

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxybutynin Macure 5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 5 mg oksibutyyniinihydrokloridia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Sisältää 153 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre ja jonka halkaisija on 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Seuraavien oireenmukainen hoito:

- Usein esiintyvä ja voimakas virtsaamispakko tai pakkoinkontinenssi silloin, kun virtsarakko on yliaktiivinen.
- Neurogeeniset rakkohäiriöt, esim. inhihoimaton rakko ja refleksirakko.

Lapset

Oxybutynin Macure on tarkoitettu vähintään 5-vuotiaille lapsille seuraavien oireenmukaiseen hoitoon:

- Virtsankarkailu, tiheävirtsaus ja voimakas virtsaamispakko, jotka johtuvat idiopaattisesta, yliaktiivisesta rakosta tai neurogeenisistä rakon toimintahäiriöistä (yliaktiivinen detrusor-lihas).
- Virtsaamispakkoon liittyvä yökastelu yhdessä lääkkeettömän hoidon kanssa, kun muu hoito ei ole auttanut.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annostus määritetään yksilöllisesti, ja aloitusannos on 2,5 mg kolme kertaa päivässä. Tämän jälkeen tulee käyttää pienintä tehokasta annosta. Vuorokausiannos voi olla 10-15 mg päivässä (enimmäisannos on 20 mg päivässä) jaettuna 2-3 (enintään 4) annokseen.

Iäkkäät potilaat

Puoliintumisaika voi olla pidentynyt tietyillä iäkkäillä potilailla. Siksi annostus määritetään yksilöllisesti, ja aloitusannos on 2,5 mg kahdesti päivässä.

Pediatriset potilaat
Alle 5-vuotiaat lapset

Oxybutynin Macure -valmistetta ei suositella alle 5 vuoden ikäisille lapsille, koska tietoja ei ole saatavilla.

Vähintään 5-vuotiaat lapset

Annostus määritetään yksilöllisesti, ja aloitusannos on 2,5 mg kahdesti päivässä. Tämän jälkeen tulee käyttää pienintä tehokasta annosta. Kehonpainoon suhteutettu enimmäisannos (0,3-0,4 mg/kg/vrk) esitetään seuraavassa taulukossa:

<u>Ikä</u>	<u>Annostus</u>
5-9 vuotta	2,5 mg 3 kertaa päivässä
9-12 vuotta	5 mg 2 kertaa päivässä
Yli 12 vuotta	5 mg 3 kertaa päivässä

Anto

Suun kautta

Tabletit voidaan ottaa tyhjään mahaan.

Tabletit ovat pahanmakuisia, ja ne tulee niellä kokonaisina tai puolitettuina veden tai nesteen (lasillinen) kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Ahdaskulmaglaukooma tai matala etukammio
- Myasthenia gravis
- Maha-suolikanavan tukos, paralyyttinen ileus tai suolen atonia
- Obstruktiivisesta uropatiasta tai eturauhasen liikakasvusta johtuva virtsaretentio
- Sydän- tai munuaissairaudesta johtuva tiheävirtsaus yöllä
- Vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- Toksinen megakoolon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutusriskin suurenemisen vuoksi Oxybutynin Macure -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on Parkinsonin tauti, autonominen neuropatia, vaikea maha-suolikanavan sairaus tai maksan tai munuaisten sairauksia.

Antikolinergiset lääkevalmisteet voivat vähentää ruoansulatuskanavan motiliteettia, ja niitä on käytettävä varoen potilaille, joilla ruoansulatuskanavan motiliteetti on vähentynyt tai joilla on haavainen paksusuolitulehdus.

Antikolinergisiä lääkevalmisteita on käytettävä varoen potilaille, joilla on palleatyrä / gastroesofageaalinen refluksi ja/tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkevalmisteita (kuten bisfosfonaatteja), jotka saattavat aiheuttaa tai pahentaa esofagiittia.

Oxybutynin Macure voi pahentaa kilpirauhasen liikatoiminnasta, kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sydämen rytmihäiriöistä, takykardiasta, verenpainetaudista, kognitiivisista häiriöistä ja eturauhasen liikakasvusta johtuvia oireita.

