

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**URAZOL CR**  
**OXIBUTININA**

Comprimidos recubiertos de liberación Prolongada  
como Sistema Osmótico de Liberación (SOL)

Industria Argentina  
Tipo A

Venta bajo receta Médica en Establecimientos

**Fórmula**

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada, como Sistema Osmótico de Liberación, de URAZOL CR 5 mg contiene:~~

~~Oxibutinina clorhidrato 5,00 mg.~~

~~Excipientes: lactosa anhidra 88,15 mg; manitol 10,00 mg; glucosa anhidra 5,00 mg; ácido tartárico 5,00 mg; dióxido de silicio coloidal 0,50 mg; estearato de magnesio 1,35 mg; éster de celulosa 32,30 mg; polietilenglicol 400 1,70 mg; opadry 6,00 mg.~~

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada, como Sistema Osmótico de Liberación, de URAZOL CR 10 mg contiene:

Oxibutinina clorhidrato 10,00 mg.

Excipientes: lactosa anhidra 176,30 mg; manitol 20,00 mg; glucosa anhidra 10,00 mg; ácido tartárico 10,00 mg; dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; estearato de magnesio 2,70 mg; éster de celulosa 28,50 mg; polietilenglicol 400 1,50 mg; opadry 8,00 mg. **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada, como Sistema Osmótico de Liberación, de URAZOL CR 15 mg contiene:~~

~~Oxibutinina clorhidrato 15,00 mg.~~

~~Excipientes: lactosa anhidra 264,45 mg; manitol 30,00 mg; glucosa anhidra 15,00 mg; ácido tartárico 15,00 mg; dióxido de silicio coloidal 1,50 mg; estearato de magnesio 4,05 mg; éster de celulosa 31,35 mg; polietilenglicol 400 1,65 mg; opadry 12,00 mg.~~

URAZOL CR está fabricado con el Sistema SOL (Sistema Osmótico de Liberación). El SOL está constituido por un núcleo recubierto por una membrana semipermeable (permeable sólo al agua e impermeable a los iones del medio) y un orificio realizado por iluminación con rayo láser. Cuando el sistema entra en contacto con el agua a nivel del tracto gastrointestinal, ésta ingresa al núcleo permeando a través de la membrana. Debido a la fuerza osmótica que se genera en el interior del comprimido, se libera su contenido a través del orificio perforado dejando libre el principio activo. Respecto a la disponibilidad del principio activo, la tasa de liberación es constante y demostró ser independiente del pH y la motilidad gastrointestinal.

**Acción terapéutica**

Antiespasmódico. La oxibutinina incrementa la capacidad vesical y reduce la incidencia de las contracciones espontáneas del músculo detrusor.

Código ATC: G04BD04.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN**  
**AL PROFESIONAL**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES
21 SEP 2016
N° Ref.: MT803175/16
N° Registro: F-12679/12
Firma Profesional: Delia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

**Indicaciones**

~~URAZOL CR (oxibutinina clorhidrato) es un antagonista muscarínico indicado para el tratamiento de los síntomas de inestabilidad vesical en pacientes con vejiga neurogénica o reflejo vesical neurogénico (por ejemplo: urgencia, frecuencia, sensación o incontinencia urinaria y disuria). URAZOL CR también está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 6 años o más, con síntomas de hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica (por ejemplo, espina bífida).~~

**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.**

**Propiedades farmacológicas*****Acción farmacológica***

Anticolinérgico. Antagonista muscarínico de la musculatura lisa. Acción directa relajante del músculo liso vesical (+).

La oxibutinina clorhidrato tiene un efecto antiespasmódico directo en el músculo liso e inhibe la acción muscarínica de la acetilcolina en el músculo liso. No se observan efectos bloqueantes en las uniones neuromusculares esqueléticas ni en los ganglios neurovegetativos (efectos antinicotínicos).

La oxibutinina clorhidrato relaja el músculo liso de la vejiga. En los pacientes con afecciones que se caracterizan por contracciones vesicales involuntarias, los estudios cistométricos han demostrado que la oxibutinina aumenta la capacidad vesical, disminuye la frecuencia de contracciones no inhibidas del detrusor y retrasa el deseo inicial de micción.

La actividad antimuscarínica reside predominantemente en el R-isómero. En los estudios *in vitro*, el metabolito desetiloxibutinina presenta una actividad farmacológica similar a la de la oxibutinina.

