1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxybutynine HCl Mylan 2,5 mg, tabletten
Oxybutynine HCl Mylan 5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oxybutyninehydrochloride 2,5 mg resp. 5 mg per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

2,5 mg tablet
Elke tablet bevat 72,7 mg lactose.

5 mg tablet
Elke tablet bevat 145,4 mg lactose.

Voor de volledige lijst met hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

2,5 mg tablet
Blauwe, biconvexe, ongecoate capsule-vormige tabletten met de inscriptie ‘OB’, een breukstreep en de inscriptie ‘2.5’ aan de ene zijde en aan de andere zijde de inscriptie ‘G’. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen, zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

5 mg tablet
Blauwe, ronde, biconvexe, ongecoate tabletten met de inscriptie ‘OB’, een breukstreep en de inscriptie ‘5’ aan de ene zijde en aan de andere zijde de inscriptie ‘G’. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Urine-incontinentie; aandrang en frequent moeten plassen bij instabiele blaas. Dit kan mogelijk het gevolg zijn van idiopathische detrusorinstabiliteit (motor urge-incontinentie) of neurogene blaasaandoeningen (detrusor hyperreflexie) bij aandoeningen zoals multiple sclerose en spina bifida.

Pediatrische patiënten
Oxybutyninehydrochloride is geïndiceerd bij kinderen van 5 jaar en ouder voor:
- urine-incontinentie, -aandrang en -frequentie bij instabiele blaascondities als gevolg van een idiopathische overactieve blaas of neurogene blaasaandoeningen (detrusoroveractiviteit).
- enuresis nocturna in verband met detrusoroveractiviteit, samen met niet-medicinale behandeling, wanneer andere behandeling niet succesvol is geweest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen patiënten
De aanvangsdosering bedraagt driemaal daags 2,5 mg, welke - zo nodig - kan worden getitreerd tot de laagst mogelijke dosering waarmee een bevredigend effect wordt verkregen. De gebruikelijke

dosering bedraagt twee- tot driemaal daags 5 mg. Dit kan worden verhoogd tot maximaal viermaal daags 5 mg om een klinische respons te verkrijgen, mits de bijwerkingen goed te verdragen zijn.

Oudere patiënten
Bij ouderen kan de eliminatie-halfwaardetijd verlengd zijn. Daarom kan een aanvangsdosering van tweemaal daags 2,5 mg voldoende zijn, met name wanneer de patiënt zwak is. Deze dosis kan worden getitreerd naar tweemaal daags 5 mg om een klinische respons te verkrijgen, mits de bijwerkingen goed te verdragen zijn..

Pediatrische patiënten

Kinderen vanaf 5 jaar
Neurogene blaasinstabiliteit: de gebruikelijke dosering is tweemaal per dag 2,5 mg. Deze dosis kan opwaarts worden getitreerd tot 5 mg twee-of driemaal per dag om een klinische respons te verkrijgen, mits de bijwerkingen goed te verdragen zijn.
Enuresis nocturna: de gebruikelijke dosering is tweemaal per dag 2,5 mg. Deze dosis kan opwaarts worden getitreerd tot twee- of driemaal per dag 5 mg om een klinische respons te verkrijgen, mits de bijwerkingen goed te verdragen zijn. De laatste dosis moet worden toegediend voor het slapen gaan.
Kinderen jonger dan vijf jaar
Gebruik wordt ontraden.

Wijze van toediening

Oxybutynine hydrochloride tabletten zijn voor oraal gebruik en kunnen worden ingenomen met een glas water op een lege maag. Bij maagirritatie kunnen de tabletten ook worden ingenomen tijdens de maaltijd of met wat melk.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met mictieproblemen veroorzaakt door obstructieve uropathie

Patiënten met obstructie van het maagdarmkanaal, intestinale atonie of paralytische ileus

Patiënten met toxisch megacolon, ernstige colitis ulcerosa, , myasthenia gravis, nauwe-kamerhoekglaucoom of ondiepe voorste oogkamer, tachyaritmie en cerebrale sclerose.