Antikolinergisiä keskushermostovaikutuksia (esim. hallusinaatioita, kiihtyneisyyttä, sekavuutta, unihäiriöitä) on ilmoitettu esiintyneen. Potilaan tilaa suositellaan seurattavaksi erityisesti hoidon ensimmäisten kuukausien aikana tai annosta suurennettaessa. Hoidon lopettamista tai annoksen pienentämistä voidaan harkita, jos potilaalle kehittyy antikolinergisiä keskushermostovaikutuksia.

Potilasta on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi, jos hänelle ilmaantuu äkillistä näöntarkkuuden heikkenemistä tai silmäkipua, sillä Oxybutynin Macure voi aiheuttaa ahdaskulmaglaukoomaa.

Jos Oxybutynin Macure -valmistetta käytetään kuumassa ympäristössä, lääke saattaa aiheuttaa lämpöuupumusta vähentyneen hikoilun vuoksi.

Asianmukainen antibakteerinen hoito on aloitettava, jos potilaalle kehittyy virtsatieinfektio oksibutyinihoidon aikana.

Oxybutynin Macure voi vähentää syljen erittymistä ja aiheuttaa kariesta, parodontiittia tai suun kandidiaasia. Siksi säännöllisiä hammastarkastuksia suositellaan pitkäkestoisen hoidon yhteydessä.

Oksibutyiniiriippuvuutta on todettu potilailla, joilla on aikaisemmin ollut lääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttöä.

Iäkkäät potilaat

Haittavaikutusriskin suurenemisen vuoksi Oxybutynin Macure -valmistetta on käytettävä varoen iäkkäille potilaille. Antikolinergejä on käytettävä varoen iäkkäille potilaille kognitiivisten toimintojen heikkenemisen riskin vuoksi.

Pediatriset potilaat

Alle 5-vuotiaat lapset

Oksibutyiniin käyttöä ei suositella alle 5 vuoden ikäisille lapsille, koska turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi tietoa.

Oksibutyiniin käytöstä lapsille monosymptomaattiseen yökasteluun (joka ei liity detrusor-lihaksen yliaktiivisuuteen) on vain vähän tietoa.

Vähintään 5-vuotiaat lapset

Oxybutynin Macure -valmistetta on käytettävä varoen yli 5 vuoden ikäisille lapsille, koska he saattavat olla herkempiä valmisteen vaikutuksille, erityisesti keskushermostoon liittyville ja psykiatrisille haittavaikutuksille.

Apuaineet

Oxybutynin Macure sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muita antikolinergisiä lääkkeitä on käytettävä varoen Oxybutynin Macure -valmisteen kanssa, sillä samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa antikolinergisiä vaikutuksia. Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa iäkkäille potilaille myös sekavuutta.

Oxybutynin Macure -valmisteen antikolinergiset vaikutukset lisääntyvät käytettäessä samanaikaisesti muita antikolinergejä tai antikolinergisiä vaikutuksia omaavia lääkkeitä, kuten amantadiinia ja muita antikolinergisiä Parkinsonin taudin lääkkeitä (esim. biperidiini, levodopa), antihistamiineja, antipsykootteja (esim. fentiatsiini, butyrofenonit, klotsapiini), kinidiiniä, digitalista, trisyklisiä masennuslääkkeitä, atropiinia ja sen kaltaisia yhdisteitä, kuten spasmolyyttejä ja dipyridamolia.

Antikolinergisenä lääkkeenä oksibutyini saattaa kumota prokineettisten lääkkeiden vaikutukset.

Oksibutyiniin samanaikainen käyttö kolinesteraasi-inhibiittoreiden kanssa voi aiheuttaa kolinesteraasi-inhibiittoreiden tehon heikkenemistä.

Potilaalle on kerrottava, että alkoholi voi voimistaa antikolinergisten aineiden, kuten oksibutyiniin, aiheuttamaa uneliaisuutta (ks. kohta 4.7).

Koska Oxybutynin Macure -valmisteella on ruoansulatuskanavan motiliteettia hidastava vaikutus, se voi vaikuttaa muiden lääkkeiden imeytymiseen. Oxybutynin Macure voi kumota myös metoklopramidin ja domperidonin vaikutukset ruoansulatuskanavassa.

Oksibutyiniini metaboloituu sytokromi P450-järjestelmän CYP3A4-isoentsyymien välityksellä. Samanaikainen anto CYP3A4-inhibiittorin kanssa voi estää oksibutyiniin metaboliaa ja lisätä oksibutyiniinia listusta.

