

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar DITROPAN XL® de manera segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de DITROPAN XL®.

**DITROPAN XL® (cloruro de oxibutinina) Comprimidos de liberación prolongada para uso oral**  
Aprobación inicial de los EE. UU.: 1975

### INDICACIONES Y USO

- DITROPAN XL® (cloruro de oxibutinina) es un antagonista muscarínico indicado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia, y frecuencia. (1)
- DITROPAN XL® también está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 6 años en adelante con síntomas de hiperactividad del detrusor asociados con una afección neurológica (p. ej., espina bífida). (1)

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

DITROPAN XL® debe tragarse entero con la ayuda de líquidos, y no debe masticarse, dividirse o triturarse. DITROPAN XL® puede administrarse con o sin alimentos. (2)

- **Adultos:** comience con 5 mg o 10 mg, una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis no debe exceder los 30 mg por día. (2.1)
- **Pacientes pediátricos (de 6 años de edad en adelante):** comience con 5 mg, una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis no debe exceder los 20 mg por día. (2.2)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tabletas de liberación prolongada de 5 mg y 10 mg (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Retención de orina (4)
- Retención gástrica (4)
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado (4)
- Hipersensibilidad conocida a DITROPAN XL®, oxibutinina o cualquier componente de DITROPAN XL® (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Angioedema: se han informado casos de angioedema con oxibutinina. Si se presentan síntomas de angioedema, suspenda DITROPAN XL® inmediatamente e inicie la terapia adecuada. (5.1)
- Efectos en el sistema nervioso central (SNC): se han informado efectos sobre el SNC con oxibutinina. Si el paciente experimenta efectos anticolinérgicos sobre el SNC, considere ajustar la dosis o suspender DITROPAN XL®. (5.2)

- Use con precaución debido al agravamiento de los síntomas:
  - Demencia preexistente en pacientes tratados con inhibidores de la colinesterasa, (5.2)
  - Enfermedad de Parkinson, (5.2)
  - Miastenia grave, (5.3)
  - Disminución de la motilidad gastrointestinal en pacientes con neuropatía autónoma. (5.4)
- Retención de orina: use con precaución en pacientes con obstrucción clínicamente significativa del flujo de salida de la vejiga debido al riesgo de retención urinaria. (5.5)
- Reacciones adversas gastrointestinales: use con precaución en pacientes con trastornos obstructivos gastrointestinales o disminución de la motilidad intestinal debido al riesgo de retención gástrica. Use con precaución en pacientes con reflujo gastroesofágico o en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que pueden exacerbar la esofagitis. (5.6)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 5\%$ ) fueron sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, dolor de cabeza, somnolencia y mareos. (6)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La administración conjunta con otros medicamentos anticolinérgicos puede aumentar la frecuencia o gravedad de los efectos de tipo anticolinérgico. (7)
- La administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol) aumenta la exposición sistémica de la oxibutinina. (7)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Uso pediátrico: DITROPAN XL® no está recomendado en pacientes pediátricos que no pueden tragar el comprimido entero sin masticarlo, dividirlo o triturarlo, ni en niños menores de 6 años. (8.4)
- Insuficiencia hepática o renal: no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática. (8.6, 8.7)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE.

Revisado: 03/2021

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

- 1 INDICACIONES Y MODO DE USO
- 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
  - 2.1 Adultos
  - 2.2 Pacientes pediátricos de 6 años de edad en adelante
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
  - 5.1 Angioedema
  - 5.2 Efectos en el sistema nervioso central
  - 5.3 Empeoramiento de los síntomas de la miastenia grave
  - 5.4 Empeoramiento de los síntomas de disminución de la motilidad gastrointestinal en pacientes con neuropatía autónoma
  - 5.5 Retención de orina
  - 5.6 Reacciones adversas gastrointestinales
- 6 REACCIONES ADVERSAS
  - 6.1 Experiencia de estudios clínicos
  - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
  - 8.1 Embarazo
  - 8.2 Lactancia
  - 8.4 Uso pediátrico
  - 8.5 Uso geriátrico
  - 8.6 Insuficiencia renal
  - 8.7 Insuficiencia hepática
- 10 SOBREDOSIS
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
  - 12.1 Mecanismo de acción
  - 12.2 Farmacodinámica
  - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
  - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

## **INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**

### **1 INDICACIONES Y MODO DE USO**

DITROPAN XL<sup>®</sup> (cloruro de oxibutinina) es un antagonista muscarínico indicado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia, y frecuencia.

DITROPAN XL<sup>®</sup> también está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 6 años en adelante con síntomas de hiperactividad del detrusor asociados con una afección neurológica (p. ej., espina bífida).

### **2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe tragarse entero con la ayuda de líquidos, y no debe masticarse, dividirse o triturarse.

DITROPAN XL<sup>®</sup> puede administrarse con o sin alimentos.

