

FICHA TECNICA

Nombre Comercial	: URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 10 mg
Principio Activo	: Oxibutinina Clorhidrato
Registro I.S.P. N°	: F-12679/12
Período de Eficacia	: 36 meses
Presentación	: Envases conteniendo 10 comprimidos
Fabricante	: LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F.
Conservación	: Almacenar a no más de 30° C
Clasificación Farmacológica	: Antiespasmódico

Indicaciones:

Indicado como antiespasmódico del tracto urinario, en pacientes con vejiga neurogénica refleja y vejiga neurogénica no inhibida, para aliviar los síntomas de inestabilidad vesical, tales como trastornos miccionales diurnos, urgencia miccional, enuresis e incontinencia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes. Ha habido reportes de reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia y angioedema. Oxibutinina clorhidrato está contraindicado en pacientes con retención urinaria, retención gástrica, otras afecciones graves de motilidad gastrointestinal reducida; asimismo, está contraindicado en los pacientes que presentan riesgos de padecer estas afecciones.

También está contraindicado en pacientes con hipertensión intraocular (glaucoma) asociada con oclusión angular, en razón que las drogas anticolinérgicas agravan esta condición. Si el paciente experimenta una repentina pérdida de la agudeza visual o dolor ocular debe consultar con un médico de manera inmediata.

El producto no debe administrarse en casos de obstrucción parcial o total del tracto gastrointestinal, íleo paralítico, atonía intestinal de ancianos o pacientes debilitados, megacolon, colitis severa, colitis ulcerosa y miastenia gravis. Además, el fármaco está contraindicado en pacientes con uropatías obstructivas, en hemorragias agudas con función cardiovascular inestable.

El uso de la oxibutinina está contraindicado en menores de 5 años.

Interacciones:

El uso concomitante de oxibutinina con otros anticolinérgicos u otros fármacos que producen sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia y/u otros efectos anticolinérgicos, puede aumentar la frecuencia y/o la gravedad de dichos efectos.

Los anticolinérgicos pueden alterar potencialmente la absorción de algunos fármacos administrados concomitantemente, debido a los efectos anticolinérgicos sobre la motilidad gastrointestinal. Esto puede ser motivo de preocupación en relación con los fármacos con un margen terapéutico estrecho.

Otros anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica pueden intensificar los efectos de Oxibutinina. Al igual que con otros anticolinérgicos, se debe tener especial cuidado cuando se administran conjuntamente con amantadina u otros medicamentos contra el Parkinson (tales como L-Dopa y biperideno), antihistamínicos, antipsicóticos (tales como fenotiazinas, butirofenonas y clozapina), quinidina, digitálicos, antidepresivos tricíclicos, atropina y compuestos relacionados como antiespasmódicos atropínicos y dipiridamol.

Las concentraciones plasmáticas medias de oxibutinina clorhidrato fueron aproximadamente dos veces más altas cuando oxibutinina clorhidrato se administró con ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4. Otros inhibidores del sistema enzimático del citocromo P450 3A4, como los antimicóticos (por ejemplo, itraconazol y miconazol) o los antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina y claritromicina), pueden alterar los parámetros farmacocinéticos medios de la oxibutinina (por ejemplo, la $C_{máx}$ y el ABC).

Se desconoce la importancia clínica de dichas posibles interacciones. Se debe ser cauto al administrar concomitantemente con dichos fármacos.

Se debe informar a los pacientes que el alcohol puede intensificar la somnolencia provocada por agentes colinérgicos como la oxibutinina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Un estudio de 24 meses de duración realizado en ratas, con dosis de oxibutinina clorhidrato de 20, 80 y 160 mg/kg/día no presentó evidencias de carcinogenicidad. Estas dosis son aproximadamente 6, 25 y 50 veces la exposición humana máxima, sobre la base del área de superficie corporal.

La oxibutinina clorhidrato no mostró aumentos en la actividad mutágena cuando se la analizó por medio de los sistemas de prueba de *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Salmonella typhimurium*.

Los estudios de reproducción llevados a cabo con oxibutinina clorhidrato en ratones, ratas, hámsteres y conejos no mostraron evidencias definitivas de deterioro de la fertilidad.

Embarazo

Embarazo categoría B.

No hay estudios apropiados y bien controlados sobre el uso de oxibutinina clorhidrato en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se debe administrar oxibutinina clorhidrato a mujeres embarazadas, a menos que, según el criterio del médico, los probables beneficios clínicos superen los posibles riesgos. Aquellas que queden embarazadas durante el tratamiento con oxibutinina clorhidrato deben consultar con un médico.

Lactancia

Se desconoce si la oxibutinina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe ser cauto cuando se administra oxibutinina clorhidrato a una mujer en período de lactancia.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la oxibutinina en niños menores de 5 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en este grupo etario.

Uso en ancianos

La tasa y la gravedad de los efectos anticolinérgicos informados por pacientes menores de 65 años y los informados por los pacientes de 65 años o más fueron similares.

Se deberán ajustar las dosis en función del requerimiento y la tolerancia, debido a que estos pacientes suelen presentar una vida media de eliminación de oxibutinina más prolongada.

Reacciones Adversas:

Eventos adversos observados con oxibutinina clorhidrato.

En estudios clínicos (pacientes) y estudios farmacocinéticos (voluntarios sanos) se estudiaron la seguridad y la eficacia de oxibutinina clorhidrato en participantes que recibían oxibutinina clorhidrato. Los pacientes fueron tratados con 5 a 30 mg por día. En cuatro de cinco estudios, la oxibutinina clorhidrato de liberación inmediata (5 a 20 mg/día en 199 individuos) actuó como fármaco de comparación activo. En la tabla 3 se presentan los eventos adversos reportados por el $\geq 1\%$ de individuos. En la primera columna de la Tabla 3, que aparece a continuación, se presenta la información de seguridad de estos tres estudios clínicos controlados y un estudio abierto.

En la Tabla 3 (segunda columna), también se mencionan los eventos adversos de dos estudios adicionales, posteriores a la comercialización, de 12 semanas de duración, de dosis fijas y controlados con un principio activo, en los cuales los pacientes fueron tratados con oxibutinina clorhidrato 10 mg por día. Los eventos adversos se informan independientemente de la causa.

Tabla 3

Incidencia (%) de eventos adversos informados por $\geq 5\%$ de los pacientes que utilizaban oxibutinina clorhidrato (5 a 30 mg/día) y porcentaje de eventos adversos correspondientes en dos estudios de dosis fijas (10 mg por día).

Sistema/órgano Término preferencial	Oxibutinina Clorhidrato 5 a 30 mg/día n=774 %	Oxibutinina Clorhidrato LI ¹ 10 mg/día n=199 %
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		
Insomnio	3.0	5.5
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		
Cefalea	7.5	8.0
Somnolencia	5.6	14.1
Mareos	5.0	16.6
Disgeusia	1.6	1.5
<u>Trastornos visuales</u>		
Visión borrosa	4.3	9.6
Ojo seco	3.1	2.5
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		
Tos	1.9	3.0
Dolor bucofaríngeo	1.9	1.5
Garganta seca	1.7	2.5
Sequedad nasal	1.7	4.5
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		
Boca seca	34.9	72.4
Estreñimiento	8.7	15.1
Diarrea	7.9	6.5
Dispepsia	4.5	6.0
Náuseas	4.5	11.6
Dolor abdominal	1.6	2.0
Vómito	1.3	1.5
Flatulencia	1.2	2.5
Reflujo gastrointestinal	1.0	0.5
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		
Piel seca	1.8	2.5
Prurito	1.3	1.5
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		
Disuria	1.9	2.0
Dificultad para iniciar la micción	1.9	8.5
Retención urinaria	1.2	3.0
<u>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</u>		
Fatiga	2.6	3.0
<u>Investigaciones</u>		
Volumen residual de orina ²	2.3	3.5
¹ LI = Liberación Inmediata		
² El término volumen residual de orina consiste en los términos preferidos volumen residual de orina y aumento del volumen residual de orina		

La tasa de interrupción debido a las reacciones adversas fue 4.4% con oxibutinina clorhidrato en comparación con 0% de oxibutinina clorhidrato liberación inmediata. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción del medicamento bajo estudio fue boca seca (0.7%).