Tämä on syytä pitää mielessä käytettäessä sienilääkkeitä (atsolijohdannaiset, esim. ketokonatsoli) tai makrolidiantibiootteja (esim. erytromysiini) samanaikaisesti oksibutyiniin kanssa.

Kielen alle annosteltavien nitraattien liukeneminen voi heikentyä suun kuivumisen takia. Siksi kielen alle annosteltavia nitraatteja käyttäviä potilaita on ohjeistettava kostuttamaan suu kielellä tai pienellä vesimäärällä ennen resoribletin ottamista.

Oksibutyiniin ja itrakonatsolin välinen yhteisvaikutus kaksinkertaistaa oksibutyiniin pitoisuuden plasmassa, mutta suurentaa aktiivisen metaboliitin pitoisuutta vain 10 %. Tällä katsotaan olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien naisten hoidosta ei ole saatavana oleellisia tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä raskauteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Oxybutynin Macure -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Pieniä määriä oksibutyiniinia erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Imetystä on vältettävä Oxybutynin Macure -hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oxybutynin Macure -hoidon aikana voi esiintyä uneliaisuutta ja näön hämärtymistä. Tämä on otettava lääkehoidon aikana huomioon tilanteissa, joissa tarvitaan terävää huomiokykyä, esim. autolla ajettaessa, koneita käyttäessä tai tarkkaavaisuutta vaativassa työssä.

4.8 Haittavaikutukset

Yli 3 000:lla oksibutyiniinia saavalla potilaalla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittivat, että haittavaikutukset johtuivat pääasiassa oksibutyiniin antikolinergisistä vaikutuksista. Suun kuivuminen oli yleisin raportoitu haittavaikutus.

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat oksibutyiniinihydrokloridilla (2,5 mg ja 5 mg) tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin turvallisuustietoihin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen kertyneeseen kokemukseen.

Alla lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten esiintyvyydet määritellään tällä hetkellä seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

RAPORTOIDUT HAITTAVAIKUTUKSET		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Tapahtuma
Infektiot	Tuntematon	virtsatieinfektiot
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	sekavuus
	Harvinainen	kiihtyneisyys, levottomuus
	Tuntematon	agitaatio, ahdistuneisuus, kognitiiviset häiriöt iäkkäillä potilailla, hallusinaatiot, painajaisunet, vainoharhat, masennusoireet, oksibutyiniiriippuvuus (lääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttö)
Hermosto	Hyvin yleinen	heitehuimaus, päänsärky, unisuus
	Yleinen	uneliaisuus
	Tuntematon	kouristukset, kognitiiviset häiriöt
Silmät	Hyvin yleinen	näön hämärtyminen
	Yleinen	kuivat silmät
	Tuntematon	ahdaskulmaglaukooma, silmänpaineen nousu, mydriaasi
Sydän	Yleinen	sydämentykytykset
	Tuntematon	takykardia, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Yleinen tai hyvin yleinen	kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	ummetus, suun kuivuminen, pahoinvointi
	Yleinen	ripuli, oksentelu
	Harvinainen	vatsavaivat/vatsakipu, anoreksia, ruokahalun väheneminen, dysfagia
	Tuntematon	gastroesofageaalinen refluksitauti, pseudo-obstruktio riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (iäkkäät potilaat tai potilaat, joilla on ummetus ja joita hoidetaan suolen motiliteettia vähentävillä lääkkeillä)
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	kuiva iho
	Yleinen	punastelu
	Harvinainen	valoherkkyys
	Tuntematon	angioedeema, ihottuma, urtikaria, hypohidroosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	lihashäiriöt, kuten lihasheikkous ja/tai lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen	virtsa-retentio
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	erektiohäiriöt
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Tuntematon	lämpöhalvaus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus ilmenee tavallisimpien haittojen voimistumisena, kuten keskushermoston häiriötä (vaihdellen levottomuudesta ja kiihtyneisyydestä psykoottiseen käytökseen), verenkiertohäiriöinä (kasvojen punoitus, verenpaineen lasku, verenkiertokollapsi, jne.), hengityksen lamaantumisenä, halvaantumisenä ja tajuttomuutena.