#### **2.1 Adultos**

La dosis inicial recomendada de DITROPAN XL<sup>®</sup> es de 5 o 10 mg una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día. La dosis se puede ajustar en incrementos de 5 mg para lograr un equilibrio de eficacia y tolerabilidad (hasta un máximo de 30 mg/día). En general, el ajuste de la dosis puede realizarse aproximadamente a intervalos semanales.

#### **2.2 Pacientes pediátricos de 6 años de edad en adelante**

La dosis inicial recomendada de DITROPAN XL<sup>®</sup> es de 5 mg una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día. La dosis se puede ajustar en incrementos de 5 mg para lograr un equilibrio de eficacia y tolerabilidad (hasta un máximo de 20 mg/día).

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Los comprimidos de liberación prolongada de DITROPAN XL<sup>®</sup> están disponibles en comprimidos de 5 y 10 mg para uso oral:

5 mg: comprimido de color amarillo pálido, redondo, con “5 XL” impreso en una cara con tinta negra.

10 mg: comprimido de color rosado, redondo, con “10 XL” impreso en una cara con tinta negra.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

DITROPAN XL<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con retención urinaria, retención gástrica y otras afecciones graves de disminución de la motilidad gastrointestinal, glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

DITROPAN XL<sup>®</sup> también está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad al medicamento o a otros componentes del producto. Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluidas anafilaxia y angioedema.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Angioedema**

Se han informado casos de angioedema de la cara, los labios, la lengua o la laringe con oxibutinina. En algunos casos, se produjo angioedema después de la primera dosis. El angioedema asociado con la inflamación de las vías respiratorias superiores puede poner en peligro la vida. En caso de afectación de la lengua, la hipofaringe o la laringe, se debe suspender de inmediato la oxibutinina y proporcionar inmediatamente el tratamiento adecuado o las medidas necesarias para asegurar una vía aérea permeable.

### **5.2 Efectos en el sistema nervioso central**

La oxibutinina está asociada con efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central (SNC) [*consulte Reacciones adversas (6)*]. Se han informado diversos efectos anticolinérgicos sobre el SNC, que incluyen alucinaciones, agitación, confusión y somnolencia. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de efectos anticolinérgicos sobre el SNC, particularmente durante los primeros meses después de comenzar el tratamiento o aumentar la dosis. Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria pesada hasta que sepan cómo les afecta DITROPAN XL<sup>®</sup>. Si un paciente experimenta efectos anticolinérgicos sobre el SNC, se deben considerar la reducción de la dosis o la suspensión del medicamento.

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe usarse con precaución en pacientes con demencia preexistente tratados con inhibidores de la colinesterasa debido al riesgo de agravamiento de los síntomas.

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson debido al riesgo de agravamiento de los síntomas.

### **5.3 Empeoramiento de los síntomas de la miastenia grave**

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave debido al riesgo de agravamiento de los síntomas.

### **5.4 Empeoramiento de los síntomas de disminución de la motilidad gastrointestinal en pacientes con neuropatía autónoma**

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe usarse con precaución en pacientes con neuropatía autónoma debido al riesgo de agravamiento de los síntomas de disminución de la motilidad gastrointestinal.

### **5.5 Retención de orina**

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe administrarse precaución a pacientes con obstrucción clínicamente significativa del flujo de salida de la vejiga debido al riesgo de retención urinaria [*consulte Contraindicaciones (4)*].

### **5.6 Reacciones adversas gastrointestinales**

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe administrarse con precaución a pacientes con trastornos obstructivos gastrointestinales debido al riesgo de retención gástrica [*consulte Contraindicaciones (4)*].

DITROPAN XL<sup>®</sup>, al igual que otros medicamentos anticolinérgicos, puede disminuir la motilidad gastrointestinal y debe usarse con precaución en pacientes con afecciones como colitis ulcerosa y atonía intestinal.

DITROPAN XL<sup>®</sup> debe usarse con precaución en pacientes que tienen reflujo gastroesofágico o que están tomando al mismo tiempo medicamentos (como bifosfonatos) que pueden causar o exacerbar la esofagitis.

Como con cualquier otro material no deformable, se debe tener precaución al administrar DITROPAN XL<sup>®</sup> a pacientes con estrechamiento gastrointestinal grave preexistente (patológico o iatrogénico). En raras ocasiones, se han informado síntomas obstructivos en pacientes con estrechez conocida asociada con la ingesta de medicamentos en formulaciones de liberación controlada no deformables.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad y eficacia de DITROPAN XL<sup>®</sup> (5 a 30 mg/día) se evaluaron en 774 sujetos adultos que participaron en cinco ensayos clínicos controlados doble ciego. En cuatro de los cinco estudios, Ditropan IR (5 a 20 mg/día en 199 sujetos) fue un comparador activo. Las reacciones adversas informadas por  $\geq 1$  % de los sujetos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos informadas por  $\geq 1$  % de los sujetos adultos tratados con DITROPAN XL<sup>®</sup> en cinco ensayos clínicos controlados, doble ciego de DITROPAN XL<sup>®</sup>**