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas por <1% de los pacientes tratados con oxibutinina y en una incidencia mayor que con placebo en los ensayos clínicos: *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*: anorexia, retención de líquidos, *trastornos vasculares*: sofocos, *trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: disfonía, *trastornos gastrointestinales*: disfagia, movimientos intestinales frecuentes, *trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*: malestar en el pecho, sed.

Estudios posteriores a la comercialización:

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado estudios de pos comercialización a nivel mundial con oxibutinina clorhidrato de liberación prolongada.

Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con respecto a la exposición al fármaco.

Trastornos psiquiátricos: trastorno psicótico, agitación, alucinaciones, deterioro de la memoria.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, astenia, vértigo, somnolencia, alucinaciones, insomnio, excitabilidad.

Trastornos cardíacos: arritmia; taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, prolongación del intervalo QT.

Trastornos vasculares: rubefacción.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, disminución de la transpiración, prurito.

Gastrointestinales: constipación, disminución de la motilidad gastrointestinal, sequedad bucal, náuseas.

Trastornos renales y urinarios: impotencia, retención urinaria, infección urinaria.

Trastornos generales y el lugar de administración: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema con obstrucción de las vías respiratorias, urticaria y edema facial, reacciones anafilácticas raras que requieren hospitalización para un tratamiento de emergencia.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones en procedimientos: caídas.

Oftalmológicos: ambliopía, cicloplegia, midriasis y disminución de la lacrimación.

Otros: supresión de la lactación, reacciones alérgicas severas, dolor, rinitis.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha recibido información sobre efectos adversos asociados al uso de la oxibutinina para el tratamiento de la enuresis nocturna. Se han comunicado tres casos (2 niños de 5 y 6 años y una mujer de 77 años), los cuales mostraron los siguientes síntomas: terror nocturno, temor a la oscuridad, verborrea, alucinaciones, sensación de muerte inminente, excitación de SNC.

Vía de Administración y Dosificación:

Según criterio médico.

Adultos: 1 comprimido de URAZOL CR 5 mg, 10 mg ó 15 mg, una vez por día. El médico establecerá la hora de la toma, que puede ser por la mañana o por la noche. La dosis máxima recomendada es de 20 mg día. Los pacientes geriátricos y los adolescentes pueden ser más sensibles a los efectos de la dosis usual para el adulto.

Niños: No se ha establecido seguridad y eficacia de la oxibutinina en niños menores de 5 años, por lo que no se recomienda su uso en este grupo etario.

Ancianos: Se debe ajustar la dosis en función del requerimiento y la tolerancia, debido a que estos pacientes suelen presentar una vida media de eliminación de oxibutinina más prolongada.

URAZOL CR debe administrarse aproximadamente a la misma hora cada día.

URAZOL CR se presenta en la forma de comprimido recubierto de liberación prolongada, como Sistema Osmótico de Liberación, de modo tal que el principio activo se hace biodisponible durante un lapso de 17 horas, lo cual sumado a la vida media del producto y a sus metabolitos activos, asegura un efecto terapéutico durante 24 horas.

Importante: los comprimidos deben ingerirse enteros, conjuntamente con líquidos, y no deben masticarse, ni triturarse, ni cortarse con los dientes.

Los comprimidos no se disuelven totalmente en el aparato digestivo, sino que liberan el contenido sin cambiar su aspecto exterior. Por esta razón puede observarse la cubierta en la materia fecal; esto no significa que el medicamento no se ha absorbido o está inactivo, se trata simplemente de la cubierta externa que se elimina sin modificaciones.



Q.F. ILSE PONCE G.
DIRECTOR TÉCNICO
RUT: 12.264.938-9

Q.F. ILSE PONCE GALLARDO
Director Técnico

/mvm