Hoito

Seuraaviin toimenpiteisiin tulee ryhtyä:

- (1) välitön mahahuuhtelu ja
 - (2) fysostigmiinin anto hitaana injektiona laskimoon.
- *Aikuiset*: 0,5-2,0 mg hitaana injektiona laskimoon. Annos voidaan tarvittaessa toistaa 5 minuutin kuluttua. Enimmäisannos on 5 mg.
 - *Pediatriset potilaat*: 30 mikrog/kg hitaana injektiona laskimoon. Annos voidaan tarvittaessa toistaa. Enimmäisannos on 2 mg.

Kuumetta hoidetaan oireenmukaisesti. Huomattavaa levottomuutta ja kiihtyneisyyttä voidaan hoitaa antamalla 10 mg diatsepaamia injektiona laskimoon. Takykardiaa voidaan hoitaa laskimoon annetulla propranololilla ja virtsarentiä katetroimalla.

Jos kuraren kaltainen vaikutus etenee hengityselinten halvaukseen asti, hengitystä on tuettava mekaanisella ventilaatiolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsaelinten sairauksien lääkkeet, tihtyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD04

Vaikutusmekanismi

Oksibutyriini on synteettinen tertiäärinen amiini, jolla on suora spasmolyttinen ja antikolinerginen vaikutus virtsarakon detrusor-lihakseen. Se lisää virtsarakon kapasiteettia, vähentää detrusor-lihaksen supisteluherkkyyttä ja viivästyttää rakon tyhjentämisen tarvetta. Näin se vähentää virtsainkontinenssin oireita.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu oksibutyriini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta, eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta imeytymiseen. Ensikierron vaikutus on huomattava, ja siksi alle 10 % annoksesta päätyy verenkiertoon muuttumattomassa muodossa. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-1,5 tunnissa, ja niissä esiintyy suurta yksilöllistä vaihtelua.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 100-200 l.

Biotransformaatio

Oksibutyriini metaboloituu pääasiassa maksassa sytokromi P450 -järjestelmän kautta ja enimmäkseen maksassa ja mahalaukun limakalvossa esiintyvän CYP3A4-isoentsyymin välityksellä. Aktiivinen metaboliitti on N-desetyylioksibutyriini, jonka pitoisuus plasmassa on suurempi kuin muuttumattomassa muodossa olevan lääkeaineen.

Eliminaatio

Puhdistumaksi arvioidaan 30 l/tunti. Oksibutyriini eliminoituu nopeasti, ja sen puoliintumisaika on 2-3 tuntia.

Metaboliitit erittyvät virtsaan. Vain vähäinen määrä erittyy muuttumattomana virtsaan.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla oksibutyriinin hyötyosuus on suurempi (1-2 kertaa suurempi AUC kerta-annoksen jälkeen ja 2-4 kertaa suurempi AUC toistuvasti lääkettä käytettäessä) ja puoliintumisaika pitempi (3-5 tuntia). Näillä potilailla oksibutyriinihydrokloridiannoksen tulee olla pienempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu.

Tiineillä rotilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, joissa käytettyjen annosten oletettiin johtavan merkitsevästi suurempaan systeemiseen altistukseen kuin ihmisille suositeltujen annosten, todettiin lisääntymistoksisuutta vain emoon kohdistuvan toksisuuden yhteydessä: sydämen epämuodostumia, ylimääräisiä torakolumbaalisia kylkiluita, vastasyntyneiden poikasten kuolleisuuden lisääntymistä ja tiineyden pitkittymistä. Näiden havaintojen merkitystä ei voida määrittää, koska tietoja altistuksesta ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kalsiumstearaatti (E470a)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

60 tablettia PVC/Alu-läpipainopakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40436

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxybutynin Macure 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 5 mg oxybutyninhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller laktos 153 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, bikonvexa, runda tabletter med brytskåra på ena sidan, 8 mm i diameter.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Symtomatisk behandling av:

- frekventa och kraftiga urinträngningar eller trängningsinkontinens som kan uppstå vid överaktiv urinblåsa.
- neurogena blåsrubbningar, t. ex. ohämmad blåsa och reflexblåsa.

Barn

Oxybutynin Macure är indicerat för barn som är 5 år och äldre för symtomatisk behandling av:

- urininkontinens, frekventa och kraftiga urinträngningar orsakade av idiopatisk överaktiv blåsa eller neurogena blåsrubbningar (detrusoröveraktivitet)
- nattlig enures associerad med urinträngningar, i samband med läkemedelsfri behandling, när annan behandling ej varit framgångsrik.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Doseringen bör bestämmas individuellt, med en initialdos på 2,5 mg tre gånger dagligen. Därefter bör lägsta effektiva dos väljas. Den dagliga dosen kan variera mellan 10 och 15 mg per dygn (maximaldosen är 20 mg per dygn) fördelad på 2-3 (max. 4) doser.

