

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxybutynin Accord 2,5 mg tabletter
Oxybutynin Accord 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 2,5 mg tablett innehåller 2,5mg oxybutyninhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat 53,25 mg per tablett
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

En 5 mg tablett innehåller 5 mg oxybutyninhydroklorid.
Hjälpämnen med känd effekt: laktosmonohydrat 106,50 mg per tablett
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

2,5 mg:

Vit till benvit, luktfri, 5 mm rund, bikonvex tablett och märkt "BS" på den ena sidan.

5 mg:

Vit till benvit, luktfri, 7,9 mm rund, bikonvex tablett och märkt "B" och "R" på vardera sida av brytskåran och omärkt på den andra sidan.

5 mg tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Behandling av frekventa och kraftiga urinträngningar eller trängningsinkontinens som kan inträffa vid överaktiv blåsa orsakad av neurogena blåsrubbningar (överaktiv detrusor) eller idiopatisk överaktiv blåsa.

Pediatrisk population

Oxybutyninhydroklorid är indicerat för barn över 5 år för:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen ska anpassas individuellt. Om inte annat anges gäller följande rekommendationer:

Vuxna: Den initiala startdosen är 2,5 mg tre gånger dagligen. Därefter bör lägsta effektiva dos väljas. Den dagliga dosen kan variera mellan 5 mg två eller tre gånger dagligen (10 och 15 mg per dygn) och

den maximala dosen är 5 mg fyra gånger dagligen (maximaldosen är 20 mg per dygn)..

Äldre: Halveringstiden är längre hos äldre personer. Därför bör en dos på 2,5 mg två gånger dagligen, särskilt om patienten är bräcklig, vara tillräcklig. Denna dos kan titreras uppåt till 5 mg två gånger dagligen för att erhålla ett kliniskt svar under förutsättningen att biverkningarna tolereras väl.

Barn (under 5 år): Säkerhet och effekt för oxybutyninhydroklorid för patienter under 5 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Barn (över 5 år): Den initiala startdosen är 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:

Ålder	Dosering
5-9 år	2,5 mg tre gånger dagligen
9-12 år	5 mg två gånger dagligen
Över 12 år.	5 mg tre gånger dagligen

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna sväljes hela med rikligt med vätska (cirka 1 glas vatten). Vätska rekommenderas också eftersom tabletterna har en obehaglig smak.

Behandlingslängden beror på uppkomsten av symtom.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Myasthenia gravis.
- Trångvinkelglaukom eller grund bakre ögonkammare.
- Funktionell eller organisk gastrointestinal obstruktion, paralytisk ileus eller intestinal atoni.
- Patienter med ileostomi, kolostomi, toxisk megakolon, svår ulcerös kolit.
- Patienter med urinvägsobstruktion där urinretention kan inträffa eller prostatahypertrofi.
- Täta trängningar på natten orsakade av hjärt- eller njursjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Äldre

- Oxybutyninhydroklorid ska användas med försiktighet av äldre sköra patienter och barn, vilka kan vara mera känsliga för läkemedlets effekter, av patienter med autonom neuropati (t ex vid Parkinsons sjukdom), nedsatt lever- eller njurfunktion och hiatusbräck eller annan svår gastrointestinal motilitet (se även avsnitt 4.3).
- Antikolinergika ska användas med försiktighet hos äldre patienter på grund av risken för kognitiv nedsättning.

Gastrointesintala sjukdomar

- Antikolinerga läkemedel kan minska den gastroinsterinala motiliteten och skall användas med försiktighet hos patienter med gastrointestinala obstruktiva sjukdomar, intestinal atoni och ulcerös kolit.

- Takykardi (och därmed hypertyreoidism, kongestiv hjärtinsufficiens, hjärtarytmier, koronar hjärtsjukdom, hypertension), kognitiva störningar och prostatahypertrofi kan förvärras av oxybutyninhydroklorid.

Nervsystemet

- 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 avbrytning av behandlingen eller minskning av dosen övervägas.

Ögon

- Eftersom oxybutynin kan orsaka trångvinkelglaukom bör patienterna uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de erfar plötslig förlust av synskärpa eller ögonsmärta.

Infektioner

- Vid urinvägsinfektion under oxybutyninbehandling skall lämplig antibakteriell behandling sättas in.
- Oxybutynin kan minska salivutsöndringen vilket kan leda till karies, parodontit och oral candidainfektion. Regelbundna tandläkarkontroller rekommenderas därför vid långtidsbehandling.
- Antikolinerga läkemedel bör användas med försiktighet hos patienter med hernia hiati/gastroesofagal reflux och/eller vilka samtidigt tar läkemedel (t.ex. bisfosfonater) som kan orsaka eller förvärra esofagit.

