

## Indicatie

Oxybutynine tabletten: urine-incontinentie, drang en frequentie.

Oxybutynine pleisters: urgency incontinentie en veelvuldige aandrang tot plassen..

## Standpunt Ephor

In het rapport over de muscarine-antagonisten van november 2016 wordt **oxybutynine in tabletvorm** door Ephor niet geadviseerd als behandeling van urge-incontinentie vanwege de sterke anticholinerge bijwerkingen.(1)

De **oxybutynine pleister** is vergelijkbaar met de meeste andere muscarine-antagonisten.(1) Droge mond treedt minder vaak op (NNH=42).

Oxybutynine HCl 2,5 mg/5 mg tabletten zijn geregistreerd voor de indicatie: urine-incontinentie, drang en frequentie bij instabiele blaascondities, hetzij als gevolg van idiopathische detrusorinstabiliteit of neurogene blaasstoornissen (detrusorhyperreflexie).(2)

Oxybutynine 2,9 mg/24 uur, pleister voor transdermaal gebruik is geregistreerd voor de indicatie: symptomatische behandeling van urgency incontinentie en/of veelvuldig plassen en veelvuldige aandrang tot plassen bij volwassen patiënten met een onstabiele blaas.(2)

**Ervaring:** oxybutynine is bij een zeer klein aantal ouderen in RCTs bestudeerd.

**Effectiviteit:** er is geen klinisch relevant effect van oxybutynine tabletten in lage dosering (2,5-5 mg) aangetoond op incontinentie-episodes in studies bij kwetsbare ouderen wonend in verzorgingshuizen. Voor het gebruik van oxybutynine door (kwetsbare) oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) worden er wisselende resultaten gevonden voor de effectiviteit in het verminderen van urgency incontinentie episodes. Eén studie toont aan dat gedragstherapie in vergelijking met oxybutynine effectiever is in reductie van incontinentie.

**Bijwerkingen:** oxybutynine tabletten hebben een sterkere anticholinerge bijwerking in vergelijking met andere muscarine-antagonisten zoals een droge mond en obstipatie. Oxybutynine pleisters hebben relatief weinig anticholinerge bijwerkingen.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen), vooral CYP3A4-remmers.

**Farmacokinetiek:** geen studies bij ouderen.

**Dosering:** de startdosering van oxybutynine tabletten bij ouderen is tweemaal daags 2,5 mg, op te hogen tot 10 en 15 mg (maximaal 20 mg) per dag in 2-3 (maximaal 4) doses.

**Gebruiksgemak:** 2-3 maal daagse dosering. Fijnmalen mag.

De pleister moet eenmaal per 3 of 4 dagen worden aangebracht.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

De (sub)populatie van oudere patiënten is in de meeste onderzoeken niet specifiek geanalyseerd.

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: tenminste 25.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 2.735 mannen en 2.041 vrouwen.

≥75 jaar: 3.244 mannen en 2.845 vrouwen.

## **Effectiviteit**

### **UUI/urgency episodes**

Het effect van oxybutynine tabletten 2,5-15mg is vergeleken met gedragstherapie. Hierbij was gedragstherapie significant effectiever in de reductie van incontinentie dan het gebruik van oxybutynine tabletten alleen. Zowel gedragstherapie als oxybutynine tabletten waren effectiever dan placebo.(3)

Een dubbelblinde studie bij kwetsbare ouderen ≥65 jaar met cognitieve vermindering toonde geen significante verbetering bij het gebruik van oxybutynine in vergelijking met placebo (p=0,75).(4)

Een studie bij kwetsbare ouderen (gemiddeld 86 jaar) wonend in een verzorgingshuis toonde geen significant verschil in vergelijking met placebo voor wat betreft urgency incontinentie. Het aantal incontinentie episodes trad minder vaak op bij het gebruik van oxybutynine. Dit verschil was statistisch significant, maar niet klinisch relevant.(5)

Bij patiënten die oxybutynine (transdermale pleister) kregen toegediend, verminderde de urine-incontinentie episodes statistisch significant (p=0,0137) in vergelijking met placebo.(6)

### **Mictiefrequentie**

Het gebruik van oxybutynine 3,9 mg/dag (transdermale pleister) verminderde niet statistisch significant het aantal urinelozingen in vergelijking met placebo. In vergelijking met tolterodine was de afname voor tolterodine iets groter, maar niet significant.(6)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

De NNT is voor dit middel niet bepaald.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Het effect van de behandeling wordt binnen 3 tot 8 weken waargenomen.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Droge mond kwam bij het gebruik van oxybutynine (2,5-15 mg) tabletten significant (OR 25,64 95% BI 5,74-117,26,  $p < 0,001$ ) vaker voor in vergelijking met placebo bij ouderen  $\geq 55$  jaar.(3) De number-needed to harm (NNH) is 2.

