

 6. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Oxybutynin "Macure", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32837

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxybutynin "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 tablet indeholder 5 mg oxybutyninhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Indeholder lactose 153 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, bikonvekse, runde tabletter med en delekærv på den ene side og en diameter på 8 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne*

Symptomatisk behandling af:

* Hyppig og svær vandladningstrang eller tranginkontinens, som kan forekomme med en overaktiv urinblære.
* Neurogene blæreforstyrrelser, f.eks. uhæmmet blære og refleksblære.

*Børn*

Oxybutynin "Macure" er indiceret til børn i alderen 5 år eller ældre til symptomatisk behandling af:

* Urininkontinens, hyppig og svær vandladningstrang forårsaget af idiopatisk overaktiv blære eller neurogene blærelidelser (detrusoroveraktivitet).
* Natlig enuresis forbundet med vandladningstrang i forbindelse med lægemiddelfri behandling, når andre behandlinger ikke har været vellykkede.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Doseringen skal bestemmes individuelt med en startdosis på 2,5 mg tre gange daglig. Den laveste effektive dosis bør derefter anvendes. Den daglige dosis kan variere fra 10 og 15 mg daglig (den maksimale dosis er 20 mg daglig) fordelt på 2‑3 (maks. 4) doser.

*Ældre*

Halveringstiden kan være længere hos visse ældre patienter. Doseringen skal derfor bestemmes individuelt med en startdosis på 2,5 mg to gange daglig.

*Pædiatrisk population*

*Børn under 5 år*

Oxybutynin "Macure" anbefales ikke til børn under 5 år, da der ikke foreligger data.

*Børn på 5 år og ældre*

Doseringen skal bestemmes individuelt med en startdosis på 2,5 mg to gange daglig. Den laveste effektive dosis bør derefter anvendes. Den maksimale dosis i forhold til legemsvægt (0,3‑0,4 mg/kg/dag) er angivet i følgende tabel:

|  |  |
| --- | --- |
| Alder | Dosering |
| 5‑9 år | 2,5 mg 3 gange daglig |
| 9‑12 år | 5 mg 2 gange daglig |
| Over 12 år | 5 mg 3 gange daglig |

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne kan tages på tom mave.

Tabletterne har en ubehagelig smag og skal synkes hele eller deles i to og tages med et glas vand/væske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Snævervinklet glaukom eller overfladisk forreste kammer
* Myasthenia gravis
* Mave-tarm-obstruktion, paralytisk ileus eller tarmatoni
* Urinretention forårsaget af obstruktiv uropati eller prostatahypertrofi
* Hyppig vandladning om natten forårsaget af hjerte- eller nyresygdom
* Alvorlig ulcerøs kolitis
* Toksisk megakolon.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

På grund af den øgede risiko for bivirkninger bør Oxybutynin "Macure" anvendes med forsigtighed til patienter med Parkinsons sygdom, autonom neuropati, svær mave-tarm-sygdom og i tilfælde af lever- eller nyresygdomme.

Antikolinerge lægemidler kan nedsætte mave-tarm-motiliteten og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat mave-tarmmotilitet og ulcerøs kolitis.

Antikolinerge lægemidler bør anvendes med forsigtighed til patienter med mellemgulvsbrok/gastroøsofageale reflukslidelser og/eller som tager lægemidler (f.eks. bisfosfonater), der kan forårsage eller forværre øsofagitis.

Symptomer som følge af hyperthyreose, kongestiv hjerteinsufficiens, hjertearytmier, takykardi, hypertension, kognitive lidelser og prostatahypertrofi kan forværres af Oxybutynin "Macure".

Antikolinerge virkninger på centralnervesystemet (CNS) (såsom hallucinationer, agitation, forvirring, søvnforstyrrelser) er blevet rapporteret. Overvågning anbefales især under de første måneders behandling eller ved dosisforøgelse. Hvis der opstår antikolinerge virkninger på CNS, kan seponering af behandlingen eller dosisreduktion overvejes.

Da Oxybutynin "Macure" kan forårsage snævervinklet glaukom, bør patienterne opfordres til straks at kontakte en læge, hvis de oplever pludseligt nedsat synsskarphed eller øjensmerter.

Oxybutynin "Macure" kan forårsage varmeudmattelse, når det anvendes ved høje temperaturer, på grund af nedsat svedudsondring.

Passende antibakteriel behandling skal iværksættes i tilfælde af urinvejsinfektioner under behandling med oxybutynin.

Oxybutynin "Macure" kan forårsage hyposalivation, hvilket kan føre til karies, parodontitis eller oral candidiasis. Regelmæssige tandeftersyn anbefales derfor ved langvarig behandling.

Oxybutyninafhængighed er blevet observeret hos patienter med tidligere lægemiddel- eller stofmisbrug.