Beroende

- När oxybutynin används i miljöer där temperaturen är hög kan det förorsaka överhettning på grund av minskad svettutsöndring.

Varning med avseende på hjälpämnen

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

Pediatrisk population

Barn under 5 år

Användning av oxybutynin hos barn under 5 år rekommenderas inte eftersom oxybutynins säkerhet i denna åldersgrupp inte har fastställts.

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

Barn från 5 års ålder och ungdomar upp till 18 år

Hos barn över 5 år ska oxybutynin användas med försiktighet eftersom de kan vara mer känsliga för produktens effekter, särskilt biverkningar i centrala nervsystemet och psykiska biverkningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Förstärkta effekter med andra antikolinergika

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

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

Oxybutynin kan, såsom ett antikolinergikum, motverka effekten av prokinetiska behandlingar (tex metoklopramid och domperidon).

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).

Nedsatt effekt på grund av oxybutynin

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

Nedsatt ömsesidig effekt

Oxybutynin metaboliseras via isoenzymet CYP3A4, i cytokrom P450-systemet. Samtidig behandling med CYP3A4 inhibitorer kan hämma metabolismen av oxybutynin och öka oxybutyninexponeringen (t.ex. ketokonazol, itraconazol, erytromycin).

Övriga interaktioner

Förmågan för sublinguala nitrater att smälta under tungan kan försämrats på grund av muntorrhet. Patienter som tar sublinguala nitrater skall 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 itraconazol, 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

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

Oxybutynin bör inte användas under graviditet om inte helt nödvändigt.

Amning

Små mängder oxybutynin passerar över i modersmjölken när oxybutynin används under amning. Amning bör undvikas vid behandling med oxybutynin.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna på human fertilitet. Djurstudier har visat försämrad fertilitet hos hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar (t.ex. ostadighetskänsla, dåsighet och dimsyn) kan påverka patientens förmåga att koncentrera sig och reagera och utgör således en risk i situationer då dessa förmågor är särskilt viktiga (t.ex. vid framförande av fordon, användning av maskiner eller utförande av farliga aktiviteter).

4.8 Biverkningar

I kliniska studier inkluderande fler än 3000 patienter som exponerades för oxybutyninhydroklorid, orsakades biverkningarna huvudsakligen av de antikolinerga effekterna hos oxybutynin. Muntorrhet var den vanligast rapporterade biverkningen.

Biverkningsfrekvenserna baseras på säkerhetsdata från kliniska studier med oxybutyninhydroklorid 2,5 mg och 5 mg samt på erfarenheter som erhållits efter att läkemedlet har börjat marknadsföras.

Biverkningar har rangordnats under rubrikerna för organsystemen och efter frekvens enligt följande, där så varit möjligt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $\leq 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Nedanstående biverkningar (märkta med en asterisk*), som inte har observerats i kliniska studier utan rapporterats efter att läkemedlet har börjat marknadsföras, har rangordnats underfrekvensen ”Sällsynta/ingen känd frekvens”.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer					urinvägsinfektion
Immunsystemet					överkänslighet
Psykiska störningar		förvirring		Rastlöshet*, desorientering, koncentrationssvårigheter, excitation	agitation, ångest, hallucinationer, mardrömmar, paranoia, kognitiva störningar hos äldre, symtom på depression, beroende (hos patienter med anamnes på läkemedels- eller drogmissbruk)
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk, somnolens/trötthet		dåsighet		konvulsioner, kognitiva störningar
Ögon		minskat tårflöde/torra ögon	överkänslighet mot ljus	mydriasis	trångvinkelglaukom, mydriasis, högt intraokulärt tryck, dimsyn
Hjärtat		hjärtklappning			takykardi, hjärtarytmier

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl	ansiktsrodnad (kan vara mer märkbart hos barn)				
Magtarmkanalen	förstoppning, illamående, muntorrhet	dyspepsi, diarré, kräkningar	abdominalt obehag/smärta, anorexi, minskad aptit, dysfagi		gastroesofageal refluxsjukdom, pseudoobstruktion hos riskpatienter (äldre eller patienter med förstoppning och som behandlas med andra läkemedel som minskar tarmmotilitet)
Hud och subkutan vävnad	torr hud/ minskad svettning			fototoxicitet	urtikaria, angiödem, allergiska reaktioner t.ex. hudutslag, hypohidros
Njurar och urinvägar		urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				erektil dysfunktion	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer					Värmeslag

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtomen på överdosering av oxybutynin kan manifesteras av en intensifiering av parasympatikolytiska effekter i centrala nervsystemet, t.ex. rastlöshet, excitation, förvirring, hallucinationer inklusive psykotiskt beteende, ataxi, grumlat medvetande och nervositet. Förändringar i cirkulationssystemet, t.ex. värmekänsla, blodtrycksfall, ostadighetskänsla, arytmier, takykardi, ansiktsrodnad, andningsinsufficiens, paralys och koma.