<b>Órgano o sistema Término preferido</b>	<b>DITROPAN XL<sup>®</sup> 5 a 30 mg/día n=774 %</b>	<b>Ditropan IR<sup>1</sup> 5 a 20 mg/día n=199 %</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	3.0	5.5
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	7.5	8.0
Somnolencia	5.6	14.1
Mareos	5.0	16.6
Disgeusia	1.6	1.5
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	4.3	9.6
Ojo seco	3.1	2.5
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>		
Tos	1.9	3.0
Dolor orofaríngeo	1.9	1.5
Garganta seca	1.7	2.5
Sequedad nasal	1.7	4.5

<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Sequedad de boca	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
Vómitos	1.3	1.5
Flatulencia	1.2	2.5
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	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
Vacilación urinaria	1.9	8.5
Retención de orina	1.2	3.0
<b>Trastornos generales y afecciones del sitio de administración</b>		
Fatiga	2.6	3.0
<b>Investigaciones</b>		
Volumen de orina residual <sup>2</sup>	2.3	3.5

<sup>1</sup> IR = liberación inmediata

<sup>2</sup> El término agrupado volumen de orina residual consiste en los términos preferidos volumen de orina residual y volumen de orina residual aumentado.

La tasa de interrupción debido a reacciones adversas fue del 4.4 % con DITROPAN XL<sup>®</sup> en comparación con el 0 % con Ditropan IR. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción de la medicación del estudio fue sequedad de boca (0.7 %).

Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas por <1 % de los pacientes tratados con DITROPAN XL<sup>®</sup> y con una incidencia mayor que el placebo en los ensayos clínicos: *trastornos nutricionales y del metabolismo*: anorexia, retención de líquidos; *Trastornos vasculares*: golpes de calor; *Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios*: disfonía; *Trastornos gastrointestinales*: disfagia; evacuaciones intestinales frecuentes; *Trastornos generales y afecciones del sitio de administración*: malestar en el pecho, sed.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales a partir de la experiencia posterior a la comercialización mundial con DITROPAN XL<sup>®</sup>. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Infecciones e infestaciones*: infección del tracto urinario; *Trastornos psiquiátricos*: trastorno psicótico, agitación, estado de confusión, alucinaciones, deterioro de la memoria, comportamiento anormal; *Trastornos del sistema nervioso*: convulsiones; *Trastornos oculares*: glaucoma; *Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios*: congestión nasal; *Trastornos cardíacos*: arritmia, taquicardia, palpitaciones, prolongación del intervalo QT; *Trastornos*

*vasculares*: rubefacción, hipertensión; *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: sarpullido; *Trastornos renales y urinarios*: impotencia; *Trastornos generales y afecciones del sitio de administración*: reacciones de hipersensibilidad, que incluyen angioedema con obstrucción de las vías respiratorias, urticaria y edema facial; reacciones anafilácticas que requieren hospitalización para tratamiento de emergencia; *Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos*: caídas.

Los eventos adversos adicionales informados con algunas otras formulaciones de cloruro de oxibutinina incluyen: cicloplejía, midriasis y supresión de la lactación. En un caso informado, el uso concomitante de oxibutinina con carbamazepina y dantroleno se asoció con eventos adversos de vómitos, somnolencia, confusión, inestabilidad, dificultad para hablar y nistagmo, lo que sugiere toxicidad por carbamazepina.

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

El uso concomitante de oxibutinina con otros anticolinérgicos o con otros agentes que producen sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia (adormecimiento), u otros efectos de tipo anticolinérgico pueden aumentar la frecuencia o la gravedad de tales efectos.

Es posible que los agentes anticolinérgicos alteren la absorción de algunos medicamentos administrados concomitantemente debido a los efectos anticolinérgicos sobre la motilidad gastrointestinal. Esto puede ser motivo de preocupación para los medicamentos con índice terapéutico estrecho. Los agentes anticolinérgicos también pueden antagonizar los efectos de los agentes procinéticos, como la metoclopramida.

Las concentraciones plasmáticas medias de oxibutinina fueron aproximadamente 2 veces más altas cuando se administró DITROPAN XL<sup>®</sup> con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4. Otros inhibidores del sistema enzimático del citocromo P450 3A4, como los agentes antimicóticos (p. ej., itraconazol y miconazol) o antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina y claritromicina), pueden alterar los parámetros farmacocinéticos medios de oxibutinina (es decir, C<sub>máx</sub> y AUC). Se desconoce la relevancia clínica de tales interacciones potenciales. Se debe tener precaución cuando se coadministran dichos medicamentos.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el uso de DITROPAN XL<sup>®</sup> en mujeres embarazadas que permitan evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos importantes de nacimiento, aborto espontáneo o resultados maternos y fetales adversos.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para la población indicada.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de los riesgos

No existe información sobre la presencia de oxibutina en la leche materna, los efectos de DITROPAN XL<sup>®</sup> en los bebés amamantados o los efectos en la producción de leche. Los beneficios que supone amamantar para el desarrollo y para la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir DITROPAN XL<sup>®</sup> y cualquier posible evento adverso en el lactante debido a DITROPAN XL<sup>®</sup> o a partir de la afección materna subyacente.