Patiënten mictiefrequentieproblemen of met enuresis nocturna als gevolg van cardiale of renale insufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met Oxybutynine HCl Mylan moet worden geëvalueerd na een periode van 4-6 weken omdat een normale blaasfunctie bij sommige patiënten kan zijn teruggekeerd.

Oxybutynine HCl Mylan mag niet worden gebruikt bij de behandeling van stress- of inspanningsincontinentie.

Oxybutynine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij zwakke ouderen en kinderen, die gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van het middel, en bij patiënten met autonome neuropathie (zoals Parkinsonpatiënten), ernstige gastro-intestinale motiliteitsaandoeningen en lever- of nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Anticholinergica moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten vanwege het risico op cognitieve stoornissen.

Maagdarmstelselaandoeningen: Anticholinergica kunnen de maagdarmmotiliteit verminderen en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gastro-intestinale obstructie, darmatonie en colitis ulcerosa.

Oxybutynine kan tachycardie (en dus hyperthyroïdie, congestief hartfalen, cardiale aritmie, coronaire hartziekte, hypertensie), cognitieve stoornissen en symptomen van prostaathypertrofie verergeren.

Anticholinerge CZS effecten (bijv. hallucinaties, agitatie, verwarring, slaperigheid) zijn gemeld; toezicht is aanbevolen vooral in de eerste paar maanden na aanvang van de behandeling of bij een dosisverhoging; overwegen de behandeling te staken of de dosering te verminderen als anticholinerge CZS effecten zich ontwikkelen.

Bij optreden van urineweginfectie dient een adequate antibacteriële therapie te worden ingesteld.

Oxybutynine kan tot verminderde speekselvorming, hetgeen cariës, parodontose of orale candidiasis tot gevolg kan hebben.

Omdat oxybutynine nauwekamerhoekglaucoom kan veroorzaken, moeten patiënten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met een arts als ze zich bewust zijn van een plotseling verlies van gezichtsvermogen of oogpijn.

Anticholinergica moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren (zoals bisfosfonaten).

Wanneer oxybutynine wordt gebruikt in hoge omgevingstemperaturen, kan deze warmteprostatie veroorzaken als gevolg van verminderde transpiratie.

Pediatrische patiënten
Oxybutyninehydrochloride wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger 5 jaar, aangezien er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid.
Er zijn slechts beperkte gegevens ter ondersteuning van het gebruik van oxybutynine bij kinderen met monosymptomatische enuresis nocturna (zonder verband met detrusoroveractiviteit).
Bij kinderen vanaf 5 jaar dient oxybutyninehydrochloride met voorzorg te worden gebruikt, omdat zij gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van het product, vooral voor de bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel en psychische bijwerkingen.

Hulpstoffen
Oxybutynine HCl Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men dient voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening van andere anticholinergica met oxybutyninehydrochloride daar zich potentiëring van anticholinerge effecten kan voordoen.

De anticholinerge werking van oxybutynine neemt toe bij gelijktijdig gebruik van andere anticholinergica of geneesmiddelen met een anticholinerge werking, zoals amantadine en andere anticholinerge antiparkinsongeneesmiddelen (bijv. biperideen, levodopa), antihistaminica, antipsychotica (bijv. fenothiazines, butyrofenonen, clozapine), kinidine, digitalis, tricyclische antidepressiva, atropine en daaraan gerelateerde middelen als atropine en daaraan gerelateerde middelen als atropine-achtige antispasmodica en dipyridamol.

Gelijktijdig gebruik kan ook leiden tot verwarring bij ouderen.

Oxybutynine kan de werking van prokinetische behandelingen, zoals de gastro-intestinale effecten van metoclopramide en domperidon, neutraliseren.

Sublinguale nitraten lossen mogelijk niet op onder de tong als gevolg van een droge mond, wat leidt tot een verminderd therapeutisch effect.

Door het verminderen van de maagmotiliteit, kan oxybutynine de absorptie van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

Oxybutynine wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4. Gelijktijdige toediening met een CYP3A4-inhibtor kan het oxybutynine-metabolisme remmen en de blootstelling aan oxybutynine verhogen.

