Ditropan UD®
Oxibutinina

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

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea con cuidado esta información antes de usar el medicamento

Composición de Ditropan UD®
El principio activo de **Ditropan UD®** es Oxibutinina Clorhidrato. Los comprimidos recubiertos de liberación controlada como Sistema Osmótico de Liberación contienen Oxibutinina Clorhidrato equivalente a 5 mg, 10 mg, 15 mg de Oxibutinina. Los demás componentes de los comprimidos son: lactosa anhidra, manitol, glucosa anhidra, ácido tartárico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, éster de celulosa, polietilenglicol y Opadry. **Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

¿Qué es Ditropan UD® y para qué se utiliza?
Ditropan UD® contiene Oxibutinina Clorhidrato que pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticolinérgicos o antiespasmódicos. **Ditropan UD®** actúa relajando los músculos de la vejiga. Además, detiene las contracciones de la vejiga y retrasa la necesidad de orinar.
Los comprimidos están recubiertos por una membrana especial, la cual libera el medicamento lentamente. Esta membrana pasa a través del cuerpo inalterada. Esto no modifica el efecto de **Ditropan UD®**.
Ditropan UD® se utiliza en:
• Adultos, para ayudar a controlar cuándo y con qué frecuencia orinan.
• Niños de 6 años o mayores para tratar:
- pérdida de control para orinar (incontinencia urinaria),
- incremento de la necesidad o urgencia para orinar,
- enuresis nocturna (incontinencia urinaria durante la noche), en el caso de que otros tratamientos no hayan dado resultado.

Antes de usar este medicamento
No tome Ditropan UD® si:
• Es alérgico (hipersensible) a la Oxibutinina Clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de **Ditropan UD®**.
• Si tiene un aumento en la presión ocular (glaucoma).
• Tiene problemas de debilidad muscular denominado miastenia gravis.
• Tiene una sensación de vaciamiento incompleto de la vejiga (retención urinaria).
• Tiene un problema gastrointestinal denominado "megacolon tóxico", "íleo paralítico" o "atonía intestinal". Esto sucede en casos de bloqueo, perforación o funcionamiento deficiente del intestino.
• Tiene una severa condición conocida como "colitis ulcerosa" (enfermedad que causa diarrea crónica).
• Tiene insuficiencia cardíaca o renal y necesita orinar más de lo usual, especialmente durante la noche.
• Tiene un problema en la sangre denominado "porfiria".
Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), por favor, vuelva a consultar a su médico antes de usar **Ditropan UD®**.
Tenga especial cuidado con Ditropan UD®
Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar **Ditropan UD®** si:
• Es anciano y débil (o con estado de salud frágil) ya que puede ser más sensible a **Ditropan UD®**.
• Tiene problemas estomacales o intestinales.
• Tiene problemas hepáticos o renales.
• Tiene un trastorno denominado "Obstrucción de salida de la vejiga" el cual dificulta el paso de la orina.
• Tiene una infección del tracto urinario.
• Tiene hipertiroidismo.
• Tiene problemas cardíacos.
• Tiene presión arterial alta.
• Tiene problemas de próstata.
• Tiene un trastorno denominado "demencia" (pérdida de la memoria o estado de confusión) y está siendo tratado con determinados medicamentos como donepecilo, rivastigmina, galantamina o tacrina.
• Está tomando medicamentos para tratar la osteoporosis (medicamentos conocidos como bifosfonatos).
• Tiene enfermedad de Parkinson.
Si no está seguro si algo de lo mencionado anteriormente se aplica a usted consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar **Ditropan UD®**.
Angioedema
Los pacientes deben ser informados que la Oxibutinina puede producir angioedema que podría resultar en la obstrucción potencialmente mortal de las vías respiratorias. Los pacientes deben ser advertidos de suspender inmediatamente el tratamiento con Oxibutinina y buscar atención médica inmediata si presentan edema de lengua, edema de la laringofaringe, o dificultad para respirar.
Clima cálido o fiebre
Se debe tener cuidado al usar **Ditropan UD®** en climas cálidos o en personas con fiebre ya que **Ditropan UD®** reduce la cantidad de sudoración de la persona. Esto puede provocar agotamiento y accidentes cerebrovasculares.
Otros medicamentos y Ditropan UD®
Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento sin prescripción incluyendo suplementos herbarios. Esto se debe a que los efectos de otros medicamentos pueden verse modificados por **Ditropan UD®** o pueden cambiar el efecto de **Ditropan UD®**.
En especial, informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:
• Para trastornos mentales tales como fenotiazinas o butirofenonas y clozapina.
• Para la depresión denominados "antidepresivos tricíclicos" (tales como amitriptilina o desipramina).
• Para la enfermedad de Parkinson tales como amantadina o levodopa.
• Para alergias denominados "antihistamínicos" (tales como clorfenamina o difenhidramina).
• Para problemas cardíacos como quinidina o digitálicos.
• Para tratar o prevenir espasmos musculares (antiespasmódicos como diazepam).
• Para prevenir la formación de trombos: dipiridamol.
• Otros medicamentos anticolinérgicos tales como atropina para el glaucoma o hioscina para las náuseas.
• Para la demencia tales como donepecilo, rivastigmina, galantamina o tacrina.
• Colocados debajo de la lengua para tratar la angina (nitratos sublinguales).
• Para infecciones producidas por hongo tales como ketoconazol, itraconazol o fluconazol.
• Antibióticos denominados "macrólidos" (eritromicina).
• Domperidona y metoclopramida - utilizados para tratar el malestar (náuseas) o vómitos.
Si no está seguro si algo de lo mencionado anteriormente aplica a usted consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar **Ditropan UD®**.
Embarazo y lactancia
• Informe a su médico o farmacéutico si está embarazada, sospecha que está embarazada o si está planeando un embarazo antes de tomar **Ditropan UD®**.
• Informe a su médico o farmacéutico si se encuentra en período de lactancia o planea estarlo antes de tomar **Ditropan UD®**.
Consulte con su médico o farmacéutico durante el embarazo o período de lactancia antes de tomar **Ditropan UD®**.
Conducir y operar maquinarias
Se puede sentir somnoliento o tener visión borrosa duramente el tratamiento con **Ditropan UD®**. Si esto ocurre no conduzca vehículos, manipule maquinarias o efectúe trabajos riesgosos.
Información importante sobre los ingredientes de Ditropan UD®
Ditropan UD® comprimidos recubiertos de liberación controlada como sistema osmótico de liberación contienen lactosa, un tipo de azúcar. Si su médico le informó que usted tiene intolerancia o no digiere algunos azúcares consulte con él antes de tomar **Ditropan UD®**.
Uso apropiado del medicamento
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

