1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VESOXX 1 mg/ml Lösung zur intravesikalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1 mg Oxybutyninhydrochlorid.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natrium 3,56 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 3,6 bis 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VESOXX 1 mg/ml wird angewendet zur Unterdrückung einer neurogenen Detrusorüberaktivität (*Neurogenic Detrusor Overactivity*, NDO) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung (CIC) entleeren, wenn sie durch eine Behandlung mit oralen Anticholinergika aufgrund mangelnder Wirksamkeit und/oder unerträglicher Nebenwirkungen nicht adäquat eingestellt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die erstmalige Dosisanpassung sollte von einem Neuro-Urologen unter engmaschiger urodynamischer Kontrolle durchgeführt werden.

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 Notwendigkeiten der Patienten festgelegt werden.

Die einzelnen Dosen werden verabreicht, um urodynamische Parameter in erforderlichem Umfang zu steuern (maximaler Detrusordruck < 40 cm H_2O) 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.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxybutyninhydrochlorid bei Kindern im Alter von 0 bis 5 Jahren ist noch nicht nachgewiesen.

Tabelle 1: Dosisempfehlungen für die folgenden Altersgruppen

Altersgruppe	Alter [Jahre]	Empfohlene tägliche Startdosis [mg]	Empfohlene Gesamttagesdosis [mg]
Kinder	6 – 12	individuell, siehe unten	2 – 30
Jugendliche	12 – 18	10	10 – 40
Erwachsene	19 – 65	10	10 – 40
Ältere Patienten	über 65	10	10 – 30

Tabelle 2: Empfohlenes Dosisschema (Kinder von 6 bis 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	-

Dosisempfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene und ältere Patienten
Die Dosisempfehlungen werden anhand der Körpergewicht-Perzentile der verschiedenen Altersgruppen berechnet (Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Falls höhere Dosen als die Startdosis als notwendig erachtet werden, sollte die Dosis schrittweise erhöht werden, 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 Tabelle 2 und 3

Kinder (von 6 Jahren – 12 Jahren)
Die Dosierung erfolgt individuell mit einer Anfangsdosis von 0,1 mg/kg intravesikal am Morgen. Die Dosis kann nach einer Woche der Behandlung angepasst werden. Es ist die niedrigste wirksame Dosierung zu wählen. Die Tagesdosis kann auf bis zu 30 mg täglich erhöht werden, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, vorausgesetzt, die Nebenwirkungen werden toleriert. Pro Einzeldosis sollten nicht mehr als 10 mg verabreicht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxybutyninhydrochlorid bei Kindern unter 6 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
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
VESOXX 1 mg/ml sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktionen mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung von VESOXX 1 mg/ml bei diesen Patienten sollte engmaschig überwacht werden; Dosisreduktionen könnten erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Intravesikale Anwendung.

Die Spritze ist für den einmaligen oder zweimaligen Gebrauch bestimmt. Die zweimalige Verwendung ist streng auf denselben Patienten beschränkt, muss innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Öffnen erfolgen, und das Produkt darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Bitte prüfen Sie sorgfältig, ob das Restvolumen für eine erneute Verwendung ausreicht. 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 Blasenkatheter zum Einmalgebrauch in die Harnblase eingeführt. Die Blase muss vor der Instillation vollständig entleert werden.

Die skalierte Fertigspritze wird aus dem Blister entnommen und die Kappe von der Spritze entfernt. Bevor Sie die Verschlusskappe entfernen, drücken Sie den Kolben ein, um den Druckpunkt zu lösen. Dadurch wird eine leichte und gleichmäßige Anwendung gewährleistet.
Der verjüngte Kegel der Spritze wird direkt an den Katheter angeschlossen. Die erforderliche Menge der Oxybutynin Lösung wird durch ständiges Drücken auf den Spritzenkolben in die Blase instilliert.

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

Bei Zweifachverwendung darf die Spritze nur für denselben Patienten ein zweites Mal verwendet werden. Die Anwendung darf ausschließlich durch eine medizinische Fachkraft in einer sauberen und kontrollierten Umgebung erfolgen. Nach der ersten Instillation sollte der Katheter entsorgt und für die zweite Instillation mit derselben Spritze ein neuer, steriler Katheter verwendet werden.

Bitte stellen Sie sicher, dass die Schutzkappe unmittelbar nach der Verwendung wieder sicher auf die Spritze aufgesetzt wird und die Spritze für die künftige Verwendung ordnungsgemäß gelagert wird. Die Spritze muss außerhalb der Reichweite von Unbefugten aufbewahrt werden. Es darf zu jeder Zeit nur eine Fertigspritze in Benutzung sein. Nach dem zweiten Gebrauch (d. h. nach 24 Stunden) muss die Spritze entsorgt werden, danach ist eine neue Spritze zu verwenden.
Nach der Instillation wird der Katheter entfernt und entsorgt.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel und der Blasenkatheter müssen gemäß den nationalen Anforderungen 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
- Patienten mit Harnwegsobstruktion, bei denen eine Harnretention auftreten kann
- Häufiges nächtliches Wasserlassen aufgrund einer Herz- oder Nierenerkrankung
- 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 VESOXX 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 (über 65 Jahre). 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 (siehe Abschnitt 4.5).