## **8.4 Uso pediátrico**

La seguridad y eficacia de DITROPAN XL<sup>®</sup> se estudiaron en 60 niños en un ensayo abierto no aleatorizado de 24 semanas. Los pacientes tenían entre 6 y 15 años de edad, todos tenían síntomas de hiperactividad del detrusor en asociación con una afección neurológica (p. ej., espina bífida), todos usaban cateterismo intermitente limpio y todos eran usuarios actuales de cloruro de oxibutinina. Los resultados del estudio demostraron que la administración de DITROPAN XL<sup>®</sup> 5 a 20 mg/día estaba asociado con un aumento desde el valor inicial en el volumen medio de orina por cateterismo de 108 ml a 136 ml, un aumento desde el valor inicial en el volumen medio de orina después del despertar matutino de 148 ml a 189 ml y un aumento desde el valor inicial en el porcentaje medio de cateterismos sin un episodio de fugas del 34 % al 51 %.

Los resultados urodinámicos fueron consistentes con los resultados clínicos. La administración de DITROPAN XL<sup>®</sup> dio como resultado un aumento desde el valor inicial en la capacidad cistométrica máxima media de 185 ml a 254 ml, una disminución desde el valor inicial en la presión media del detrusor a la capacidad cistométrica máxima de 44 cm H<sub>2</sub>O a 33 cm H<sub>2</sub>O, y una reducción en el porcentaje de pacientes que muestran contracciones del detrusor desinhibidas (de al menos 15 cm H<sub>2</sub>O) del 60 % al 28 %.

La farmacocinética de DITROPAN XL<sup>®</sup> en estos pacientes se condijo con la informada para adultos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

DITROPAN XL<sup>®</sup> no está recomendado en pacientes pediátricos que no pueden tragar el comprimido entero sin masticarlo, dividirlo o triturarlo, ni en niños menores de 6 años.

## **8.5 Uso geriátrico**

La tasa y la gravedad de los efectos anticolinérgicos informados por los pacientes menores de 65 años y los mayores de 65 años fueron similares. La farmacocinética de DITROPAN XL<sup>®</sup> fue similar en todos los pacientes estudiados (hasta los 78 años de edad).

## **8.6 Insuficiencia renal**

No se realizaron estudios con DITROPAN XL<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal.

## **8.7 Insuficiencia hepática**

No se realizaron estudios con DITROPAN XL<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática.

## 10 SOBREDOSIS

Se debe considerar la liberación continua de oxibutinina de DITROPAN XL<sup>®</sup> en el tratamiento de la sobredosis. Los pacientes deben ser controlados durante al menos 24 horas. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Puede administrarse un catártico.

La sobredosis con cloruro de oxibutinina se ha asociado con efectos anticolinérgicos que incluyen excitación del sistema nervioso central, rubefacción, fiebre, deshidratación, arritmia cardíaca, vómitos y retención urinaria.

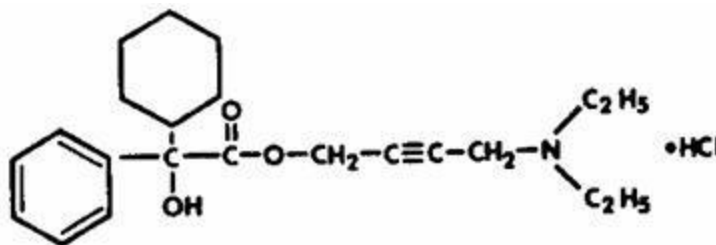
Se ha informado la ingesta de 100 mg de cloruro de oxibutinina en asociación con alcohol en un niño de 13 años que experimentó pérdida de memoria y en una mujer de 34 años que desarrolló estupor, seguido de desorientación y agitación al despertar, pupilas dilatadas, sequedad de piel, arritmia cardíaca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

## 11 DESCRIPCIÓN

DITROPAN XL<sup>®</sup> (cloruro de oxibutinina) es un antagonista muscarínico antiespasmódico. Cada comprimido de liberación prolongada de DITROPAN XL<sup>®</sup> contiene 5 mg o 10 mg de cloruro de oxibutinina USP, formulado como una tableta de liberación controlada para administración oral una vez al día. El cloruro de oxibutinina se administra como un racemato de enantiómeros R y S.

Químicamente, el cloruro de oxibutinina es clorhidrato de d, l (racémico) 4-dietilamino-2-butilfenilciclohexilglicolato. La fórmula empírica del cloruro de oxibutinina es C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>•HCl.