Belangrijke bijwerkingen van de oxybutynine pleister in een gerandomiseerde open-label, community based studie zijn jeuk (14%) en droge mond (2,6-4,1%).(6,7) Een droge mond trad minder vaak op bij oxybutynine pleister in vergelijking met tolterodine (4,1% vs. 7,3%) en het minst bij placebo(1,7%).(5) Oxybutynine pleister is geassocieerd met een lagere frequentie van droge mond dan de orale vorm. De NNH voor droge mond is 42 voor de pleister.(5) De transdermale vorm is echter geassocieerd met een huidreactie op de plaats van toediening, NNH=5.(6)

Obstipatie als bijwerking komt ongeveer even vaak voor bij het gebruik van oxybutynine tabletten (2,5-15 mg) vergeleken met placebo (OR 1,06 95% BI 0,51-2,19).(2) De NNH =71.(3)

Belangrijke bijwerkingen volgens de bijsluitertekst (2):

### **Oxybutynine transdermaal:**

Zeer vaak ( $>10\%$ ): jeuk op de toedieningsplaats

Vaak (1-10%): urineweginfecties, wazig zien, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid.

Droge mond, obstipatie, diarree, misselijkheid, buikpijn. Reactie (bijv. erytheem) op de toedieningsplaats.

### **Oxybutynine tabletten:**

Zeer vaak ( $>10\%$ ): droge mond..

Vaak (1-10%): Duizeligheid, slaperigheid, wazig zien, obstipatie, misselijkheid, rood gezicht.

Soms (0,1-1%): hallucinaties, angst, rusteloosheid, desoriëntatie, verwardheid, hoofdpijn, droge ogen, diarree, braken, droge huid, vermoeidheid.

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Een vergelijking van de bijwerking obstipatie bij patiënten  $\leq 65$  jaar en  $\geq 65$  jaar van 15 mg oxybutynine (gecontroleerde afgifte) toonde geen significant verschil (OR 0,35 95% BI 0,09-1,41).(8)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee er zijn geen studies gepland.

### **Anticholinerge effecten**

Zeer vaak ( $>10\%$ ): droge mond. Vaak (1-10%) wazig zien, duizeligheid, obstipatie, misselijkheid. Soms (0,1-1%) diarree, braken,.

### **Delier**

De bijwerking delier wordt niet apart beschreven. Wel is er soms (0,1-1%) sprake van hallucinaties, angst, rusteloosheid en desoriëntatie, en zeer zelden ( $<0.01\%$ ) sprake van geheugenstoornissen en nachtmerries.

### **Duizeligheid**

Ja, vaak (1-10%).

### **Valneiging en/of motorische functie**

Zelden (0,1-1%) is als bijwerking rugpijn gemeld.

### **Sedatieve effecten**

Ja, vaak (1-10%), vooral in combinatie met alcohol.

### **Orthostatische effecten**

Niet bekend. Wel kan oxybutynine vaak (1-10%) duizeligheid veroorzaken.

### **Invloed op voedselinname**

Oxybutynine kan zeer vaak (>10%) een droge mond, vaak (1-10%) misselijkheid en obstipatie (0,1-1%) veroorzaken.

### **Hemostase**

Nee.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Zelden (0,01-0,1%) is als bijwerking hartkloppingen gemeld.

### **Cognitie**

Het risico op een milde cognitieve verslechtering was groter bij gebruikers van anticholinerge middelen (waaronder oxybutynine) dan bij niet-gebruikers (OR 7,31 95% BI 2,89-18,52). Na een jaar werd bij de follow-up geen verschil in het risico op het ontstaan van dementie gevonden onder gebruikers (16%) versus niet-gebruikers (14%).(9)

### **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Vooraf de bijwerking droge mond komt frequent voor bij de tabletten met een lage NNH van 2. Bij de pleister treedt droge mond minder vaak op (NNH=42).

### **Interactiepotentieel**

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

De werking van oxybutynine kan worden versterkt door CYP3A4 remmers.