Ældre

Som følge af en øget risiko for bivirkninger, bør Oxybutynin "Macure" anvendes med forsigtighed hos ældre patienter. Antikolinergika bør anvendes med forsigtighed hos ældre patienter på grund af risikoen for kognitiv svækkelse.

Pædiatrisk population

*Børn under 5 år*

Oxybutynin bør ikke anvendes til børn under 5 år, da oplysninger om sikkerhed og virkning for denne aldersgruppe er utilstrækkelige.

Der foreligger begrænsede data for behandling med oxybutynin hos børn med monosymptomatisk natlig enuresis (ikke relateret til detrusoroveraktivitet).

*Børn i alderen 5 år eller ældre*

Oxybutynin "Macure" bør anvendes med forsigtighed til børn over 5 år, da de kan være mere følsomme over for præparatets virkninger, især bivirkninger i centralnervesystemet og psykiatriske bivirkninger.

Hjælpestoffer

Oxybutynin "Macure" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der skal udvises forsigtighed, hvis andre antikolinerge lægemidler anvendes i kombination med Oxybutynin "Macure", da den antikolinerge virkning kan forstærkes. Samtidig behandling kan også føre til forvirring hos ældre patienter.

Den antikolinerge virkning af Oxybutynin "Macure" øges ved samtidig anvendelse af andre antikolinergika eller lægemidler med antikolinerg aktivitet, såsom amantadin og andre antikolinerge lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom (f.eks. biperiden, levodopa), antihistaminer, antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner, clozapin), kinin, digitalis, tricykliske antidepressiva, atropin og lignende stoffer, såsom spasmolytika og dipyridamol.

Den antikolinerge virkning af oxybutynin kan modvirke virkningerne af prokinetiske lægemidler.

Samtidig behandling med kolinesterasehæmmere kan føre til nedsat virkning af kolinesterasehæmmere.

Patienterne skal informeres om, at alkohol kan øge døsighed forårsaget af antikolinerge lægemidler, såsom oxybutynin (se pkt. 4.7).

Oxybutynin "Macure" kan påvirke absorptionen af andre lægemidler som følge af nedsat mave-tarm-motilitet. Oxybutynin "Macure" kan også modvirke mave-tarm-virkningen af metoclopramid og domperidon.

Oxybutynin metaboliseres af cytokrom P450 via CYP3A4-isoenzymet. Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere kan hæmme metabolismen af oxybutynin og øge eksponeringen for oxybutynin.

Dette bør tages i betragtning, når antimykotika (azolderivater, f.eks. ketoconazol) eller makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin) anvendes samtidig med oxybutynin.

Sublinguale nitraters evne til at smelte under tungen kan være nedsat på grund af mundtørhed. Patienter, der tager sublinguale nitrater, skal derfor informeres om, at de skal fugte munden med tungen eller lidt vand, før de tager en sublingual resoriblet.

En interaktion mellem oxybutynin og itraconazol fører til en fordobling af oxybutyninniveauerne i plasma, men kun til en stigning på 10 % af den aktive metabolit. Dette anses for at være af mindre klinisk betydning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen relevante data fra behandling af gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår virkningen på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukendt.

Oxybutynin "Macure" må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Små mængder af lægemidlet udskilles i human mælk. Amning skal undgås under behandling med Oxybutynin "Macure".

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der kan forekomme døsighed og sløret syn under behandling med Oxybutynin "Macure". Dette bør tages i betragtning under behandling med dette lægemiddel i situationer, hvor der kræves en høj grad af årvågenhed, f.eks. når der føres motorkøretøj, betjenes maskiner eller udføres præcisionsarbejde.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske studier med over 3000 patienter der fik oxybutynin, viste, at bivirkningerne hovedsageligt skyldtes oxybutynins antikolinerge virkninger. Mundtørhed var den hyppigst rapporterede bivirkning.

Bivirkningshyppigheden er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier med oxybutyninhydrochlorid 2,5 mg og 5 mg og på erfaringer fra overvågning efter markedsføring.

Hyppigheden af mulige bivirkninger, der er anført nedenfor, er aktuelt defineret som:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000)