**Farmacocinética*****Absorción***

Luego de la primera dosis de comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato, las concentraciones plasmáticas de oxibutinina aumentan durante 4 a 6 horas, luego las concentraciones del estado estacionario se mantienen por 24 horas, minimizando las fluctuaciones pico-valle de las concentraciones plasmáticas de la oxibutinina.

Las biodisponibilidades relativas de R-oxibutinina y S-oxibutinina de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato son de 156% y 187%, respectivamente, en comparación con oxibutinina. Los parámetros farmacocinéticos medios para R y S-oxibutinina se resumen en la Tabla 1. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo para R y S-oxibutinina son similares en forma. La Figura 1 muestra el perfil de R-oxibutinina.

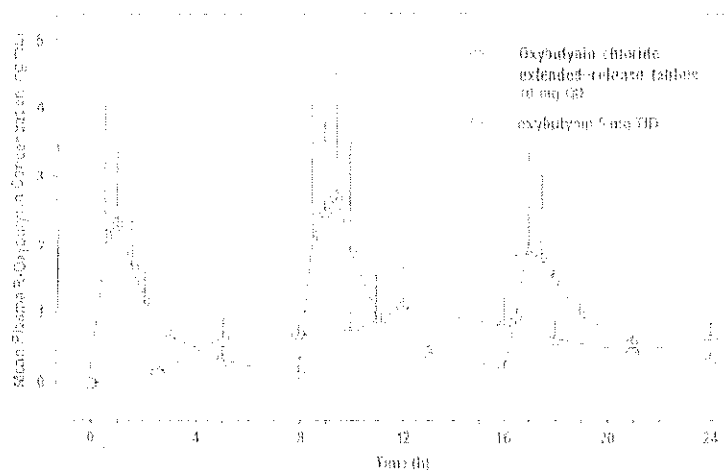
**Tabla 1**

Parámetros farmacocinéticos medios (Desvío Estándar o DE) de R y S-oxibutinina luego de la administración de una dosis única de comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato de 10 mg (n=43). ABC: Área Bajo la Curva.

Parámetros (unidades)	R-oxibutinina		S-oxibutinina	
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	1,0	(0,6)	1,8	(1,0)
T <sub>máx</sub> (h)	12,7	(5,4)	11,8	(5,3)
T <sub>1/2</sub> (h)	13,2	(6,2)	12,4	(6,1)
ABC <sub>(0-48)</sub> (ng·h/ml)	18,4	(10,3)	34,2	(16,9)
ABC <sub>inf</sub> (ng·h/ml)	21,3	(12,2)	39,5	(21,2)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**



**Figura 1:** Concentraciones plasmáticas medias de R-oxibutinina, luego de una dosis única de comprimidos de liberación prolongada de oxibutina clorhidrato de 10 mg y oxibutina de 5 mg administrados cada 8 horas ( $n=23$  para cada tratamiento).

Se alcanzaron las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de oxibutina alrededor del día 3 luego de dosis repetidas de comprimidos de liberación prolongada de oxibutina clorhidrato, sin observarse acumulación de droga o cambios en los parámetros farmacocinéticos de oxibutina y desetiloxibutina.

Se estudió la farmacocinética en estado estacionario de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutina clorhidrato en 19 niños de entre 5 y 15 años con hiperactividad del detrusor asociada con condiciones neurológicas (por ejemplo, espina bífida). Los niños recibieron dosis diarias de comprimidos de liberación prolongada de oxibutina clorhidrato de entre 5 a 20 mg (0,10 a 0,77 mg/kg). Se utilizó una técnica de muestreo diverso para obtener muestras séricas. Cuando se normalizan todos los datos a un equivalente de 5 mg diarios de comprimidos de liberación prolongada de oxibutina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticos promedio derivados para R y S-oxibutina y S-desetiloxibutina están resumidos en la Tabla 2. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo para R y S-oxibutina son similares en forma. La Figura 2 muestra el perfil para R-oxibutina cuando todos los datos disponibles están normalizados a un equivalente de 5 mg por día.

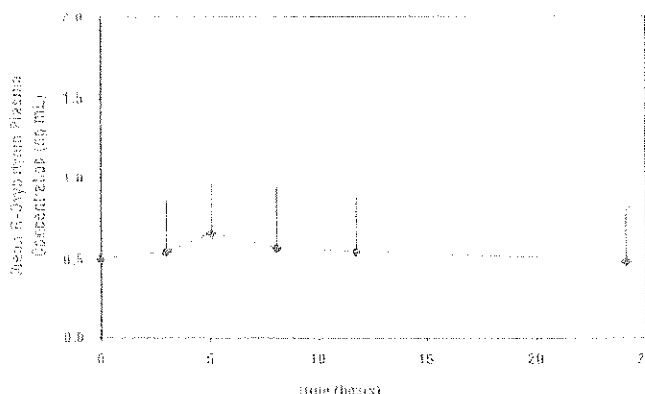
**Tabla 2**

Parámetros farmacocinéticos medios  $\pm$  DE de R y S-oxibutina y R y S-Desetiloxibutina en niños de 5 a 15 años luego de la administración de 5 a 20 mg de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutina clorhidrato una vez al día ( $n=19$ ).

Todos los datos disponibles normalizados a un equivalente de 5 mg de comprimidos de liberación prolongada de oxibutina clorhidrato.

Parámetros (unidades)	R-oxibutina	S-oxibutina	R-Desetiloxibutina	S-Desetiloxibutina
$C_{\max}$ (ng/ml)	$0,7 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,8$	$7,8 \pm 3,7$	$4,2 \pm 2,3$
$T_{\max}$ (h)	5	5	5	5
ABC(ng·h/ml)	$12,8 \pm 7,0$	$23,7 \pm 14,4$	$125,1 \pm 66,7$	$73,6 \pm 47,7$

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**



**Figura 2:** Estado estacionario promedio ( $\pm$ DE) de concentraciones plasmáticas de R-oxibutinina luego de la administración de 5 a 20 mg de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato una vez al día en niños de entre 5 y 15 años. El trazo representa todos los datos disponibles normalizados a un equivalente de 5 mg de comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato una vez al día.

#### Efectos de los Alimentos

El tiempo y grado de absorción y metabolismo de oxibutinina son similares con o sin alimentos.

#### Distribución

La Oxibutinina es ampliamente distribuida en los tejidos corporales luego de la absorción sistémica. Las concentraciones plasmáticas de oxibutinina disminuyen biexponencialmente luego de la administración intravenosa u oral. El volumen de distribución es de 193 l luego de la administración intravenosa de 5 mg de oxibutinina clorhidrato. Ambos enantiómeros de oxibutinina se unen principalmente ( $> 99\%$ ) a las proteínas plasmáticas. Ambos enantiómeros de N-desetiloxibutinina también se unen principalmente ( $> 97\%$ ) a las proteínas plasmáticas. La proteína de principal unión es la alfa1-glicoproteína ácida.

#### Metabolismo

La oxibutinina se metaboliza principalmente por los sistemas de enzimas del citocromo P450, especialmente se encontró CYP3A4 en el hígado y la pared intestinal. Sus productos metabólicos incluyen el ácido fenilciclohexil-glicólico, que es farmacológicamente inactivo, y desetiloxibutinina, que es farmacológicamente activa. Luego de la administración de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato, las concentraciones plasmáticas de R y S-desetiloxibutinina corresponden al 73% y 92% respectivamente de las concentraciones observadas con oxibutinina.

#### Eliminación

La oxibutinina es extensamente metabolizada por el hígado, con menos del 0,1% de la dosis administrada excretada sin cambios en la orina. Además, menos del 0,1% de la dosis administrada es excretada como el metabolito desetiloxibutinina.

#### Proporcionalidad de la dosis

Los parámetros farmacocinéticos de la oxibutinina y la desetiloxibutinina ( $C_{\text{máx}}$  y ABC) luego de la administración de 5-20 mg de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato fueron proporcionales a la dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN**  
**AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

Características en grupos especiales de pacientes

*Uso Geriátrico:* la farmacocinética de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato fue similar en todos los pacientes estudiados (hasta 78 años).

*Uso Pediátrico:* se evaluó la farmacocinética de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato en 19 niños de entre 5 y 15 años con hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica (por ejemplo, espina bífida). La farmacocinética de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato en estos pacientes pediátricos fue consistente con aquella reportada en adultos (ver Tabla 1 y 2 y Figura 1 y 2).

*Género:* no existen diferencias significativas en la farmacocinética de la oxibutinina en voluntarios sanos tanto en hombres como en mujeres luego de la administración de comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato.

*Raza:* los datos disponibles sugieren que no existen diferencias significativas en la farmacocinética de la oxibutinina según la raza en voluntarios sanos luego de la administración de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato.

*Insuficiencia Renal:* no se ha experimentado el uso de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato en pacientes con insuficiencia renal.

*Insuficiencia Hepática:* no se ha experimentado el uso de los comprimidos de liberación prolongada de oxibutinina clorhidrato en pacientes con insuficiencia hepática.

**Posología y modo de administración**

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 mayores de 5 años:** la dosis inicial es de 1 comprimido de 5 mg, una vez por día; puede aumentarse a 1 comprimido de 10 mg observando el balance entre efectividad y tolerabilidad, hasta un máximo de 15 mg por día. En adolescentes ajustar la dosis según sea requerido y tolerado por el paciente.~~

**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:** Dado que habitualmente estos pacientes presentan una vida media de eliminación más prolongada que en adultos, se recomienda una dosis de 5 mg, dos veces por día. 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

**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.

**Advertencias y precauciones***Angioedema*

Se ha reportado angioedema de rostro, labios, lengua y/o laringe con el uso de oxibutinina. En algunos casos, el angioedema ocurrió después de la primera dosis. Puede ser potencialmente mortal el angioedema asociado a edema de la vía aérea superior. Si se afectaran la lengua, hipofaringe o laringe, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con oxibutinina e implementar un tratamiento adecuado y/o las medidas necesarias para asegurar con prontitud la vía aérea del paciente.

*Efectos sobre el sistema nervioso central.*

La oxibutinina está asociada con efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central (SNC) (Ver *Reacciones adversas*). Se han informado una serie de efectos anticolinérgicos sobre el SNC, entre ellos, alucinaciones, agitación, confusión y somnolencia. Los pacientes deben ser controlados para comprobar si presentan signos de efectos anticolinérgicos sobre el SNC, especialmente, durante los primeros meses después de comenzar el tratamiento o aumentar la dosis. Si un paciente experimenta efectos anticolinérgicos sobre el SNC, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o de discontinuar el tratamiento.

Oxibutinina clorhidrato debe utilizarse con precaución en pacientes con demencia preexistente tratados con inhibidores de la colinesterasa, debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas.

*Generales*

Oxibutinina clorhidrato debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal y en pacientes con miastenia gravis, debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas.

*Retención urinaria*

Oxibutinina clorhidrato debe administrarse con precaución a los pacientes con obstrucción significativa de la salida vesical, debido al riesgo de retención urinaria (Ver *Contraindicaciones*).

*Trastornos digestivos*

Oxibutinina clorhidrato debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos digestivos obstructivos, debido al riesgo de retención gástrica (Ver *Contraindicaciones*).

Al igual que otros anticolinérgicos, oxibutinina clorhidrato, puede disminuir la motilidad gastrointestinal y debe utilizarse con precaución en los pacientes con afecciones, como colitis ulcerosa y atonía intestinal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

Oxibutinina clorhidrato debe utilizarse con precaución en pacientes con reflujo gastroesofágico y/o que reciben concomitantemente fármacos (como los bisfosfonatos) que pueden causar esofagitis o exacerbarla.

Al igual que con cualquier otro material no deformable, se debe ser cauto cuando se administra oxibutinina clorhidrato a pacientes con estenosis gastrointestinal preexistente (patológica o iatrogénica). Se han informado pocos casos de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociados con el consumo de otros fármacos en formulaciones no deformables de liberación prolongada.

Cuando el producto es administrado en días de alta temperatura ambiente, puede provocar postración o golpe de calor debido a la disminución de la transpiración. Como la oxibutinina puede producir somnolencia o visión borrosa, el paciente debe ser prevenido respecto a la realización de actividades que requieran estar alertas, como conducir vehículos o manipular maquinarias o efectuar trabajos riesgosos. El alcohol y otras drogas sedantes pueden potenciar la somnolencia causada por la oxibutinina. El producto debe usarse con precaución en ancianos y en aquellos pacientes con neuropatía autonómica y disfunciones renales y hepáticas. Por otra parte, la oxibutinina puede agravar los síntomas de hipertiroidismo, insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, taquicardias, hipertensión, hernia hiatal, hipertrofia prostática y colitis ulcerosa.

El uso prolongado de oxibutinina puede disminuir o inhibir el flujo salivar contribuyendo al desarrollo de caries, enfermedades periodontológicas, candidiasis oral.

La eficacia de la oxibutinina para el tratamiento de la enuresis nocturna aislada en niños no ha sido establecida.

***Interacciones medicamentosas***

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  $C_{\text{máx}}$  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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

***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***

~~En un estudio abierto se estudiaron la seguridad y la eficacia de oxibutinina clorhidrato en niños entre 6 y 15 años. Todos presentaban síntomas de hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica (por ejemplo, espina bífida), todos utilizaban sondaje intermitente limpio y recibían oxibutinina clorhidrato en ese momento. Los resultados del estudio demostraron que la administración de oxibutinina clorhidrato 5 a 20 mg por día estaba asociada con un aumento respecto de los valores basales en el volumen urinario medio por sondaje, un aumento respecto de los valores basales en el volumen urinario medio después de despertarse por la mañana, y un aumento respecto de los valores basales en el porcentaje medio de sondajes sin episodios de pérdida de orina.~~

~~Los resultados urodinámicos coincidieron con los resultados clínicos. La administración de oxibutinina clorhidrato tuvo como consecuencia un aumento respecto de los valores basales en la capacidad cistométrica máxima media, una disminución respecto de los valores basales en la presión media del detrusor a la máxima capacidad cistométrica, y una reducción en el porcentaje de pacientes que mostraron contracciones no inhibidas del detrusor (de al menos 15 cm de H<sub>2</sub>O).~~

~~La farmacocinética de la oxibutinina clorhidrato en estos pacientes fue consistente con aquella reportada en adultos. (Ver Farmacocinética).~~

~~No se recomienda oxibutinina clorhidrato para pacientes pediátricos que no pueden tragar el comprimido entero sin masticarlo, dividirlo o romperlo.~~

~~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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

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 <sup>1</sup> 10 mg/día n=199 %
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	3.0	5.5
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	7.5	8.0
Somnolencia	5.6	14.1
Mareos	5.0	16.6
Disgeusia	1.6	1.5
<b>Trastornos visuales</b>		
Visión borrosa	4.3	9.6
Ojo seco	3.1	2.5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	1.9	3.0
Dolor bucofaríngeo	1.9	1.5
Garganta seca	1.7	2.5
Sequedad nasal	1.7	4.5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 10 mg**

Reflujo gastrointestinal	1.0	0.5
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Piel seca	1.8	2.5
Prurito	1.3	1.5
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Disuria	1.9	2.0
Dificultad para iniciar la micción	1.9	8.5
Retención urinaria	1.2	3.0
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>		
Fatiga	2.6	3.0
<b>Investigaciones</b>		
Volumen residual de orina <sup>2</sup>	2.3	3.5
<sup>1</sup> LI = Liberación Inmediata		
<sup>2</sup> 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 poscomercialización 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**URAZOL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN**

**PROLONGADA 10 mg**

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.

**Sobredosificación**

La liberación continua de oxibutinina se debe considerar en el tratamiento de la sobredosis. Los pacientes deben ser monitorizados durante por lo menos 24 horas. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Se pueden administrar carbón vegetal activado, así como un catártico.

La sintomatología puede ser similar a otros anticolinérgicos. La misma puede incluir signos de excitación del SNC (irritabilidad, temblor, convulsiones, delirio, alucinaciones), rubefacción, alteraciones circulatorias, fiebre, deshidratación, arritmia cardíaca, retención urinaria, náuseas, vómitos, hipo o hipertensión, insuficiencia respiratoria, parálisis y coma.

Tratamiento: sintomático y de apoyo. Mantener la respiración e inducir la emesis o realizar lavado gástrico (la emesis está contraindicada en estados precomatosos, convulsiones o estados psicóticos). Puede suministrarse carbón activado, como así también catárticos. Puede considerarse la administración de fisostigmina para prevenir los síntomas de intoxicación anticolinérgica. Tratar la temperatura elevada.

Se informó el consumo de 100 mg de oxibutinina clorhidrato asociada con alcohol en un niño de 13 años que experimentó pérdida de la memoria y en una mujer de 34 años que desarrolló estupor seguido de desorientación y agitación al despertar, pupilas dilatadas, sequedad de piel, arritmia cardíaca y retención de orina. Ambos pacientes se recuperaron por completo con un tratamiento sintomático.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE AL TELÉFONO 25949201, Ó A LA DIRECCIÓN ELECTRÓNICA: [www.tecnofarma.cl](http://www.tecnofarma.cl).

**Conservación**

Conservar a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Proteger de la luz.

**Presentación**

URAZOL CR 5 mg se presenta en envases conteniendo 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

URAZOL CR 10 y 15 mg se presenta en envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

[illegible]