

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ditropan 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: 1 tablett innehåller 5 mg oxybutyninhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Vattenfri laktos 153 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, rund bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan och märkt "OXB 5" på den andra. Tabletten kan delas. Diametern är ca 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- frekventa och kraftiga urinträngningar eller trängningsinkontinens vid instabil urinblåsa.
- neurogena blåsrubbningar, ex. ohämmad blåsa och reflexblåsa.

Barn

Ditropan är indicerat för barn som är 5 år och äldre för:

- Urininkontinens, frekventa och kraftiga urinträngningar vid instabil blåsa orsakad 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 administreringssätt

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

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

Pediatrisk population

Barn under 5 års ålder

Ditropan rekommenderas inte hos 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 oralt bruk.

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 de aktiva substanserna 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 även 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 Ditropan användas med försiktighet till patienter med Parkinsons sjukdom, autonom neuropati, hiatusbräck eller annan svår gastrointestinal sjukdom, och vid lever- eller njursjukdomar.

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

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

Symtom som härrör från hypertyreoidism, kongestiv hjärtinsufficiens, hjärtarytmier, takykardi, hypertension, kognitiva störningar och prostatahypertrofi kan förvärras av Ditropan.

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

Då Ditropan används vid hög temperatur, kan det förorsaka värmeutmattning på grund av minskad svettutsöndring.

Vid urinvägsinfektion under oxybutyninbehandling skall lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Ditropan 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 Ditropan 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

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

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

Barn som är 5 år eller äldre

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

Hjälpämnen

Ditropan 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 Ditropan, eftersom den antikolinerga effekten kan förstärkas. Samtidig behandling kan också leda till förvirring hos äldre.

Den antikolinerga effekten av Ditropan 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, 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 Ditropan påverka absorptionen av andra läkemedel. Ditropan 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 oxybutynin exponering.

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 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:

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.

Ditropan skall ej användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Amning:

Små mängder oxybutynin passerar över i modersmjölken. Amning bör undvikas vid behandling med Ditropan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Ditropan 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 3000 patienter som exponerades för oxybutynin, orsakades biverkningarna huvudsakligen av oxybutynins antikolinerga effekter. Muntorrhet var den vanligast rapporterade biverkningen.

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 sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

RAPPORTERADE BIVERKNINGAR		
Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning (MedDRA-term)
<i>Infektioner och infestationer</i>	Ingen känd frekvens	urinvägsinfektion
<i>Immunsystemet</i>	Ingen känd frekvens	överkänslighet
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	förvirring
	Sällsynta	excitation, rastlöshet
	Ingen känd frekvens	agitation, ångest, kognitiva störningar hos äldre, hallucinationer, mardrömmar, paranoia, symtom på depression, beroende av oxybutynin (hos patienter med tidigare känt drog- eller substansmissbruk)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	yrsel, huvudvärk, somnolens
	Vanliga	dåsighet
	Ingen känd frekvens	konvulsioner, kognitiva störningar

Ögon	Mycket vanliga	dimsyn
	Vanliga	torra ögon
	Ingen känd frekvens	trångvinkelglaukom, ökat intraokulärt tryck, mydriasis,
Hjärtat	Vanliga	hjärtklappning
	Ingen känd frekvens	takykardi, hjärtarytmier
Blodkärl	Vanliga till mycket vanliga	värmevallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	förstoppning, muntorrhet, illamående
	Vanliga	diarré, kräkningar
	Mindre vanliga	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)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	torr hud
	Vanliga	ansiktsrodnad
	Sällsynta	fototoxicitet
	Ingen känd frekvens	angioödem, hudutslag, urtikaria, hypohidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	muskelstörningar som muskelsvaghet och/eller myalgi
Njurar och urinvägar	Vanliga	urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	erektil dysfunktion
Skador och 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. 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

Symtom på förgiftning

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, paralytisk och medvetenhet.

Hantering

Följande åtgärder 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, vilket ökar urinblåsans kapacitet, minskar frekvensen av ohämmad kontraktion av detrusor-muskeln och fördröjer behovet att tömma blåsan. På detta sätt minskar 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-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

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-desethyloxybutynin är en aktiv metabolit, som når högre koncentration i plasma än oförändrad substans.

Eliminering

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

Äldre

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, kalciumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 20 eller 100 tabletter i tryckförpackning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12190

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 november 1995
Datum för den senaste förnyelsen: 8 november 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-08