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, und bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Da Oxybutynin ein Engwinkelglaukom auslösen kann, sollte der Patient angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn er einen plötzlichen Verlust der Sehschärfe oder Augenschmerzen bemerkt. Die Sehschärfe und der Augeninnendruck sollten während der Behandlung gelegentlich überwacht werden.

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

Das Risiko für anticholinerge Nebenwirkungen ist bei intravesikaler Anwendung deutlich geringer als bei oraler Verabreichung. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Oxybutynin über einen längeren Zeitraum mit einem verzögerten Serumhöchstwert absorbiert wird und in geringerem Maße zu dem aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutynin verstoffwechselt wird, der die Hauptursache für diese Nebenwirkungen darstellt.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe
Bei der Anwendung von VESOXX 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.

Bei Kindern, die eine Langzeitbehandlung mit intravesikalem Oxybutynin erhalten, wurde eine erhöhte Häufigkeit von asymptomatischer Bakteriurie und Infektionen der unteren Harnwege beobachtet. Bei Harnwegsinfektionen während der Oxybutynin-Behandlung ist eine geeignete antibakterielle Behandlung einzuleiten.

Dieses Arzneimittel enthält 3,56 mg Natrium pro 1 ml, was 0,18 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

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.

Aufgrund von Mundtrockenheit können sich sublingual verabreichte Nitrate weniger gut auflösen, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung der Nitrate führen kann. Patienten, die mit sublingualen Nitraten behandelt werden, sollten daher angewiesen werden, die Mundschleimhaut vor der Anwendung zu befeuchten (siehe Abschnitt 4.4).

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 anticholinerger 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, Dipyridamol.

Oxybutynin könnte eine prokinetische Therapie antagonisieren.

Die gleichzeitige Anwendung mit Cholinesterasehemmern kann zu einer verminderten Wirksamkeit der Cholinesterasehemmer führen.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass Alkohol die durch anticholinerge Wirkstoffe wie Oxybutynin verursachte Schläfrigkeit verstärken kann (siehe Abschnitt 4.7).

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). VESOXX 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 beim 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 VESOXX 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.

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 4

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

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

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), Verwirrtheitszustand, Agitiertheit, Angst, Alpträume, Paranoia, 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Teilnahmslosigkeit, Halluzinationen, kognitive Störungen, Hyperaktivität, Schlaflosigkeit, Agoraphobie, Orientierungsstörung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz, Erschöpfung, Dysgeusie, getrübter Bewusstseinszustand, Bewusslosigkeit, anticholinerges Syndrom, Krampfanfall	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Trockenes Auge, anomale Sinnesempfindung des Auges, Akkommodationsstörung	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	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 Unterhautzellgewebes	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

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 anticholinerge 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 Blasenfunktionsstörung 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 (Erwachsene und Kinder) mit neurogener Detrusorüberaktivität wirksam und erwies sich als gut verträglich. Die NDO war hauptsächlich die Folge einer Rückenmarksverletzung oder einer Meningomyelozele, obwohl auch Patienten mit Tetraplegie, Paraplegie, Multipler Sklerose und Parkinson-Krankheit in die Studien eingeschlossen wurden.

In einer prospektiven klinischen Studie mit 15 Kindern erhöhte sich die mittlere zystometrische 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 H_2O bei Baseline auf 11,495 ml/cm H_2O ($p = 0,0114$) 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 ± 24 auf 24,5 ± 14,4 cm H_2O (Humblet *et al.*, 2014).

Die Wirksamkeit der intravesikalen gegenüber der oralen Anwendung von Oxybutynin wurde in einer weiteren prospektiven, multizentrischen klinischen Studie an 35 Patienten (Alter zwischen 18 und 70 Jahren) untersucht, die an NDO litten, was durch vorangegangene urodynamische Untersuchungen bestätigt worden war, und die mindestens 6 Wochen Erfahrung mit CIC hatten (Schröder et al., 2016). Die Studie bestätigte, dass die maximale Blasenkapazität nach der intravesikalen Behandlung signifikant von 18,1 ml (bei oraler Anwendung) auf 116,6 ml (bei intravesikaler Anwendung) anstieg.

In einer weiteren Studie wurden 25 erwachsene Patienten (Alter zwischen 18 und 64 Jahren) mit Rückenmarksverletzungen, bei denen die orale Standardbehandlung mit Oxybutynin versagt hatte, über einen Zeitraum von 6 Monaten einer intravesikalen Behandlung mit Oxybutynin unterzogen (Pannek et al., 2000). Die intravesikale Behandlung führte zu einer Vergrößerung des Blasenspeichervolumens von 349 auf 420 ml. Der mittlere maximale Speicherdruck verringerte sich signifikant von 54 auf 26,5 cm H_2O. Der Detrusor-Speicherdruck kehrte bei 21 von 25 Patienten während der gesamten Studiendauer auf Werte unter 40 cm H_2O zurück.

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 razemischem 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
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Fertigspritzen sind zum Einmalgebrauch und zum zweimaligen Gebrauch geeignet. Jede Spritze muss innerhalb von 24 Stunden nach dem Öffnen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Karton mit 100 Fertigspritzen. Karton mit 12 Fertigspritzen.

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

FARCO-PHARMA GmbH
Gereonsmühlengasse 1 – 11
50670 Köln

8. ZULASSUNGSNUMMER

99379.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.03.2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.07.2023

10. STAND DER INFORMATION

03/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt