

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxybutynin Macure 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 5 mg oksybutyninhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder laktose 153 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite, bikonvekse, runde tabletter med en delelinje på én side og diameter på 8 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

Symptomatisk behandling av:

- Hyppig og sterk vannlatingstrang eller urgeinkontinens, som kan forekomme ved en overaktiv urinblære.
- Nevrogene blæresykdommer, f.eks. uhemmede blærekontraksjoner og refleksblære.

Barn

Oxybutynin Macure er indisert for barn fra 5 år eller eldre til symptomatisk behandling av:

- Urininkontinens, hyppig og sterk vannlatingstrang forårsaket av idiopatisk overaktiv blære eller nevrogene blæresykdommer (detrusoroveraktivitet).
- Enuresis nocturna assosiert med vannlatingstrang, i sammenheng med legemiddelfri behandling, når andre behandlinger ikke er effektive.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Dosen skal bestemmes individuelt, med en startdose på 2,5 mg tre ganger daglig. Den laveste effektive dosen skal brukes. Den daglige dosen kan variere mellom 10 og 15 mg per dag (maksimaldosen er 20 mg daglig) fordelt over 2-3 (maks. 4) doser.

Eldre

Halveringstiden kan være lenger hos enkelte eldre pasienter. Dosen skal derfor bestemmes individuelt med en startdose på 2,5 mg to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Barn under 5 år

Oxybutynin Macure er ikke anbefalt til barn under 5 år, da det ikke finnes tilgjengelige data.

Barn fra 5 år og eldre

Dosen skal bestemmes individuelt, med en startdose på 2,5 mg to ganger daglig. Den laveste effektive dosen skal brukes. Maksimaldosen i forhold til kroppsvekt (0,3-0,4 mg/kg/døgn) er oppført i følgende tabell:

<u>Alder</u>	<u>Dosering</u>
5-9 år	2,5 mg 3 ganger daglig
9-12 år	5 mg 2 ganger daglig
Over 12 år	5 mg 3 ganger daglig

Administrasjon

Til oral bruk.

Tablettene kan tas på tom mage.

Tablettene smaker ubehagelig og bør svelges hele eller deles i to med et glass vann eller annen væske.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Trangvinkelglaukom eller grunt fremre kammer
- Myasthenia gravis
- Gastrointestinal obstruksjon, paralytisk ileus eller tarmatoni
- Urinretensjon forårsaket av obstruktiv uropati eller prostatahypertrofi
- Hyppig vannlating om natten forårsaket av hjerte- eller nyresykdom
- Alvorlig ulcerøs kolitt
- Toksisk megakolon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av den økte risikoen for bivirkninger, skal Oxybutynin Macure brukes med forsiktighet hos pasienter med Parkinsons sykdom, autonom nevropati, alvorlig gastrointestinal sykdom og i tilfeller med lever- eller nyresykdom.

Antikolinergika kan redusere gastrointestinal motilitet og skal brukes med forsiktighet hos pasienter med svekket gastrointestinal motilitet og ulcerøs kolitt.

Antikolinergika skal brukes med forsiktighet hos pasienter som har diafragmabrokk/gastroøsofageal refluks og/eller som tar legemidler (f.eks. bisfosfonater) som kan forårsake eller forverre øsofagitt.

Symptomer som kommer av hypertyreose, kongestiv hjerteinsuffisiens, hjertearytmier, takykardi, hypertensjon, kognitive lidelser og prostatahypertrofi kan forverres ved bruk av Oxybutynin Macure.

Antikolinerge sentralnervøse effekter (for eksempel hallusinasjoner, agitasjon, forvirring, søvnforstyrrelser) er rapportert. Overvåking anbefales spesielt i de første månedene av behandlingen eller når dosen økes. Hvis antikolinerge sentralnervøse effekter utvikles, bør seponering av behandlingen eller dosereduksjon overveies.

Siden Oxybutynin Macure kan forårsake trangvinkelglaukom, skal pasienter oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis de opplever plutselig tap av synsskarphet eller øyesmerter.

Oxybutynin Macure kan forårsake varmeutmattelse når det brukes ved høye temperaturer på grunn av nedsatt svettesekresjon.

Egnet antibakteriell behandling skal igangsettes hvis det oppstår urinveisinfeksjon i løpet av

oksybutyninbehandlingen.

Oxybutynin Macure kan forårsake hyposalivasjon, som kan resultere i karies, periodontitt eller oral candidiasis. Jevnlige tannlegekontroller er derfor anbefalt ved langsiktig behandling.

Oksybutyninavhengighet er observert hos pasienter med tidligere narkotika- eller medikamentmisbruk.