Bij gelijktijdig gebruik van andere anticholinerge middelen is er een versterkt farmacodynamisch effect met meer kans op bijwerkingen. Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Ja, bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen, urineretentie, ernstige maagdarmaandoeningen, myasthenia gravis, nauwehoekglaucoom en bij patiënten met verhoogd risico op de hiervoor genoemde aandoeningen is het gebruik van oxybutynine gecontra-indiceerd.

### **Farmacokinetiek**

Oxybutynine wordt extensief gemetaboliseerd door de lever, primair door het cytochroom P450-enzymstelsel, met name CYP3A4. Oxybutynine wordt voornamelijk als inactieve metaboliet uitgescheiden met de urine.

**Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee, de halfwaardetijd is 2-3 uur.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

In verband met een extensief first-pass-effect in de lever bereikt minder dan 10 % van de toegediende dosis onveranderd de algemene circulatie. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan de biologische beschikbaarheid groter worden met een sterker effect en meer bijwerkingen.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

## **Dosis**

Tabletten: Voor ouderen geldt: starten met tweemaal daags 2,5 mg, daarna een dagelijkse dosis die kan variëren tussen de 10 en 15 mg (maximaal 20 mg) per dag in 2-3 (maximaal 4) doses.

Pleister met gereguleerde afgifte: De aanbevolen dosis is tweemaal per week één pleister voor transdermaal gebruik van 36 mg/39 cm<sup>2</sup> (komt overeen met 3,9 mg/etmaal), die eenmaal per 3 of 4 dagen wordt aangebracht.

**Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Er is geen ervaring bij het gebruik met een nierfunctiestoornis.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Nee.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening**

De tabletten moeten 2 tot 3 maal per dag worden ingenomen. Fijnmalen mag.

De oxybutynine pleister moet op een schoon, droog en glad deel van de huid op de buik, heupen of zitvlak worden aangebracht. Een nieuwe pleister mag niet op dezelfde plek als de vorige worden aangebracht. De pleister moet eenmaal per 3 of 4 dagen worden aangebracht.

## Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

## Patiënten informatie in de bijsluiter

### Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Wees extra voorzichtig met oxybutynine 2,5 mg/5 mg tabletten bij verzwakte bejaarden omdat er een sterkere gevoeligheid kan zijn voor de effecten van oxybutynine.

Bejaarden: de dosis dient voor elke patiënt individueel te worden bepaald door te starten met een aanvangsdosis van tweemaal daags 2,5 mg. Vervolgens dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gekozen. (2)

## Stoppen van de medicatie

### Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nee, het advies van Ephor is om de balans van werkzaamheid en bijwerkingen na 12 weken behandeling te evalueren.

## Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1354/muscarine-antagonisten-rapport-november-2016.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter oxybutynine: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3:0:ATC:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,104980](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3:0:ATC:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,104980)
3. Burgio, K. L., Locher, J. L., Goode, P. S., Hardin, J. M., McDowell, B. J., Dombrowski, M., & Candib, D. (1998). Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280(23), 1995-2000.
4. Lackner, T. E., Wyman, J. F., McCarthy, T. C., Monigold, M., & Davey, C. (2011). Efficacy of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired older nursing home residents with urge urinary incontinence: 83 Beoordelingsmodel - Oxybutynine a randomized placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(9), 639- 647.
5. Ouslander, J. G., Schnelle, J. F., Uman, G., Fingold, S., Nigam, J. G., Tuico, E., & Jensen, B. B. (1995). Does Oxybutynin Add to the Effectiveness of Prompted Voiding For Urinary Incontinence Among Nursing Home Residents? A Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(6), 610-617.
6. Dmochowski, R. R., Sand, P. K., Zinner, N. R., Gittelman, M. C., Davila, G. W., Sanders, S. W., & Transdermal Oxybutynin Study Group. (2003). Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology*, 62(2), 237-242.
7. Sand, P., Zinner, N., Newman, D., Lucente, V., Dmochowski, R., Kelleher, C., & Dahl, N. V. (2007). Oxybutynin transdermal system improves the quality of life in adults with overactive bladder: a multicentre, community-based, randomized study. *BJU International*, 99(4), 836-844.
8. Aaron, L. E., Morris, T. J., Jahshan, P., & Reiz, J. L. (2012). An evaluation of patient and physician satisfaction with controlled-release oxybutynin 15 mg as a one-step daily dose in elderly and non-elderly patients with overactive bladder: results of the STOP study. *Current medical research and opinion*, 28(8), 1369-1379.

9. Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A. M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 332(7539), 455-459.