Gelijktijdig gebruik met cholinesteraseremmers kan resulteren in een verminderde cholinesteraseremmende werkzaamheid.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat alcohol de slaperigheid, die wordt veroorzaakt door anticholinergica zoals oxybutynine (zie rubriek 4.7), kan versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens over het gebruik van oxybutynine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Oxybutynine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij beslist nodig.

Borstvoeding
Bij gebruik van oxybutynine tijdens de borstvoedingsperiode wordt een klein deel hiervan via de moedermelk uitgescheiden. Daarom wordt het gebruik van oxybutynine tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Oxybutynine kan sufheid of wazig zicht veroorzaken. Patiënten moeten worden gewaarschuwd over de activiteiten die mentale alertheid vereisen, zoals autorijden, het bedienen van machines of het uitvoeren van gevaarlijk werk tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

Classificatie van verwachte frequenties:
Zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot <1/10), soms (≥ 1/1000 tot <1/100), zelden (≥ 1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

Infecties en parasitaire aandoeningen
Onbekend: urineweginfectie

Immuunsysteemaandoeningen
Onbekend: overgevoeligheidsreacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Soms: verminderde eetlust, anorexie

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid
Onbekend : agitatie, angst, hallucinaties, nachtmerries, paranoia, rusteloosheid, cognitieve stoornissen bij ouderen, symptomen van depressie, oxybutynine-afhankelijkheid (bij patiënten met een geschiedenis van geneesmiddel- of drugsmisbruik)

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak : duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid
Onbekend : cognitieve stoornissen, convulsies, sufheid, desoriëntatie

Oogaandoeningen
Vaak: droge ogen
Onbekend : kamerhoekglaucoom, mydriasis, oculaire hypertensie, wazig zicht

Hartaandoeningen
Vaak: hartkloppingen
Onbekend: tachycardie, aritmie

Bloedvataandoeningen
Vaak: blozen (bij kinderen sterker dan bij volwassenen)

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak : obstipatie , misselijkheid , droge mond
Vaak: diarree , braken
Soms: abdominaal ongemak, dysfagie
Onbekend : gastro-oesofageale reflux, pseudo-obstructie bij risicopatiënten (ouderen of patiënten met obstipatie en behandeld met andere geneesmiddelen die de darmmotiliteit verlagen)

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer vaak: droge huid
Onbekend : angio-oedeem , huiduitslag, urticaria, hypohidrosis, lichtgevoeligheid

Nier- en urinewegaandoeningen
Vaak: urineretentie
Onbekend: mictieproblemen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Onbekend : impotentie

Letsel , intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Onbekend : hitteberoerte

Verlaging van de dosering kan mogelijk het optreden van sommige bijwerkingen verminderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

4.9 Overdosering

Symptomen
Symptomen van overdosering van oxybutynine bestaan uit een versterking van de gebruikelijke bijwerkingen op het CZS (van rusteloosheid en opwinding tot psychotisch gedrag), circulatoire veranderingen (flush, daling van de bloeddruk, circulatiestoornissen, etc.), luchtwegstoornissen, verlamming en coma.

Behandeling
Maatregelen die moeten worden genomen zijn:
i) onmiddellijke maagspoeling;
ii) toediening van physostigmine door een langzame intraveneuze injectie:
Volwassenen: 0,5 tot 2,0 mg i.v. langzaam herhaald als nodig, tot een maximum van 5 mg.
Kinderen: 30 microgram/kg intraveneus langzaam herhaald als nodig, tot een maximum van 2 mg.

Koorts dient symptomatisch te worden behandeld.

In geval van uitgesproken rusteloosheid of opwinding, kan 10 mg diazepam intraveneus worden gegeven.

Tachycardie kan worden behandeld met intraveneuze en urineretentie kan worden behandeld met blaaskatheterisatie.