Eldre

På grunn av den økte risikoen for bivirkninger, skal Oxybutynin Macure brukes med forsiktighet hos eldre pasienter. Antikolinergika skal brukes med forsiktighet hos eldre pasienter grunnet risikoen for kognitiv nedsettelse.

Pediatrisk populasjon

Barn under 5 år

Oxybutynin er ikke anbefalt til barn under 5 år, siden det ikke foreligger tilstrekkelig informasjon om sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen.

Det finnes begrensede data om behandling med oksybutynin hos barn med monosymptomatisk nokturnal enurese (ikke relatert til detrusoroveraktivitet).

Barn fra 5 år og eldre

Oxybutynin Macure skal brukes med forsiktighet hos barn over 5 år, siden de kan være mer følsomme for effektene av legemidlet, spesielt bivirkninger i sentralnervesystemet og psykiske bivirkninger.

Hjelpestoffer

Oxybutynin Macure inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Forsiktighet bør utvises hvis antikolinergika brukes i kombinasjon med Oxybutynin Macure, siden den antikolinerge effekten kan bli forsterket. Samtidig behandling kan også føre til forvirring hos eldre pasienter.

Den antikolinerge effekten av Oxybutynin Macure økes ved samtidig bruk av andre antikolinergika eller legemidler med antikolinerg aktivitet, for eksempel amantadin og andre antikolinergika til behandling av Parkinsons sykdom (f.eks. biperiden, levodopa), antihistaminer, antipsykotika (f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner, klorazepin), kinin, digitalis, trisykliske antidepressiva, atropin og lignende stoffer som spasmolytika og dipyridamol.

Som et antikolinergikum kan oksybutynin motvirke effektene av prokinetiske legemidler.

Samtidig behandling med kolinesterasehemmere kan redusere effekten av kolinesterasehemmerne.

Pasienter skal informeres om at alkohol kan øke søvnigheten som forårsakes av antikolinerge legemidler som oksybutynin (se pkt. 4.7).

Oxybutynin Macure kan påvirke absorpsjonen av andre legemidler på grunn av nedsatt gastrointestinal motilitet. Oxybutynin Macure kan også motvirke den gastrointestinale effekten av metoklopramid og domperidon.

Oksybutynin metaboliseres av cytokromet P450 via CYP3A4-isoenzymet. Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere kan hemme metabolismen av oksybutynin og øke eksponeringen for oksybutynin. Dette skal tas i betraktning når antimykotika (azolderivater, f.eks. ketokonazol) eller makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin) brukes samtidig med oksybutynin.

Munntørhet kan gjøre at sublinguale nitrater ikke smelter tilstrekkelig under tungen. Pasienter som tar sublinguale nitrater skal derfor instrueres om å fukte munnen med tungen eller litt vann før de tar en sublingual tablett.

En interaksjon mellom oksybutynin og itraconazol fordobler oksybutyninnivåene i plasma, men øker bare den aktive metabolitten med 10 %. Dette anses å ha liten klinisk signifikans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen relevante data vedrørende behandling av gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på effektene på drektighet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Oxybutynin Macure skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er absolutt nødvendig.

Amming

Små mengder av oksybutynin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre ved behandling med Oxybutynin Macure.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Søvnighet og tåkesyn kan forekomme ved behandling med Oxybutynin Macure. Dette skal tas i betraktning når dette legemidlet brukes i situasjoner som forutsetter en høy grad av årvåkenhet, f.eks. når du kjører bil, bruker maskiner eller utfører presisjonsarbeid.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier som involverer over 3 000 pasienter som får oksybutynin, viste at bivirkninger primært skyldtes de antikolinerge effektene av oksybutynin. Munntørhet var den vanligste rapporterte bivirkningen.

Frekvensene av bivirkninger er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier med oksybutyninhydroklorid 2,5 mg og 5 mg, samt på erfaring fra overvåking etter markedsføring.

Frekvensen av de mulige bivirkningene oppført nedenfor er for øyeblikket definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