Su fórmula estructural es:



El cloruro de oxibutinina es un sólido cristalino blanco con un peso molecular de 393.9. Es fácilmente soluble en agua y ácidos, pero relativamente insoluble en líquidos alcalinos.

DITROPAN XL<sup>®</sup> también contiene los siguientes ingredientes inertes: butilhidroxitolueno butilado, acetato de celulosa, hipromelosa, lactosa, estearato de magnesio, polietilenglicol, óxido de polietileno, polisorbato 80, propilenglicol, cloruro de sodio, óxidos de hierro sintéticos y dióxido de titanio.



## Componentes y rendimiento del sistema

DITROPAN XL® utiliza presión osmótica para administrar cloruro de oxibutinina a una velocidad controlada durante aproximadamente 24 horas. El sistema, cuyo aspecto se asemeja a un comprimido convencional, comprende un núcleo de dos capas activo a nivel osmótico, rodeado de una membrana semipermeable. El núcleo de dos niveles se compone de una capa farmacológica que contiene tanto el fármaco como los excipientes, y de una capa de empuje que contiene los componentes osmóticamente activos. Hay un orificio perforado con láser de precisión en la membrana semipermeable del lado de la capa farmacológica del comprimido. En un entorno acuoso, como el tracto gastrointestinal, el agua penetra a través de la membrana hasta el núcleo del comprimido, lo que hace que el fármaco entre en suspensión y la capa de empuje o motor osmótico se expanda. Esta expansión empuja el fármaco suspendido a través del orificio. La membrana semipermeable controla la velocidad a la que el agua penetra el núcleo del comprimido, que a su vez controla la velocidad de administración del medicamento. Por tanto, la velocidad controlada de administración del medicamento en el lumen gastrointestinal es independiente del pH o de la motilidad gastrointestinal. La función de DITROPAN XL® depende de la existencia de un gradiente osmótico entre el contenido del núcleo de dos niveles y el líquido del tracto gastrointestinal. Dado que el gradiente osmótico permanece constante, la administración del medicamento permanece esencialmente constante. Los componentes inertes a nivel biológico del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces como una cubierta insoluble.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

La oxibutinina relaja el músculo liso de la vejiga. El cloruro de oxibutinina ejerce un efecto antiespasmódico directo sobre el músculo liso e inhibe la acción muscarínica de la acetilcolina sobre el músculo liso. No se producen efectos de bloqueo en las uniones neuromusculares esqueléticas ni en los ganglios autónomos (efectos antinicotínicos).

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

### **12.2 Farmacodinámica**

En pacientes con afecciones caracterizadas por contracciones involuntarias de la vejiga, los estudios cistométricos han demostrado que la oxibutinina aumenta la capacidad de la vejiga (vesical), disminuye la frecuencia de las contracciones desinhibidas del músculo detrusor y retrasa el deseo inicial de orinar.

### **12.3 Farmacocinética**

#### Absorción

Después de la primera dosis de DITROPAN XL® las concentraciones plasmáticas de oxibutinina se elevan durante 4 a 6 horas; a partir de entonces, las concentraciones estables se mantienen

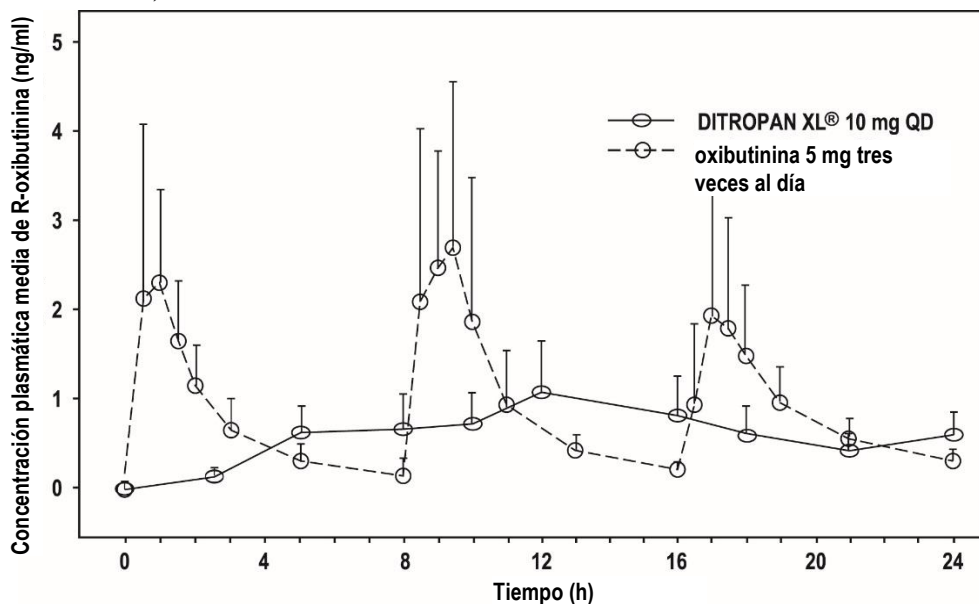
hasta por 24 horas, minimizando las fluctuaciones entre las concentraciones máximas y mínimas asociadas con la oxibutinina.