¿Cómo tomar Ditropan UD®?
• **Ditropan UD®** se debe tomar una vez al día.
• **Ditropan UD®** debe administrarse aproximadamente a la misma hora cada día.

• Los comprimidos deben ingerirse enteros conjuntamente con líquidos.
• No deben masticarse, ni triturarse, ni cortarse con los dientes.
• Puede tomar **Ditropan UD®** con o sin alimentos.

Dosis diaria

Su médico puede decidir que dosis es mejor para usted.

Uso en adultos

• Un comprimido de **Ditropan UD®** 5 mg, 10 mg o 15 mg, una vez al día.
• Su médico puede decidir aumentar la dosis a un máximo de 20 mg por día.
• El médico establecerá la hora de la toma, que puede ser por la mañana o por la noche.
• Su médico dejará pasar al menos una semana entre cada cambio de dosis.

Uso en niños mayores de 6 años de edad.

• La dosis inicial es de 5 mg una vez al día.
• El médico puede aumentar la dosis a un máximo de 20 mg por día.

Si ha tomado más Ditropan UD® del prescripto por su médico

Si ha tomado más **Ditropan UD®** de lo que debe, consulte con su médico, centro de toxicología o diríjase a la sala de emergencias más cercana. Lleve el envase con usted así el médico sabe que ha estado tomando. Puede sentirse inquieto o excitado y experimentar un deterioro en los cambios de circulación tales como enrojecimiento facial o caída de la presión arterial, dificultad para respirar, imposibilidad para mover el cuerpo y pérdida del conocimiento.

Si olvidó tomar Ditropan UD®

• Si olvidó de tomar **Ditropan UD®** no se preocupe. Tome la siguiente dosis programada a la hora prevista.
• No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Efectos indeseables

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Ditropan UD® y busque atención médica inmediatamente si:

• Tiene una reacción alérgica. Los síntomas incluyen: sarpullido, erupción (también conocida como urticaria), dificultad para respirar o para tragar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
• Tiene efectos en el sistema nervioso central (SNC) (cambios en el razonamiento o en las emociones) tales como ansiedad, nerviosismo, ver o escuchar cosas que no están presentes y problemas para pensar claramente o para tomar decisiones. Tenga cuidado con estos síntomas, especialmente durante los primeros meses luego de iniciado el tratamiento o luego de un ajuste de dosis.
• Tiene un cambio repentino en la claridad de su visión.

Pónganse en contacto con su médico o farmacéutico si alguno de los siguientes efectos adversos se complica o dura más de lo esperado:

Muy frecuente (afecta a 1 de cada 10 personas o más).

• Boca seca.

Este síntoma es más frecuente con dosis mayores a 10 mg por día y puede generar caries, enfermedad de las encías o infecciones fúngicas. Además, esto puede evitar que medicamentos sublinguales se disuelvan correctamente debajo de la lengua.

Frecuentes (afecta a 1 de cada 10 personas).

• Palpitaciones.
• Visión borrosa, ojos secos.
• Constipación, diarrea, náuseas, indigestión, dolor estomacal, trastornos del sentido del gusto, sensación de hinchazón (flatulencias) o acidez estomacal.
• Sensación de cansancio.
• Piel seca o picazón.
• Mareo o somnolencia, dolor de cabeza, insomnio.
• Dolor al orinar, trastornos en la emisión de la orina, sensación vaciamiento incompleto de la vejiga, infección del tracto urinario.
• Nariz seca, garganta seca o dolor de garganta, tos.

Poco frecuentes (afecta a 1 de cada 100 personas)

• Ver o escuchar cosas que no están presentes (alucinaciones).
• Problemas psicológicos, agitación o confusión, dificultad para recordar.
• Reacciones alérgicas incluyendo urticaria o hinchazón de cara, labios, lengua o garganta.
• Dificultad para tragar.
• Sed.
• Pérdida de apetito, vómitos, evacuación frecuente de heces.
• Presión arterial alta y dolor de ojos (glaucoma), intolerancia a la luz.
• Congestión nasal, deterioro en la voz, tal como ronquera/afonía.
• Ritmo cardíaco irregular, palpitaciones.
• Presión arterial alta.
• Dolor en el pecho.
• Retención de líquido.
• Convulsiones.
• Enrojecimiento facial.
• Sarpullido.
• Caídas.

Otros efectos adversos:

• Dificultad para respirar debido a reacciones alérgicas graves.
• Problemas psicológicos.
• Disfunción eréctil.

Efectos adversos frecuentes en niños

Constipación es un efecto adverso muy frecuente en niños. Los siguientes son efectos adversos frecuentes en niños: pérdida de apetito, diarrea, dolor de cabeza, insomnio, sarpullido o picazón, enrojecimiento facial.

Si algunos de los efectos adversos mencionados se complican consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no se encuentran en este prospecto.

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 puede administrar carbón activado, así como un catártico.

La sintomatología puede ser similar a otros anticolinérgicos. La misma puede incluir signos de excitación del SNC, rubefacción, fiebre, deshidratación, arritmia cardíaca, retención urinaria, náuseas, vómitos.

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 con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.
Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532.**

Conservación

No exponer a temperaturas mayores de 25°C. Proteger de la luz.

Presentación

Ditropan UD® se presentan en envases con 20 y 30 comprimidos recubiertos de liberación controlada.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 38.288.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Junio/2017

509501-00 1-jd-ep

Sin T.A.C.C.

Elea

DITROPAN UD

OXIBUTININA
Comprimidos recubiertos de liberación controlada
como Sistema Osmótico de Liberación (SOL)

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula: Cada comprimido recubierto de liberación controlada, como Sistema Osmótico de Liberación, de DITROPAN UD 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 controlada, como Sistema Osmótico de Liberación, de DITROPAN UD 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. Cada comprimido recubierto de liberación controlada, como Sistema Osmótico de Liberación, de DITROPAN UD 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. DITROPAN UD 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.

Indicaciones: DITROPAN UD (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). DITROPAN UD 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).

Propiedades farmacológicas: *Acción farmacológica*: Anticolinérgico. Antagonista muscarínico de la musculatura lisa. Acción directa relajante del músculo liso vesical (+).

Mecanismo de acción: 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 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.

Farmacodinamia: 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.

Farmacocinética: *Absorción:* Luego de la primera dosis de oxibutinina clorhidrato de liberación controlada, 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 oxibutinina clorhidrato de liberación controlada son de 156% y 187%, respectivamente, en comparación con oxibutinina. Los parámetros farmacocinéticos promedio 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 controlada de oxibutinina clorhidrato de 10 mg (n=43).

Parámetros (unidades)	R-oxibutinina		S-oxibutinina	
$C_{máx}$ (ng/ml)	1,0	(0,6)	1,8	(1,0)
$T_{máx}$ (h)	12,7	(5,4)	11,8	(5,3)
$T_{1/2}$ (h)	13,2	(6,2)	12,4	(6,1)
$ABC_{(0-48)}$(ng·h/ml)	18,4	(10,3)	34,2	(16,9)
ABC_{inf}(ng·h/ml)	21,3	(12,2)	39,5	(21,2)

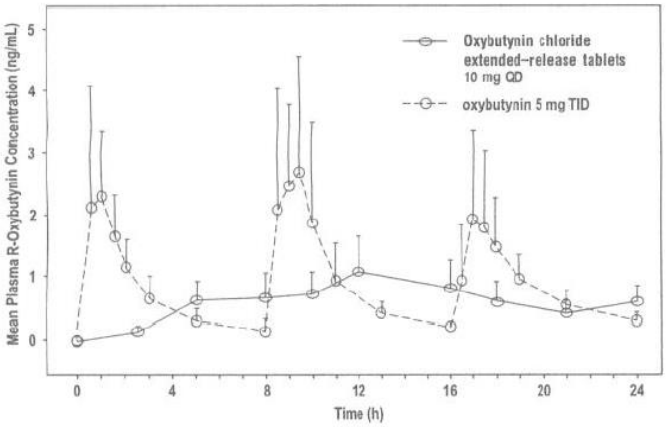

Figura 1: *Concentraciones plasmáticas medias de R-oxibutinina, luego de una dosis única de comprimidos de liberación controlada de oxibutinina clorhidrato de 10 mg y oxibutinina de 5 mg administrados cada 8 horas (n=23 para cada tratamiento).*

Se alcanzaron las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de oxibutinina alrededor del día 3 luego de dosis repetidas de comprimidos de liberación controlada de oxibutinina clorhidrato, sin observarse acumulación de droga o cambios en los parámetros farmacocinéticos de oxibutinina y desetiloxibutinina. Se estudió la farmacocinética en estado estacionario de los comprimidos de liberación controlada de oxibutinina 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 controlada de oxibutinina 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 controlada de oxibutinina clorhidrato, los parámetros farmacocinéticos promedio derivados para R y S-oxibutinina y R y S-desetiloxibutinina están resumidos en la Tabla 2. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo para R y S-oxibutinina son similares en forma. La Figura 2 muestra el perfil para R-oxibutinina cuando todos los datos disponibles están normalizados a un equivalente de 5 mg por día.

Tabla 2
Parámetros farmacocinéticos promedio ± DE de R y S-oxibutinina y R y S-Desetiloxibutinina en niños de 5 a 15 años luego de la administración de 5 a 20 mg de los comprimidos de liberación controlada de oxibutinina clorhidrato una vez al día (n=19). Todos los datos disponibles normalizados a un equivalente de 5 mg de comprimidos de liberación controlada de oxibutinina clorhidrato una vez al día.

Parámetros (unidades)	R-oxibutinina	S-oxibutinina	R-Desetiloxibutinina	S-Desetiloxibutinina
$C_{máx}$ (ng/ml)	0,7 ± 0,4	1,3 ± 0,8	7,8 ± 3,7	4,2 ± 2,3
$T_{máx}$ (h)	5,0	5,0	5,0	5,0
AUC(ng·h/ml)	12,8 ± 7,0	23,7 ± 14,4	125,1 ± 66,7	73,6 ± 47,7

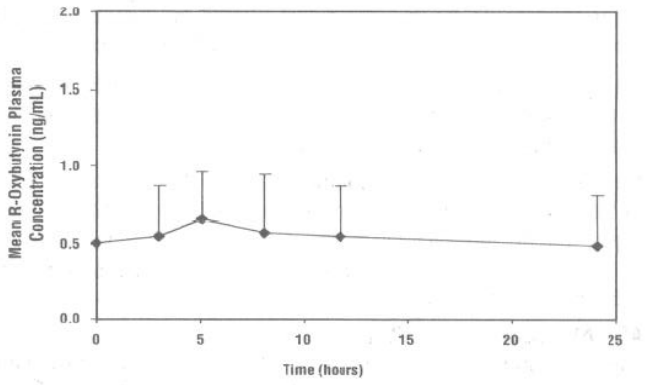

Figura 2: *Estado estacionario promedio (± DE) de concentraciones plasmáticas de R-oxibutinina luego de la administración de 5 a 20 mg de los comprimidos de liberación controlada de oxibutinina clorhidrato una vez al día en niños de entre 5 y 15 años. El trazo representa todos los datos disponibles normalizados a un equivalente de 5 mg de comprimidos de liberación controlada 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. El volumen de distribución es de 193 L luego de la administración intravenosa de 5 mg de oxibutinina clorhidrato. Ambos enantiómeros de oxibutinina poseen alta unión (> 99%) a las proteínas plasmáticas. Ambos enantiómeros de N-desetiloxibutinina también poseen alta unión (> 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 controlada 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 ($C_{máx}$ y AUC) luego de la administración de 5-20 mg de los comprimidos de liberación controlada de oxibutinina clorhidrato fueron proporcionales a la dosis.
Características en grupos especiales de pacientes: Uso Pediátrico: se evaluó la farmacocinética de los comprimidos de liberación controlada 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 controlada 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 controlada 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 controlada de oxibutinina clorhidrato.
Posología y modo de administración: Según criterio médico. DITROPAN UD puede administrarse con o sin alimentos. ***Adultos:*** 1 comprimido de DITROPAN UD 5 mg, 10 mg ó 15 mg, una vez por día, aproximadamente a la misma hora cada día. La dosis puede ser aumentada, con incrementos de 5 mg para obtener un balance entre efectividad y tolerabilidad (hasta un máximo de 30 mg/día). Generalmente, el aumento de dosis se debe realizar a intervalos de una semana. ***Niños de 6 años de edad y mayores:*** la dosis inicial es de 1 comprimido de 5 mg, una vez por día, aproximadamente a la misma hora cada día. La dosis puede aumentarse con incrementos de 5 mg para obtener un balance entre efectividad y tolerabilidad (hasta un máximo de 20 mg/día).DITROPAN UD se presenta en la forma de comprimido recubierto de liberación controlada, 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.
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; glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
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. Se debe advertir al paciente no manejar u operar maquinarias hasta saber qué efectos produce la oxibutinina clorhidrato de liberación controlada en ellos. 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 de liberación controlada debe utilizarse con precaución en pacientes con demencia preexistente tratados con inhibidores de la colinesterasa, debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas. Oxibutinina clorhidrato de liberación controlada debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas. Oxibutinina clorhidrato de liberación controlada debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas.*Generales:* Oxibutinina clorhidrato debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. *Retención urinaria:* Oxibutinina clorhidrato debe administrarse con precaución a los pacientes con obstrucción significativa del tracto de salida vesical, debido al riesgo de retención urinaria. *Trastornos digestivos:* Oxibutinina clorhidrato debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos digestivos obstructivos, debido al riesgo de retención gástrica. 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. El producto debe usarse con precaución en aquellos pacientes con neuropatía autonómica debido al riesgo de empeoramiento de los síntomas por disminución de la motilidad gastrointestinal. 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 de liberación controlada a pacientes con estenosis gastrointestinal preexistente grave (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 controlada.
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. Los anticolinérgicos también pueden contrarrestar los efectos de los agentes procinéticos, tal como; metoclopramida. Las concentraciones plasmáticas medias de oxibutinina clorhidrato fueron aproximadamente dos veces más altas cuando oxibutinina clorhidrato de liberación controlada 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 AUC). Se desconoce la importancia clínica de dichas posibles interacciones. Se debe ser cauto al administrar concomitantemente dichos fármacos.
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 carcinogénesis 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 mutagénica 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 la oxibutinina clorhidrato de liberación controlada 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 mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con oxibutinina clorhidrato de liberación controlada 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 de liberación controlada a una mujer en período de lactancia.
Uso en pediatría: En un estudio abierto y aleatorizado de 24 semanas se estudiaron la seguridad y la eficacia de oxibutinina clorhidrato de liberación controlada 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 al momento del estudio. Los resultados del estudio demostraron que la administración de oxibutinina clorhidrato de liberación controlada 5 a 20 mg por día estaba asociada con un aumento respecto de los valores basales en el volumen urinario medio por sondaje, de 108 mL a 136 mL, un aumento respecto de los valores basales en el volumen urinario medio después de despertarse por la mañana, de 148 mL a 189 mL, y un aumento respecto de los valores basales en el porcentaje medio de sondajes sin episodios de pérdida de orina, de 34% a 51%. Los resultados urodinámicos coincidieron con los resultados clínicos. La administración de oxibutinina clorhidrato de liberación controlada tuvo como consecuencia un aumento respecto de los valores basales en la capacidad cistométrica máxima media, de 185 mL a 254 mL, una disminución respecto de los valores basales en la presión media del detrusor a la máxima capacidad cistométrica, de 44 cm de H_2O a 33 cm de H_2O, y una reducción en el porcentaje de pacientes que mostraron contracciones no inhibidas del detrusor (de al menos 15 cm de H_2O) de 60% a 28%. La farmacocinética de la oxibutinina clorhidrato liberación controlada en estos pacientes fue consistente con aquella reportada en adultos. (Ver *Farmacocinética*)No se recomienda oxibutinina clorhidrato de liberación controlada para pacientes pediátricos que no pueden tragar el comprimido entero sin masticarlo, dividirlo o romperlo o en niños menores de 6 años.

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.

La farmacocinética de los comprimidos de liberación controlada de oxibutinina clorhidrato fue similar en todos los pacientes estudiados (hasta 78 años).

Insuficiencia renal: No se realizaron estudios con oxibutinina clorhidrato de liberación controlada en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se realizaron estudios con oxibutinina clorhidrato de liberación controlada en pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones adversas

Se evaluó la seguridad y eficacia de oxibutinina clorhidrato de liberación controlada (5 a 30 mg/día) en 5 estudios clínicos controlados doble ciego con 774 adultos . 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 ≥1 % de individuos.

Tabla 3

Reacciones adversas reportadas por el ≥1 % de individuos tratados con oxibutinina clorhidrato de liberación controlada en cinco estudios clínicos controlados doble ciego de oxibutinina clorhidrato de liberación controlada.

Sistema / Órgano. Término preferencial	**Oxibutinina clorhidrato de liberación controlada 5 a 30 mg/día n=774 %**	**Oxibutinina clorhidrato LI[1] 5 a 20 mg/día n=199 %**
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	3.0	5.5
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	7.5	8.0
Somnolencia	5.6	14.1
Mareos	5.0	16.6
Disgeusia	1.6	1.5
Trastornos visuales		
Visión borrosa	4.3	9.6
Ojo seco	3.1	2.5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	1.9	3.0
Dolor bucofaríngeo	1.9	1.5
Garganta seca	1.7	2.5
Sequedad nasal	1.7	4.5
Trastornos gastrointestinales		
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 gastroesofágico	1.0	0.5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	1.8	2.5
Prurito	1.3	1.5
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	1.9	2.0
Dificultad para iniciar la micción	1.9	8.5
Retención urinaria	1.2	3.0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Fatiga	2.6	3.0
Investigaciones		
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 de liberación controlada 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 clorhidrato de liberación controlada 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 en estudios de poscomercialización a nivel mundial con oxibutinina clorhidrato de liberación controlada. 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. *Infecciones e infestaciones:* infección del tracto urinario. *Trastornos psiquiátricos*: trastorno psicótico, agitación, alucinaciones, deterioro de la memoria, confusión .*Trastornos oftalmológicos:* glaucoma. *Tratornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: congestión nasal. *Trastornos del sistema nervioso*: convulsiones. *Trastornos cardíacos*: arritmia; taquicardia, palpitaciones, prolongación del intervalo QT. *Trastornos vasculares*: rubefacción, hipertensión. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: erupción cutánea. *Gastrointestinales:* constipación, disminución de la motilidad gastrointestinal, sequedad bucal, náuseas.*Trastornos renales y urinarios*: impotencia. *Trastornos generales y el lugar de administración*: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema con obstrucción de las vías respiratorias, urticaria y edema facial, reacciones anafilácticas que requieren hospitalización para un tratamiento de emergencia. *Lesiones, envenenamiento y*

complicaciones en procedimientos: caídas. Reacciones adversas adicionales reportadas con otras formulaciones conteniendo oxibutinina clorhidrato incluyen: ciclopleg ía, midriasis y supresión de la lactancia.

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 activado, así como un catártico. La sintomatología puede ser similar a otros anticolinérgicos. La misma puede incluir signos de excitación del SNC, rubefacción, fiebre, deshidratación, arritmia cardíaca, retención urinaria, náuseas, vómitos. 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 con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247. Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655. Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación: No exponer a temperaturas mayores de 30°C. Proteger de la luz.

Presentación: DITROPAN UD 5 mg se presenta en envases conteniendo 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.DITROPAN UD 10 y 15 mg se presenta en envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.288.
Director Técnico: Alfredo Boccardo - Farmacéutico.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
Tel.: 4489-8300
E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: 21/06/2017 – Disp. N° 6834

Elea