MELDTE BIVIRKNINGER		
Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ikke kjent	urinveisinfeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	overfølsomhet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	forvirring
	Sjeldne	opprømtet, rastløshet
	Ikke kjent	agitasjon, angst, kognitive lidelser hos eldre, hallusinasjoner, mareritt, paranoia, symptomer på depresjon, oksybutyninavhengighet (narkotika- eller medikamentbruk)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	svimmelhet, hodepine, somnolens
	Vanlige	døsighet
	Ikke kjent	forvirring, kognitive lidelser
Øyesykdommer	Svært vanlige	tåkesyn
	Vanlige	tørre øyne
	Ikke kjent	trangvinkelglaukom, økt intraokulært trykk, mydriasis
Hjertesykdommer	Vanlige	palpitasjoner
	Ikke kjent	takykardi, hjerterytmier
Karsykdommer	Vanlige til svært vanlige	hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	obstipasjon, munntørrehet, kvalme
	Vanlige	diaré, brekninger
	Sjeldne	ubehag/smerter i abdomen, anoreksi, nedsatt appetitt, dysfagi
	Ikke kjent	gastroøsofageal refluks, pseudoobstruksjon hos risikopasienter (eldre eller pasienter med obstipasjon som behandles med legemidler som reduserer tarmmotilitet)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	tørr hud
	Vanlige	rødme
	Sjeldne	fotosensitivitet
	Ikke kjent	angioødem, hudutslett, urtikaria, hypohidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	muskellidelser som muskelsvakhet og/eller myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	erekttil dysfunksjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Ikke kjent	heteslag

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på overdosering karakteriseres av en forsterkning av de vanligste effektene av sentralnervøse sykdommer (fra rastløshet og opprømtthet til psykotisk atferd), sirkulatoriske sykdommer (rødme, hypotensjon, sirkulasjonssvikt osv.), respirasjonsdepresjon, paralyse og bevisstløshet.

Behandling

Følgende tiltak skal treffes:

(1) Umiddelbar ventrikkelskylling og

(2) fysostigmin via langsom intravenøs injeksjon.

- *Voksne*: 0,5 til 2,0 mg via langsom intravenøs injeksjon. Ved behov kan dosen gjentas etter 5 minutter, opptil totalt 5 mg.
- *Pediatrisk populasjon*: 30 mikrogram/kg via langsom intravenøs injeksjon. Ved behov kan dosen gjentas opptil totalt 2 mg.

Feber skal behandles symptomatisk. 10 mg diazepam kan injiseres intravenøst ved betydelig rastløshet eller opprømtthet. Takykardi kan behandles med intravenøst propranolol og urinretensjon med et blærekateter.

Mekanisk ventilasjon er påkrevd hvis den kurareliggende effekten progredierer til paralyse av respirasjonsmusklene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot hyppig vannlating og inkontinens, ATC-kode: G04BD04

Virkningsmekanisme

Oksybutynin er et syntetisk tertiært amin, som har en direkte spasmolytisk og antikolinerg effekt i den glatte muskulaturen i urinblærens detrusormuskel. Det øker blærekapasiteten, reduserer frekvensen av uhemmet kontraksjon av detrusormuskelen og forsinker behovet for å tømme urinblæren. Symptomene på urininkontinens blir dermed redusert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oksybutynin absorberes hurtig fra gastrointestinaltraktus etter en oral dose, og påvirkes ikke av samtidig matinntak. Siden førstepassasjeeffekten er høy, når mindre enn 10 % av dosen frem til sirkulasjonssystemet i uendret form. Maksimumskonsentrasjonen i plasma nås innen 1-1,5 timer og viser stor interindividuell variabilitet.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er 100-200 l.

Biotransformasjon

Oksybutynin metaboliseres primært via cytokrom P450-systemet i leveren, primært via CYP3A4-isoenzymet, som er til stede i leveren og mageslimhinnen. N-desetyloksybutynin er en aktiv metabolitt, som oppnår en høyere konsentrasjon i plasma enn det uendrede stoffet.

Eliminasjon

Estimert clearance er 30 l/t. Oksybutynin elimineres hurtig; halveringstiden er 2-3 timer. Metabolittene skilles ut i urin. Kun en liten mengde skilles ut uendret i urin.

Eldre

Hos eldre pasienter har oksybutynin høyere biotilgjengelighet (1-2 ganger høyere AUC etter enkeltdoser og 2-4 ganger høyere AUC ved gjentatt behandling) og lengre halveringstid (3-5 timer). Dosen av oksybutyninhydroklorid for disse pasientene bør derfor reduseres.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen gentoksiske eller karsinogene effekter ble påvist.

Embryoføtale studier av drektige rotter med doser som antas å gi betydelig høyere systemisk eksponering enn anbefalte doser hos mennesker, viste reproduksjonstoksisitet ved samtidig maternal toksisitet under gestasjon; hjertemisdannelser, overtallige torakolumbale ribben, økt neonatal mortalitet og forlenget gestasjonsperiode. Signifikansen av disse observasjonene kan ikke fastslås på grunn av manglende eksponeringsdata.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Kalsiumstearat (E 470a)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

60 tabletter i PVC/alu-blisterpakninger.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14539

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

07.11.2023