Äldre patienter

Halveringstiden kan vara längre hos vissa äldre personer. Doseringen bör därför bestämmas individuellt med en initialdos på 2,5 mg två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Barn under 5 års ålder

Oxybutynin Macure rekommenderas inte för barn under 5 års ålder då inga data finns tillgängliga.

Barn som är 5 år och äldre

Doseringen bör bestämmas individuellt, med en initialdos på 2,5 mg två gånger dagligen. Därefter bör lägsta effektiva dos väljas. Den maximala doseringen, vilken relateras till kroppsvikten (0,3-0,4 mg/kg/dygn), är angiven i följande tabell:

<u>Ålder</u>	<u>Dosering</u>
5-9 år	2,5 mg 3 gånger dagligen
9-12 år	5 mg 2 gånger dagligen
Över 12 år	5 mg 3 gånger dagligen

Administreringssätt

För oral användning

Tabletterna kan intas på fastande mage.

Tabletterna smakar illa och bör sväljas hela eller delade med ett halvt glas vatten/vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Trångvinkelglaukom eller grund bakre ögonkammare
- Myasthenia gravis
- Gastrointestinal obstruktion, paralytisk ileus eller intestinal atoni
- Urinretention orsakad av obstruktiv uropati eller prostatahypertrofi
- Täta trängningar på natten orsakade av hjärt- eller njursjukdom
- Svår ulcerös kolit
- Toxisk megacolon

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av större risk för biverkningar ska Oxybutynin Macure användas med försiktighet till patienter med Parkinsons sjukdom, autonom neuropati, svår gastrointestinal sjukdom, och vid lever- eller njursjukdomar.

Antikolinerga läkemedel kan minska den gastrointestinala motiliteten och ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt gastrointestinal motilitet och ulcerös kolit.

Antikolinerga läkemedel bör användas med försiktighet till patienter som har hiatusbräck/gastroesofageal reflux och/eller vilka tar läkemedel (t.ex. bisfosfonater) som kan orsaka eller förvärra esofagit.

Symtom som härrör från hypertyreos, kongestiv hjärtinsufficiens, hjärtarytmier, takykardi, hypertoni, kognitiva störningar och prostatahypertrofi kan förvärras av Oxybutynin Macure.

Antikolinerga CNS-effekter (såsom hallucinationer, agitation, förvirring, sömnstörningar) har rapporterats. Övervakning rekommenderas särskilt under de första månaderna av behandlingen eller vid ökning av dosen. Om antikolinerga CNS-effekter utvecklas kan avbrytande av behandlingen eller minskning av dosen övervägas.

Eftersom Oxybutynin Macure kan orsaka trångvinkelglaukom bör patienterna uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de erfar plötslig förlust av synskärpan eller ögonsmärta.

När Oxybutynin Macure används vid hög temperatur, kan det förorsaka värmeutmattning på grund av minskad svettutsöndring.

Vid urinvägsinfektion under oxybutyninbehandling ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Oxybutynin Macure kan minska salivutsöndringen, vilket kan leda till karies, parodontit eller oral candidainfektion. Regelbundna tandläkarkontroller rekommenderas därför vid långtidsbehandling.

Oxybutyninberoende har observerats hos patienter som tidigare har haft substans- eller drogmissbruk.

Äldre

På grund av större risk för biverkningar ska Oxybutynin Macure användas med försiktighet hos äldre. Antikolinergika skall användas med försiktighet hos äldre patienter på grund av risken för kognitiv nedsättning.

Pediatrisk population

Barn under 5 års ålder

Oxybutynin rekommenderas inte till barn under 5 år, då information om säkerhet och effekt till denna åldersgrupp är otillräcklig.

Det finns begränsat med data om behandling med oxybutynin av barn med monosymtomatisk nattlig enures (ej relaterad till detrusoröveraktivitet).

Barn som är 5 år och äldre

Hos barn över 5 år skall Oxybutynin Macure användas med försiktighet eftersom de kan vara mer känsliga för läkemedlets effekter, särskilt biverkningar i centrala nervsystemet och psykiska biverkningar.

