. Nicht verwendetes Arzneimittel muss umgehend entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer Fertigspritze (Cycloolefin-Copolymer) mit einem Kolbenstopfen (synthetisches Bromobutyl-Gummi) und einer Kappe für die Spitze (synthetisches Bromobutyl-Gummi).

Packungen mit 12 Fertigspritzen (2 Schalen mit jeweils 6 Fertigspritzen), 96 Fertigspritzen (16 Schalen mit jeweils 6 Fertigspritzen) und 96 Fertigspritzen (16 Schalen mit jeweils 6 Fertigspritzen) (Klinikpackung) und 12 bzw. 96 sterilen Adaptern als Applikationshilfe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 7001143.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.12.21

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt