

# UREQUIN - Oxibutinina 5 mg



COMPRIMIDOS - VENTA BAJO RECETA - INDUSTRIA ARGENTINA



## Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene: Oxibutinina (como clorhidrato) 5,00 mg.

Excipientes: Almidón de maíz 5,00 mg; Celulosa microcristalina PH101 53,47 mg; Crospovidona CL 7,50 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,90 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Cellactose 106,60 mg; Amarillo de quinolina 0,05 mg.

## Acción terapéutica

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

## Código ATC

G04BD04

## Indicaciones

El clorhidrato de oxibutinina está indicado para los síntomas de inestabilidad vesical en pacientes con vejiga neurogénica no inhibida o reflejo vesical neurogénico (por ej.: sensación, frecuencia, urgencia o incontinencia urinaria y disuria).

Enuresis en niños mayores de 5 años.

## Características Farmacológicas / Propiedades

### Acción farmacológica

El clorhidrato de oxibutinina ejerce un efecto antiespasmódico directo en músculos lisos e inhibe la acción muscarínica de acetilcolina sobre los mismos. El clorhidrato de oxibutinina exhibe sólo un quinto de la actividad anticolinérgica de la atropina en el músculo detrusor en conejos, pero de cuatro a diez veces la actividad antiespasmódica. No ocurren efectos bloqueantes en las articulaciones neuromusculares o en el ganglio autonómico (efectos antinicotínicos).

El clorhidrato de oxibutinina relaja el músculo liso de la vejiga. En pacientes con condiciones caracterizadas por contracciones involuntarias de la vejiga, estudios cistométricos demostraron que la oxibutinina aumenta la capacidad de la vejiga, disminuye la frecuencia de contracciones no inhibidas del músculo detrusor y retrasa el deseo miccional inicial. Por lo tanto, la oxibutinina disminuye la urgencia y la frecuencia tanto de la incontinencia como de la micción voluntaria.

La actividad antimuscarínica radica predominantemente en el isómero R. El metabolito, desetiloxibutinina, tiene una actividad farmacológica similar a la de la oxibutinina en estudios in vitro.

## Farmacocinética

### Absorción:

Luego de la administración oral de Urequin, la oxibutinina es rápidamente absorbida alcanzando su Cmax dentro de la primer hora. Luego sus concentraciones plasmáticas disminuyen con una vida media efectiva de aproximadamente 2-3 horas.

La biodisponibilidad absoluta de la oxibutinina es de alrededor del 6% (con un rango entre 1.6 y 10.9%).

Existe una gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos luego de una dosis vía oral.

Los parámetros farmacocinéticos promedio para R y S-Oxibutinina se resumen en la tabla siguiente:

**Media ± DS / Parámetros farmacocinéticos de R y S-Oxibutinina luego de tres dosis de Urequin administradas cada 8 horas (n=23)**

Parámetros (unidades)	R-Oxibutinina	S-Oxibutinina
Cmax (ng/mL)	3.6 (2.2)	7.8 (4.1)
Tmax (h)	0.89 (0.34)	0.65 (0.32)
AUCt (ng.h/mL)	22.6 (11.3)	35.0 (17.3)
AUCinf (ng.h/mL)	24.3 (12.3)	37.3 (18.7)

La farmacocinética también ha sido estudiada en 11 niños con hiperactividad del detrusor secundaria a afecciones neurológicas (por ejemplo: espina bífida) Estos pacientes fueron tratados con oxibutinina en una dosis diaria entre 7,5 y 15 mg (0.22 a 0.53 mg/kg). Los parámetros farmacocinéticos se muestran en la siguiente tabla:

**Media ± DS. Parámetros Farmacocinéticos en niños de 5 a 15 años para R y S-butinina y para R y S-Desetiloxibutina luego de una administración diaria de 7.5 mg a 15 mg (N=11).**

	R-Oxibutinina	S-Oxibutinina	R-Desetil Oxibutinina	S-Desetil Oxibutinina
Cmax (ng/mL)	6.1± 3.2	10.1 ± 7.5	55.4 ± 17.9	28.2 ± 10.0
Tmax (hr)	1.0	1.0	2.0	2.0
AUC(ng.hr/mL)	19.8 ± 7.4	28.4 ± 12.7	238.8 ± 77.6	119.5 ± 50.7

### Distribución:

Las concentraciones plasmáticas de la oxibutinina disminuyen bioexponencialmente luego de una administración intravenosa u oral. El volumen de distribución es de 193 litros.

### Metabolismo:

La oxibutinina es metabolizada primariamente mediante los sistemas de la enzima citocromo P450, particularmente CYP3A4, que se

encuentra de manera predominante en el hígado y en la pared del intestino. Sus productos metabólicos incluyen ácido fenilciclohexiglicólico, que es farmacológicamente inactivo y desetiloxibutinina, que es farmacológicamente activa. Luego de la administración de oxibutinina de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas de R- y S- desetiloxibutinina son 73% y 92%, respectivamente, de las concentraciones observadas con oxibutinina.

#### Excreción:

La oxibutinina es metabolizada extensamente por el hígado, con menos de un 0,1% de la dosis administrada excretada sin alteraciones en la orina. Además, menos de un 0,1% de la droga se excreta como el metabolito desetiloxibutinina.

Proporcionalidad de la dosis:

Los parámetros farmacocinéticos de oxibutinina y desetiloxibutinina (Cmax y ABC) luego de una administración de 5-20 mg de oxibutinina son proporcionales a la dosis.

#### Estudios clínicos:

La oxibutinina ha sido bien tolerada en estudios controlados de 30 días de duración y también en estudios no controlados en alguno de los cuales los pacientes recibieron el medicamento durante dos años.

#### Posología / Dosificación – Modo de administración

Adultos	La dosis usual recomendada es de un comprimido 2 ó 3 veces por día. La dosis máxima recomendada es de un comprimido de 4 veces por día. Los pacientes geriátricos y los adolescentes pueden ser más sensibles a los efectos de la dosis usual para el adulto.
Niños mayores a 5 años	La dosis usual es de un comprimido 2 veces por día. La dosis máxima es de un comprimido 3 veces por día. En adolescentes ajustar la dosis según sea requerido y tolerado por el paciente.

Ancianos: iniciar con dosis bajas hasta alcanzar los 5,51 mg en forma progresiva. Es importante tener en cuenta que la vida media está prolongada.

**NO debe utilizarse UREQUIN en niños menores de 5 años.**

#### Contraindicaciones

**a) UREQUIN está contraindicado para pacientes con retención urinaria, retención gástrica y otras condiciones en las que la motilidad gastrointestinal está alterada, glaucoma de ángulo cerrado no controlado o en pacientes que corren riesgo de padecer estas condiciones.**

b) El clorhidrato de oxibutinina también está contraindicado para pacientes que demostraron hipersensibilidad a las sustancias de la droga o a otros componentes del producto.

c) UREQUIN está contraindicado en pacientes con hipertensión intraocular (glaucoma) asociada con oclusión angular, en razón de que las drogas anticolinérgicas agravan esta condición.

d) 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.

e) Además, el fármaco está contraindicado en pacientes con uropatías obstructivas, hemorragias agudas con función cardiovascular inestable, y en aquellos casos de reconocida hipersensibilidad a la droga.

f) El uso de Oxibutinina está contraindicado en menores de 5 años.

#### Advertencias

##### Reacciones de Hipersensibilidad:

Urequin puede generar la aparición de reacciones alérgicas y de hipersensibilidad que en algunos casos pueden resultar graves y aún fatales. Se han reportado casos de angiodema facial, lingual, faríngeo y de vías respiratorias superiores. En estos casos se debe suspender inmediatamente la medicación y tomar las medidas terapéuticas necesarias a los fines de asegurar una vía aérea permeable.

##### Sistema Nervioso Central:

El uso de UREQUIN se asocia con sintomatología anticolinérgica a nivel del sistema nervioso: alucinaciones, agitación, confusión y somnolencia. La aparición de estos síntomas es más frecuente al inicio del tratamiento y se debe en tal caso modificar la dosis o suspender la medicación de acuerdo con el criterio médico.

**UREQUIN DEBE SER UTILIZADO CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON DEMENCIA TRATADOS CON INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA DEBIDO AL RIESGO DE EMPEORAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS.**

##### Trastornos Hepáticos y Renales:

Urequin debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

##### Miastenia Gravis:

Urequin podría empeorar la sintomatología en pacientes con miastenia gravis.

##### Trastornos gastrointestinales:

UREQUIN debe ser administrada con precaución en pacientes con trastornos de obstrucción gastrointestinal, debido al riesgo de retención gástrica (ver CONTRAINDICACIONES).

**UREQUIN, COMO OTROS ANTICOLINÉRGICOS, PUEDE DISMINUIR LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL Y DEBE SER UTILIZADA CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON CONDICIONES TALES COMO COLITIS ULCERATIVA Y ATONÍA INTESTINAL.**

### **Capacidad de Manejo y uso de máquinas:**

Como la oxibutinina puede producir somnolencia o visión borrosa, el paciente debe ser prevenido respecto a la realización actividades que requieran estar alerta, como conducir vehículos o manipular maquinarias o efectuar trabajos riesgosos.

### **Retención Urinaria:**

UREQUIN DEBE SER ADMINISTRADO CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON OBSTRUCCIÓN DE FLUJOS VESICALES DEBIDO AL RIESGO DE RETENCIÓN URINARIA (VER CONTRAINDICACIONES).

### **Precauciones**

#### **Generales:**

- 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.
- 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 peri odontológicas, y candidiasis oral.
- La eficacia de la oxibutinina para el tratamiento de la enuresis nocturna aislada en niños no ha sido establecida.
- UREQUIN debe ser utilizado con precaución en pacientes que tienen reflujo gastroesofágico y/o que se encuentren tomando medicaciones (tales como bifosfonatos) que pueden causar o exacerbar esofagitis.
- Se debe tener precaución cuando se administra UREQUIN a pacientes con angostamiento gastrointestinal (patológico o iatrogénico). Ha habido reportes poco frecuentes de síntomas de obstrucción en pacientes con estenosis asociadas a la ingestión de otras drogas en formulaciones no deformables de liberación prolongada.
- Hipertrofia prostática: podrían acentuarse los síntomas de retención urinaria.

### **Información para los pacientes:**

Se le debe informar a los pacientes que pueden ocurrir casos graves de alergia y postración por calor (fiebre y ataques al corazón debidos a una transpiración disminuida) cuando anticolinérgicos como el clorhidrato de oxibutinina se administran en presencia de altas temperaturas ambientales.

Ya que los agentes anticolinérgicos como la oxibutinina pueden producir sueño (somnolencia) o visión borrosa, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución.

El alcohol puede potenciar el sueño causado por los agentes anticolinérgicos como la oxibutinina.

UREQUIN debe consumirse completamente con la ayuda de líquidos. Los pacientes no deben masticar dividir o romper los comprimidos.

UREQUIN debe ingerirse aproximadamente a la misma hora, todos los días.

#### **Interacciones medicamentosas:**

El uso concomitante de oxibutinina con otras drogas anticolinérgicas o con otros agentes que producen sequedad en la boca, constipación, somnolencia (sueño) y/u otros efectos parecidos a los causados por anticolinérgicos, puede aumentar la frecuencia y gravedad de tales efectos.

Los agentes anticolinérgicos pueden alterar potencialmente la absorción de algunas drogas administradas concomitantemente, debido a los efectos anticolinérgicos en la motilidad gastrointestinal. Esto puede ser preocupante para drogas con un índice terapéutico bajo. Las concentraciones del clorhidrato de oxibutinina en plasma fueron aproximadamente dos veces más altas cuando la oxibutinina fue administrada con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. Otros inhibidores del sistema de la enzima citocromo P450 3A4, tales como agentes antimicóticos (ej: itraconazol y miconazol) o antibióticos macrólidos (ej: eritromicina y claritromicina) pueden alterar los parámetros farmacocinéticos promedio (ej. Cmax y ABC).

La relevancia clínica de tales interacciones potenciales es desconocida. Se debe tener precaución cuando se coadministran dichas drogas.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad:**

Un estudio de 24 meses en ratas, con dosis de Oxibutinina Clorhidrato de 20, 80 y 160 mg/kg/día no mostró evidencia de carcinogenicidad. Estas dosis son aproximadamente 6, 25 y 50 veces más que el máximo recomendado para humanos.

El clorhidrato de oxibutinina no mostró incrementos en la actividad mutagénica cuando se lo probó en sistemas de ensayos de Schizosaccharomyces pompholiciformis, Saccharomyces cerevisiae y Salmonella typhimurium.

Estudios sobre reproducción con clorhidrato de oxibutinina en ratones, ratas, hámster y conejos no mostraron evidencia definitiva de alteración en la fertilidad.

#### **Embarazo:**

Efectos teratogénicos.

Embarazo Categoría B.

Estudios sobre reproducción con clorhidrato de oxibutinina en ratones, ratas, hámster y conejos no mostraron evidencia definitiva de alteración en la fertilidad o daños al feto animal. La seguridad de la oxibutinina de liberación prolongada en mujeres que están o que pueden quedar embarazadas, no ha sido establecida. Por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben recibir UREQUIN LP, a menos que, según el juicio del médico, los beneficios clínicos probables excedan los posibles peligros.

Uso en embarazo: No se ha establecido la seguridad de la oxibutinina en el embarazo. Por lo tanto, no debería suministrarse a mujeres embarazadas a menos que, a criterio médico, el probable beneficio supere los riesgos posibles.

#### **Lactancia:**

No se sabe si la oxibutinina es excretada en la leche humana. Ya que muchas drogas son excretadas en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra UREQUIN en mujeres en período de lactancia.

#### **Uso Pediátrico:**

Uso en niños mayores de 5 años. UREQUIN no se recomienda para pacientes pediátricos que no pueden consumir el comprimido completo sin masticarlo, dividirlo o romperlo.

#### **Uso Geriátrico:**

La frecuencia y la gravedad de los efectos anticolinérgicos reportados por pacientes de menos de 65 años y por pacientes de edad igual o mayor a los 65 años fueron similares. Iniciar con dosis bajas y luego incrementar hasta la dosis terapéutica. Recordar el aumento

de la vida media en esta población.

### Reacciones adversas

*Generales:* dolor abdominal, membranas nasales secas y con moco sinusal, heridas accidentales, dolor de espalda, gripe.

*Cardiovasculares:* hipertensión, palpitación, vasodilatación, taquicardia, arritmias.

*Digestivos:* flatulencias, reflujo gastroesofágico, constipación, náuseas, diarrea, boca seca, anorexia, vómitos.

*Músculo esquelético:* artralgia.

*Nerviosos:* cefaleas, mareos, pesadillas, convulsiones, insomnio, nerviosismo, confusión, astenia, vértigo, somnolencias, alucinaciones, excitabilidad.

*Respiratorios:* infección del tracto respiratorio superior, tos, sinusitis, bronquitis, faringitis.

*Cutáneos:* piel seca, rash, disminución de la transpiración, prurito, fotosensibilidad, angioedema, enrojecimiento del rostro (mas frecuente en niños), urticaria.

*Urogenitales:* orina alterada (vacilación), volumen de residuos post micción incrementados, retención urinaria, cistitis.

*Oftalmológicos:* ambliopía, ciclopejía, midriasis, y disminución de la lacrimación.

Los eventos adversos adicionales poco frecuentes, reportados luego de la experiencia post-comercialización mundial con oxibutinina de liberación prolongada incluyen:

- Sistema cardiovascular: edema periférico, arritmia cardiaca, taquicardia, prolongación del QT, rubefacción,

- Sistema génito-urinario: impotencia

- Sistema nervioso: alucinaciones, convulsiones, agitación, alteraciones psicóticas,

- Sistema de piel y mucosas: rash,

- Sistema osteomuscular: alteración de la bipedestación (caídas)

- Reacciones de Hipersensibilidad: urticaria, edema facial, obstrucción de vías aéreas, dificultad para respirar, edema de labios y lengua. Raramente reacciones más graves como angioedema. Ante la presentación de alguno de estos signos y síntomas se deba suspender inmediatamente la medicación e implementar las medidas necesarias de soporte vital.

Otros eventos descriptos: ciclopejía, midriasis, y supresión de la lactancia.

### Sobredosificación

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Se debe administrar tanto carbón activado como catárticos.

La sobredosis con clorhidrato de oxibutinina ha sido asociada con efectos anticolinérgicos incluyendo excitación del sistema nervioso central, rubor, fiebre, deshidratación, arritmia cardiaca, vómitos y retención urinaria. La ingesta de 100 mg de clorhidrato de oxibutinina en asociación con alcohol, fue reportada en un niño de 13 años que experimentó pérdida de la memoria y en una mujer de 34 años que desarrolló estupor, seguido por desorientación y agitación al despertarse, pupilas dilatadas, piel seca, arritmia cardiaca y retención urinaria. Ambos pacientes se recuperaron completamente luego de un tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Hospital de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767.

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

### Presentación

Comprimidos: envases conteniendo 20 y 50 comprimidos.

### Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C, en su estuche original.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SOLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

**NO UTILIZAR EL MEDICAMENTO LUEGO DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.**

**ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N° 44.387

*Directora Técnica:* Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

### CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel: 5453-4555

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026

www.craveri.com.ar • urequin@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 28/02/2006 · ME4156