Meget sjælden (<1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |
| --- |
| **INDBERETTEDE BIVIRKNINGER** |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Hændelse** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke kendt | urinvejsinfektioner |
| Immunsystemet | Ikke kendt | overfølsomhed |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | forvirring |
| Sjælden | ophidselse, rastløshed |
| Ikke kendt | agitation, angst, kognitive lidelser hos ældre, hallucinationer, mareridt, paranoia, symptomer på depression, oxybutyninafhængighed (lægemiddel- eller stofmisbrug) |
| Nervesystemet | Meget almindelig | svimmelhed, hovedpine, somnolens |
| Almindelig | døsighed. |
| Ikke kendt | krampeanfald, kognitive lidelser |
| Øjne | Meget almindelig | sløret syn |
| Almindelig | tørre øjne |
| Ikke kendt | snævervinklet glaukom, øget intraokulært tryk, mydriasis |
| Hjerte | Almindelig | palpitationer |
| Ikke kendt | takykardi, hjertearytmier |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig til meget almindelig | hedeture |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke kendt | epistaxis |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | forstoppelse, mundtørhed, kvalme |
| Almindelig | diarré, opkastning |
| Sjælden | Besvær/smerter i abdomen, anoreksi, appetitløshed, dysfagi |
| Ikke kendt | gastroøsofageal refluks, pseudoobstruktion hos patienter i risiko (ældre eller patienter med forstoppelse, der behandles med lægemidler, som reducerer tarmmotiliteten) |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | tør hud |
| Almindelig | rødmen |
| Sjælden | lysfølsomhed |
| Ikke kendt | angioødem, hududslæt, urticaria, hypohidrose |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke kendt | muskellidelser, såsom muskelsvaghed og/eller myalgi |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | urinretention |
| Det reproduktive system og mammae | Sjælden | erektil dysfunktion |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Ikke kendt | hedeslag |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Symptomer på overdosering er karakteriseret ved en intensivering af de mest almindelige virkninger af CNS-lidelser (fra rastløshed og ophidselse til psykotisk adfærd), kredsløbssygdomme (rødme, hypotension, kredsløbssvigt osv.), respirationsundertrykkelse, lammelse og bevidstløshed.

Behandling

Følgende foranstaltninger bør træffes:

(1) øjeblikkelig mavepumpning og

(2) physostigmin ved langsom intravenøs injektion.

* *Voksne:* 0,5 til 2,0 mg ved langsom intravenøs injektion. Om nødvendigt kan dosis gentages efter 5 minutter, op til i alt 5 mg.
* *Pædiatrisk population:* 30 mikrog./kg ved langsom intravenøs injektion. Om nødvendigt kan dosis gentages op til i alt 2 mg.

Feber bør behandles symptomatisk. 10 mg diazepam kan injiceres intravenøst for udtalt rastløshed eller ophidselse. Takykardi kan behandles med intravenøs propranolol og urinretention med et blærekateter.

Mekanisk ventilation vil være påkrævet, hvis den curarelignende virkning udvikler sig til lammelse af respirationsmusklerne.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologica - midler mod hyppig urinering og inkontinens, ATC-kode: G04BD04.

Virkningsmekanisme

Oxybutynin er en syntetisk tertiær amin, som har en direkte spasmolytisk og antikolinerg virkning i den glatte muskulatur af blærens detrusormuskel. Det øger blærens kapacitet, reducerer hyppigheden af den ikke inhiberede kontraktion af detrusormusklen og forsinker behovet for at tømme blæren. Således reduceres symptomerne på urininkontinens.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oxybutynin absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen efter en oral dosis og påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. *First-pass*-virkningen er høj, og derfor når mindre end 10 % af dosis til kredsløbet i uændret form. Den maksimale koncentration i plasma nås inden for 1‑1,5 timer og udviser en stor interindividuel variabilitet.

Fordeling

Fordelingsvoluminet er 100‑200 l.

Biotransformation

Oxybutynin metaboliseres hovedsageligt via cytokrom P450-systemet i leveren, primært via CYP3A4-isoenzymet, som findes i leveren og maveslimhinden. N-desethyloxybutynin er en aktiv metabolit, som opnår en højere koncentration i plasma end det uændrede stof.

Elimination

Den estimerede clearance er 30 l/t. Oxybutynin elimineres hurtigt; halveringstiden er 2‑3 timer.

Metabolitterne udskilles i urinen. Kun en lille mængde udskilles uændret i urinen.

Ældre

Hos ældre patienter har oxybutynin en højere biotilgængelighed (1‑2 gange højere AUC efter enkeltdoser og 2‑4 gange højere AUC ved gentagen behandling) og en længere halveringstid (3‑5 timer). Dosis af oxybutyninhydrochlorid til disse patienter bør derfor reduceres.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der blev ikke påvist genotoksiske eller karcinogene virkninger.

Embryoføtale studier med drægtige rotter, hvor doser antages at give signifikant højere systemisk eksponering end de anbefalede doser til mennesker, viste kun reproduktionstoksicitet ved samtidig drægtighedstoksicitet hos moderen; hjertemis­dannelser, ekstra thoracolumbalis-ribben, øget neonatal dødelighed og forlænget drægtighed. Signifikansen af disse observationer kan ikke bestemmes på grund af manglende eksponeringsdata.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Calciumstearat (E470a)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Alu-blister.

Pakningsstørrelser: 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67249

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. oktober 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-