Las biodisponibilidades relativas de R- y S-oxibutinina de DITROPAN XL<sup>®</sup> son del 156 % y 187 %, respectivamente, en comparación con la oxibutinina. Los parámetros farmacocinéticos medios para R- y S-oxibutinina se resumen en la Tabla 2. Los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo para R- y S-oxibutinina tienen una forma similar. La Figura 1 muestra el perfil de R-oxibutinina.

**Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de R- y S-oxibutinina después de una dosis única de DITROPAN XL<sup>®</sup> 10 mg (n=43)**

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)
AUC <sub>(0-48)</sub> (ng•h/ml)	18.4	(10.3)	34.2	(16.9)
AUC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	21.3	(12.2)	39.5	(21.2)

**Figura 1: Concentraciones plasmáticas medias de R-oxibutinina después de una dosis única de 10 mg de DITROPAN XL<sup>®</sup> y de 5 mg de oxibutinina administradas cada 8 horas (n=23 para cada tratamiento).**



Las concentraciones plasmáticas de oxibutina en estado estacionario se consiguen después del Día 3 de la administración repetida de DITROPAN XL<sup>®</sup>, sin acumulación del medicamento observada o cambio en los parámetros farmacocinéticos de la oxibutinina y desetiloxibutinina.

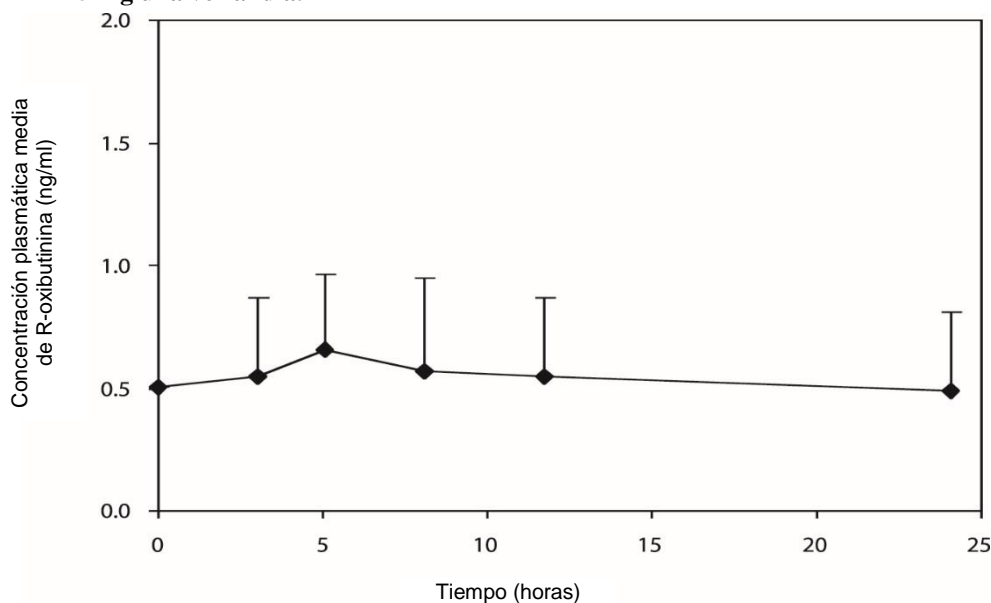
Se estudió la farmacocinética en estado estacionario de DITROPAN XL<sup>®</sup> en 19 niños de entre 5 y 15 años con hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica (p. ej., espina bífida). Los niños recibieron una dosis diaria total de DITROPAN XL<sup>®</sup> que variaba de 5 a 20 mg

(0.10 a 0.77 mg/kg). Se utilizó la técnica de muestreo disperso para obtener muestras séricas. Cuando todos los datos disponibles se normalizan a un equivalente de 5 mg por día de DITROPAN XL<sup>®</sup>, los parámetros farmacocinéticos medios derivados de R- y S-oxibutinina y R- y S-desetiloxibutinina se resumen en la Tabla 3. Los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo para R- y S-oxibutinina tienen una forma similar. La Figura 2 muestra el perfil de R-oxibutinina cuando todos los datos disponibles se normalizan a un equivalente de 5 mg por día.

**Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos medios  $\pm$  DE de R- y S-oxibutinina y R- y S-desetiloxibutinina en niños de 5 a 15 años después de la administración de 5 a 20 mg de DITROPAN XL<sup>®</sup> una vez al día (n=19). Todos los datos disponibles normalizados a un equivalente de DITROPAN XL<sup>®</sup> 5 mg una vez al día**

	R-oxibutinina	S-oxibutinina	R- Desetiloxibutinina	S- Desetiloxibutinina
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	0.7 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.8	7.8 $\pm$ 3.7	4.2 $\pm$ 2.3
T <sub>máx</sub> (h)	5.0	5.0	5.0	5.0
AUC (ng•h/ml)	12.8 $\pm$ 7.0	23.7 $\pm$ 14.4	125.1 $\pm$ 66.7	73.6 $\pm$ 47.7

**Figura 2: Concentraciones plasmáticas medias de R-oxibutinina en estado estacionario ( $\pm$  DE) después de la administración de 5 a 20 mg de DITROPAN XL<sup>®</sup> una vez al día en niños de 5 a 15 años. El gráfico representa todos los datos disponibles normalizados a un equivalente de DITROPAN XL<sup>®</sup> 5 mg una vez al día.**



### *Efectos con los alimentos*

La velocidad y el grado de absorción y metabolismo de la oxibutinina son similares con alimentos y en ayuno.

### Distribución

La oxibutinina se distribuye ampliamente en los tejidos corporales después de la absorción sistémica. El volumen de distribución es de 193 l después de la administración intravenosa de 5

mg de cloruro de oxibutinina. Ambos enantiómeros de oxibutinina están muy unidos (>99 %) a las proteínas plasmáticas. Ambos enantiómeros de N-desetiloxibutinina también están muy unidos (>97 %) a las proteínas plasmáticas. La principal proteína de unión es la glicoproteína ácida alfa-1.

### Metabolismo

La oxibutinina se metaboliza principalmente a través de los sistemas enzimáticos del citocromo P450, particularmente el CYP3A4 que se encuentra principalmente en el hígado y la pared intestinal. Sus productos metabólicos incluyen ácido fenilciclohexilglicólico, que es farmacológicamente inactivo, y desetiloxibutinina, que es farmacológicamente activa. Tras la administración de DITROPAN XL<sup>®</sup>, las concentraciones plasmáticas de R- y S-desetiloxibutinina son del 73 % y 92 %, respectivamente, de las concentraciones observadas con oxibutinina.

### Excreción

La oxibutinina se metaboliza ampliamente en el hígado, y menos del 0.1 % de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. Además, menos del 0.1 % de la dosis administrada se excreta como el metabolito desetiloxibutinina.

### Proporcionalidad de la dosis

Los parámetros farmacocinéticos de oxibutinina y desetiloxibutinina ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) después de la administración de 5-20 mg de DITROPAN XL<sup>®</sup> son proporcionales a la dosis.

### Uso en poblaciones específicas

#### *Pediatría*

La farmacocinética de DITROPAN XL<sup>®</sup> se evaluó en 19 niños de entre 5 y 15 años con hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica (p. ej., espina bífida). La farmacocinética de DITROPAN XL<sup>®</sup> en estos pacientes pediátricos se condijo con la informada para adultos (consulte las Tablas 2 y 3, y las Figuras 1 y 2, arriba).

#### *Sexo*

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de la oxibutinina en voluntarios sanos, hombres y mujeres, luego de la administración de DITROPAN XL<sup>®</sup>.

#### *Raza*

Los datos disponibles sugieren que no existen diferencias significativas en la farmacocinética de la oxibutinina en función de la raza en voluntarios sanos, luego de la administración de DITROPAN XL<sup>®</sup>.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

Un estudio de 24 meses en ratas a dosis de cloruro de oxibutinina de 20, 80 y 160 mg/kg/día no mostró evidencia de carcinogenicidad. Estas dosis son aproximadamente 6, 25 y 50 veces la exposición humana máxima, basada en una dosis equivalente humana teniendo en cuenta la normalización de la superficie corporal.

#### Mutagénesis

El cloruro de oxibutinina no mostró un aumento de la actividad mutagénica cuando se probó en sistemas de prueba de *Schizosaccharomyces pompholiciformis*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Salmonella typhimurium*.

#### Deterioro de la fertilidad

No se observó deterioro de la fertilidad en ratas con dosis de hasta 75 mg/kg/día (24 veces la MRHD sobre la base de un mg/m<sup>2</sup>) cuando se administra durante 2 semanas antes del apareamiento en las hembras y durante 9 semanas antes del apareamiento en los machos.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

DITROPAN XL<sup>®</sup> se evaluó para el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia y frecuencia en tres estudios controlados de eficacia. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (89.0 %) y mujeres (91.9 %) con una edad media de 59 años (rango, 18 a 98 años). Los criterios de ingreso requerían que los pacientes tuvieran incontinencia de urgencia o mixta (con predominio de urgencia) como se evidencia por  $\geq 6$  episodios de incontinencia de urgencia por semana y  $\geq 10$  micciones por día. El estudio 1 fue un diseño de escalada de dosis fija, mientras que los otros dos estudios utilizaron un diseño de ajuste de dosis en el que la dosis final de cada paciente se ajustó a un equilibrio entre la mejora de los síntomas de incontinencia y la tolerabilidad de los efectos secundarios. Los tres estudios incluyeron pacientes que se sabía que respondían a la oxibutinina u otros medicamentos anticolinérgicos, y estos pacientes se mantuvieron con una dosis final hasta por 2 semanas.