Tecken på antikolinerg förgiftning (t.ex. mydriasis, feber, röd och varm hud och torra slemhinnor).
Behandling vid svår överdosering:

- 1) Omedelbar magsköljning och administrering av aktivt kol.
- 2) Vid svåra fall, administrering av fysostigmin som långsam intravenös injektion.

Vuxna: 0,5-2,0 mg fysostigmin intravenöst (vid behov kan administreringen av fysostigmin upprepas flera gånger upp till en total daglig dos på 5 mg).

Barn: 30 µgfysostigmin/kg kroppsvikt intravenöst (vid behov kan administreringen av fysostigmin upprepas flera gånger upp till en total daglig dos på 2 mg).

Feber ska behandlas symptomatiskt.

Vid tydlig nervositet, rastlöshet eller excitation kan 10 mg diazepam injiceras intravenöst. Takykardi kan behandlas intravenöst med propranolol och urinretention kan lindras med urinblåsekater.

Vid hot om förlamning av andningsmuskulaturen krävs mekanisk ventilation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel – Medel mot inkontinens och för kontroll av miktionsfrekvens, oxybutynin

ATC-kod: G04 BD04.

Oxybutyninhydroklorid är en syntetisk tertiär amin med en direkt antikolinergisk och spasmolytisk effekt på den glatta muskulaturen, inklusive den i urinblåsan.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten manifesterar sig som en ökning av urinblåsans kapacitet att minska antalet okontrollerade sammandragningar i den instabila (överaktiva) detrusormuskeln i urinblåsan. Som en följd minskar inkontinensproblemen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Oxybutynin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen efter en oral dos och påverkas ej av samtidigt födointag. Första-passage effekten 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

Oxybutynin distribueras i kroppsvävnaderna efter systemisk absorption. Distributionsvolymen är 100–200 liter.

Metabolism

Oxybutynin metaboliseras vidsträckt huvudsakligen via cytokrom P450-systemet i levern, särskilt CYP3A4, som finns i levern och i magslemhinnan. Metaboliterna omfattar *fenylcyklohexylglykolsyra*, som är farmakologiskt inaktiv, och N-desetyloxybutynin, som är farmakologiskt aktiv.

Eliminering

Oxybutynin elimineras snabbt; halveringstiden är 2 - 3 timmar.

Oxybutynin metaboliseras i stor utsträckning av levern (se ovan) och mindre än 0,1 % av den administrerade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Mindre än 0,1 % av den administrerade dosen utsöndras dessutom som metaboliten N-desetyloxybutynin.

Äldre

Biotillgängligheten är högre hos äldre patienter; AUC är 2–4-faldigt högre efter upprepad administrering och halveringstiden 3–5 gånger längre (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier avseende akut toxicitet, upprepad dostoicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet samt lokaltotoxicitet. Vid en subkutan administrerad oxybutyninkoncentration på 0,4 mg/kg/dag, ökar förekomsten av organanomalier signifikant, men observeras bara vid tecken på toxicitet hos modern. Eftersom tillräcklig kunskap om sambandet mellan toxicitet hos modern och effekter på fosterutvecklingen saknas, kan relevansen för säkerheten för människa inte fastställas. I en subkutan fertilitetsstudie på råttor, rapporterades inga effekter hos hanarna, medan en nedsatt fertilitet observerades hos honorna. Vid enplasmakoncentration på 5 mg/kg sågs dock inga negativa effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulvriserad cellulosa,
laktosmonohydrat,
talk,
magnesiumstearat (E572).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Oxybutynin tabletter 2,5 mg och 5 mg: PVC/PVdC-aluminium blisterförpackning/ genomskinlig PVC– aluminium blisterförpackning. Blisterförpackningarna förpackas sedan i en kartong med bipacksedel i storlekar om 6, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84 och 100 tabletter per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr (2,5 mg): 45288

MT nr (5 mg): 45289

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-02/2017-03-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-16