Hjälpämnen

Oxybutynin Macure innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet bör iakttas om andra antikolinerga läkemedel används tillsammans med Oxybutynin Macure, eftersom den antikolinerga effekten kan förstärkas. Samtidig behandling kan också leda till förvirring hos äldre.

Den antikolinerga effekten av Oxybutynin Macure ökar vid samtidig användning av andra antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet, exempelvis amantadin och andra antikolinerga läkemedel mot Parkinsons sjukdom (t.ex. biperiden, levodopa), antihistaminer, antipsykotika (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, klozapin), kinin, digitalis, tricykliska antidepressiva läkemedel, atropin och liknande substanser såsom spasmolytika och dipyridamol.

Oxybutynin kan, såsom ett antikolinergikum, motverka effekten av prokinetiska behandlingar.

Samtidig behandling med kolinesterashämmare kan leda till minskad effekt av kolinesterashämmaren.

Patienter bör informeras om att alkohol kan öka dåsighet orsakad av antikolinerga medel såsom oxybutynin (se avsnitt 4.7).

Genom minskad gastrointestinal motilitet kan Oxybutynin Macure påverka absorptionen av andra läkemedel. Oxybutynin Macure kan också motverka den gastrointestinala effekten av metoklopramid och domperidon.

Oxybutynin metaboliseras av cytokrom P450 via isoenzymet CYP3A4. Samtidig behandling med CYP3A4-inhibitorer kan hämma metabolismen av oxybutynin och öka oxybutyninexponeringen. Detta bör man ta hänsyn till när antimykotika (azolderivater, t.ex. ketokonazol) eller makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) används samtidigt med oxybutynin.

Förmågan för sublinguala nitrater att smälta under tungan kan försämrans på grund av muntorrhet. Patienter som tar sublinguala nitrater ska därför informeras om att de bör fukta munnen med tungan eller med lite vatten innan de tar en sublingual tablett.

En interaktion har påvisats mellan oxybutynin och itrakonazol som leder till en fördubbling av oxybutyninnivåerna i plasma, men endast till en 10 % ökning av den aktiva metaboliten. Detta förefaller vara av mindre klinisk betydelse.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Relevanta data saknas från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga avseende effekt på graviditet, embryonal/fetal utveckling, födsel eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Oxybutynin Macure skall ej användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Amning

Små mängder oxybutynin utsöndras i bröstmjök. Amning bör undvikas vid behandling med Oxybutynin Macure.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Oxybutynin Macure kan dåsighet och dimsyn uppträda. Detta bör beaktas vid behandling med detta läkemedel då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning, användning av maskiner eller precisionsbetonat arbete.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier inkluderande fler än 3 000 patienter som exponerades för oxybutynin, orsakades biverkningarna huvudsakligen av oxybutynins antikolinerga effekter. Muntorrhet var den vanligast rapporterade biverkningen.

Biverkningsfrekvenserna bygger på säkerhetsdata från kliniska studier med oxybutyninhydroklorid 2,5 mg och 5 mg, samt erfarenhet från övervakning efter införande på marknaden.

Frekvensen av möjliga biverkningar som anges nedan definieras för närvarande som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket vanliga ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd (kan inte beräknas från tillgängliga data)

RAPPORTERADE BIVERKNINGAR		
Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	urinvägsinfektion
Immunsystemsjukdomar	Ingen känd frekvens	överkänslighet
Psykiatriska sjukdomar	Vanliga	förvirring
	Sällsynta	excitation, rastlöshet
	Ingen känd frekvens	agitation, ångest, kognitiva störningar hos äldre, hallucinationer, mardrömmar, paranoia, symtom på depression, beroende av oxybutynin (drog- eller substansmissbruk)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	yrsel, huvudvärk, somnolens
	Vanliga	sömnighet
	Ingen känd frekvens	konvulsioner, kognitiva störningar
Ögon	Mycket vanliga	dåmsyn
	Vanliga	torra ögon
	Ingen känd frekvens	trångvinkelglaukom, ökat intraokulärt tryck, mydriasis
Hjärtsjukdomar	Vanliga	hjärtklappning
	Ingen känd frekvens	takykardi, hjärtarytmier
Vaskulära sjukdomar	Vanliga till mycket vanliga	värmevallning
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Ingen känd frekvens	epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	förstoppning, muntorrhet, illamående
	Vanliga	diarré, kräkningar
	Sällsynta	abdominalt obehag/smärta, anorexi, minskad aptit, dysfagi
	Ingen känd frekvens	gastroesofageal reflux, pseudoobstruktion hos riskpatienter (äldre eller patienter med förstoppning som behandlas med andra läkemedel som minskar tarmmotiliteten)
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	torr hud
	Vanliga	hudrodnad
	Sällsynta	ljuskänslighet
	Ingen känd frekvens	angioödem, hudutslag, urtikaria, hypohidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	muskelstörningar som muskelsvaghet och/eller myalgi
Njur- och urinvägssjukdomar	Vanliga	urinretention
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Sällsynta	erektil dysfunktion
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Ingen känd frekvens	värmeslag