Als het spierverslappende effect zich ontwikkelt tot verlamming van de ademhalingsspieren, is mechanische ventilatie noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica, Geneesmiddelen voor mictiefrequentie en incontinentie, ATC-code: G04BD04

Werkingsmechanisme
Oxybutynine heeft een direct spasmolytisch effect op de gladde musculatuur van de blaasdetrusor.

Daarnaast remt oxybutynine de effecten van acetylcholine op gladde spiercellen door blokkering van muscarine receptoren. Farmacologische modellen hebben verschillen in affiniteit voor subtypen muscarinereceptoren aangetoond.

Farmacodynamische effecten
De farmacodynamische eigenschappen van oxybutynine resulteren in relaxatie van de detrusorspier van de blaas. Patiënten met instabiele blaas ervaren een vergroot blaasvolume en een afname in het optreden van spontane contracties van de detrusorspier.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt oxybutynine HCl snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal (t_{max} 0,5 - 1,4 uur).

In onderzoek bij jonge gezonde individuen is een C_{max} van 8-12 ng/ml vastgesteld na toediening van 5-10 mg. Grote inter-individuele variaties in plasmaconcentraties komen voor.

Distributie
Oxybutynine is voor 83-85% aan plasma-eiwitten gebonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 2 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd kan toenemen bij ouderen, vooral als ze zwak zijn.

Biotransformatie
Oxybutynine ondergaat een uitgebreid “first-pass” metabolisme resulterend in een absolute systemische beschikbaarheid van 6,2%.

De belangrijkste metaboliet, desethyloxybutynine, is farmacologisch actief. Diverse andere metabolieten worden gevormd, inclusief fenylcyclohexylglycolzuur, maar deze zijn niet actief.

Eliminatie
Uitscheiding in de urine is vastgesteld op minder dan 0,02% van een toegediende dosis. Oxybutynine wordt bi-exponentieel geëlimineerd.

Herhaalde toediening leidt tot geringe accumulatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Oxybutynine HCl heeft een lage acute toxiciteit.

Chronische toxiciteit is geassocieerd met een afname in voedselconsumptie en een toename in lichaamsgewicht, tremor en nervositeit en kleine pathologische veranderingen in de lever en nieren zijn waargenomen in één species.

In preklinisch onderzoek is geen mutagene of carcinogene activiteit, of nadelig effect op de vruchtbaarheid of de reproductiviteit aangetoond. Er zijn geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de geboorte en ontwikkeling van nakomelingen tot aan het zogen waargenomen.

Teratogene effecten zijn niet waargenomen bij orale doseringen (ratten-20 mg/kg/dag, konijnen-48 mg/kg/dag) welke geen significante maternale toxiciteit lieten zien; echter bij maternale toxische doses van oxybutynine (100 mg/kg/dag), werd een toegenomen incidentie van extra thoracolumbale ribben in ratfoetussen waargenomen alsmede een toename in mortaliteit van neonaten.

Gegevens uit het preklinisch onderzoek laten, op basis van conventionele studies van algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit, geen bijzondere risico’s zien voor mensen buiten de genoemde informatie in de overige rubrieken in deel IB1.

Misvormde harten zijn aangetoond in embryo-foetaal onderzoek in zwangere ratten. Bovendien worden hogere doseringen geassocieerd met extra thoracolumbale ribben en toename in mortaliteit van neonaten. Reproduktie toxiciteit trad alleen gelijktijdig op met algemene maternale toxiciteit. Wegens het ontbreken van blootstellingsgegevens kan de relevantie van deze observaties niet vastgesteld worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Cellulose, microkristallijne
Calciumstearaat
Indigotine E132

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Blisterverpakkingen: Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Flessen: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen flacon met verzegelde polyethyleen dop.
PVC/Aluminium folie blisterverpakking.
Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in de handel.
Polypropyleen flacon: 20, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 250 en 500 tabletten.
Blisterverpakking: 20, 30, 50, 56, 60, 84, 90 en 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Oxybutynine HCl Mylan 2,5 mg, tabletten: RVG 22822
Oxybutynine HCl Mylan 5 mg, tabletten: RVG 22823

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 1998
Datum van laatste verlenging: 18 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 21 september 2023.