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtomen vid överdosering kännetecknas av en intensifiering av de vanligaste effekterna vid rubbningar i CNS (från rastlöshet och excitation till psykotiskt beteende), cirkulationsrubbningar (rodnad, blodtrycksfall, cirkulationssvikt, osv.), andningsdepression, paralys och medvetlöshet.

Behandling

Följande åtgärder bör vidtas:

(1) Omedelbar magsköljning och

(2) fysostigmin som långsam intravenös injektion.

- *Vuxna*: 0,5 till 2,0 mg långsamt intravenöst. Vid behov kan dosen upprepas efter 5 minuter upp till totalt 5 mg.
- *Pediatrik population*: 30 mikrog/kg långsamt intravenöst. Vid behov kan dosen upprepas till totalt 2 mg.

Feber skall behandlas symptomatiskt. Vid uttalad rastlöshet eller excitation kan 10 mg diazepam injiceras intravenöst. Takykardi kan behandlas med intravenös propranolol och urinretention med urinblåsekater.

Om den curareliknande effekten progredierar till förlamning av andningsmusklerna, krävs mekanisk ventilation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel – medel mot inkontinens och för kontroll av miktionsfrekvens, ATC-kod: G04BD04

Verkningsmekanism

Oxybutynin är en syntetisk tertiär amin, som har direkt spasmolytisk och antikolinerg effekt på den glatta muskulaturen i urinblåsans detrusor-muskel. Den ökar urinblåsans kapacitet, minskar frekvensen av ohämmad kontraktion av detrusor-muskeln och fördröjer behovet att tömma blåsan. På detta sätt minskas symtomen på urininkontinens.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oxybutynin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen efter en oral dos och påverkas ej av samtidigt födointag. Första-passageeffekten är hög och därför når mindre än 10 % av dosen blodcirkulationen oförändrad. Maximal koncentration i plasma uppnås inom 1-1,5 timmar och uppvisar stor interindividuell variabilitet.

Distribution

Distributionsvolymen är 100-200 liter.

Metabolism

Oxybutynin metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-systemet i levern, primärt via

isoenzymet CYP3A4, som finns i levern och i magslemhinnan. N-desetyloxybutynin är en aktiv metabolit, som når högre koncentration i plasma än oförändrad substans.

Eliminering

Clearance uppskattas till 30 l/h. Oxybutynin elimineras snabbt; halveringstiden är 2-3 timmar. Metaboliterna utsöndras i urinen. Endast en liten mängd utsöndras oförändrat i urinen.

Äldre patienter

Hos äldre patienter har oxybutynin högre biotillgänglighet (1-2 gånger högre AUC efter singeldoser och 2-4 gånger högre AUC vid upprepad behandling) och längre halveringstid (3-5 timmar). Dosen av oxybutyninhydroklorid till dessa patienter bör därför sättas lägre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga genotoxiska eller karcinogena effekter påvisades.

Embryofetala studier hos dräktiga råttor, med doser som antas ge betydligt högre systemexponering än rekommenderade doser till människa, visade reproduktionstoxicitet endast vid samtidig graviditetstoxicitet hos modern; missbildning av hjärtat, extra torakolumbala revben, ökad neonatal mortalitet och förlängd dräktighet. Då exponeringsdata saknas, kan betydelsen av dessa observationer inte fastställas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kalciumstearat (E470a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

60 tabletter i blister av PVC/aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
2400 Köpenhamn NV

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40436

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<{MM/ÅÅÅÅ}>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.10.2023