Los resultados de eficacia de los tres ensayos controlados se presentan en las siguientes Tablas 4, 5 y 6 y en las Figuras 3, 4 y 5.

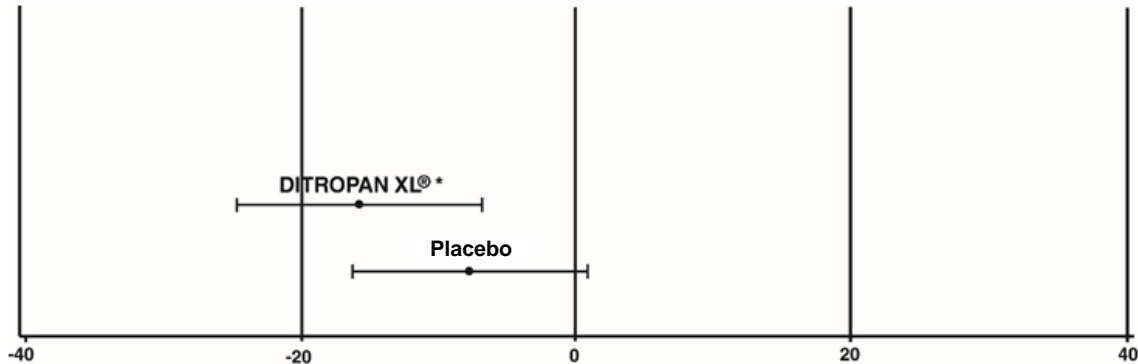
**Tabla 4: Número de episodios de incontinencia urinaria de urgencia por semana (Estudio 1)**

<b>Estudio 1</b>	<b>n</b>	<b>DITROPAN XL<sup>®</sup></b>	<b>n</b>	<b>Placebo</b>
Valores iniciales medios	34	15.9	16	20.9
Cambio medio (DE) desde los valores iniciales <sup>†</sup>	34	-15.8 (8.9)	16	-7.6 (8.6)
Intervalo de confianza del 95 % para la diferencia (DITROPAN XL <sup>®</sup> - Placebo)		(-13.6, -2.8)*		

\* La diferencia entre DITROPAN XL<sup>®</sup> y placebo fue estadísticamente significativa.

<sup>†</sup> Media ajustada por covariables con observaciones faltantes establecidas en valores iniciales

**Figura 3: Cambio medio ( $\pm$  DE) en los episodios de incontinencia urinaria de urgencia por semana desde el inicio (Estudio 1)**



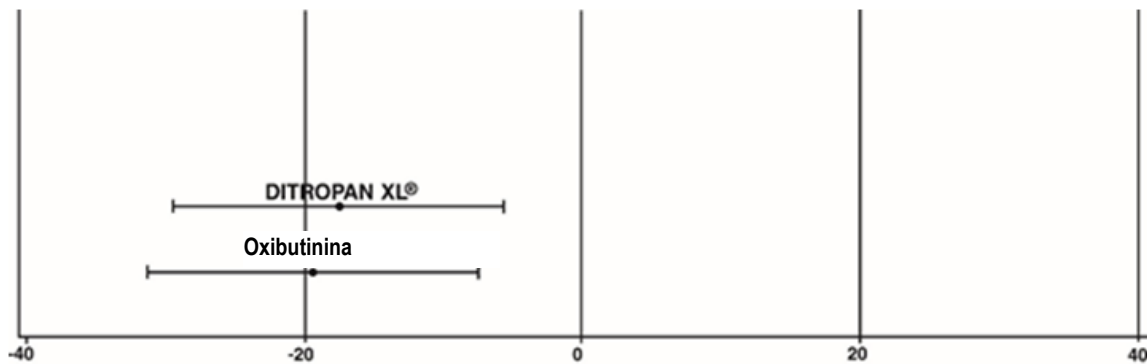
\* La diferencia entre DITROPAN XL® y placebo fue estadísticamente significativa.

**Tabla 5: Número de episodios de incontinencia urinaria de urgencia por semana (Estudio 2)**

Estudio 2	n	DITROPAN XL®	n	oxibutinina
Valores iniciales medios	53	27.6	52	23.0
Cambio medio (DE) desde los valores iniciales <sup>†</sup>	53	-17.6 (11.9)	52	-19.4 (11.9)
Intervalo de confianza del 95 % para la diferencia (DITROPAN XL® - oxibutinina)		(-2.8, 6.5)		

<sup>†</sup> Media ajustada por covariables con observaciones faltantes establecidas en valores iniciales

**Figura 4: Cambio medio ( $\pm$  DE) en los episodios de incontinencia urinaria de urgencia por semana desde el inicio (Estudio 2)**



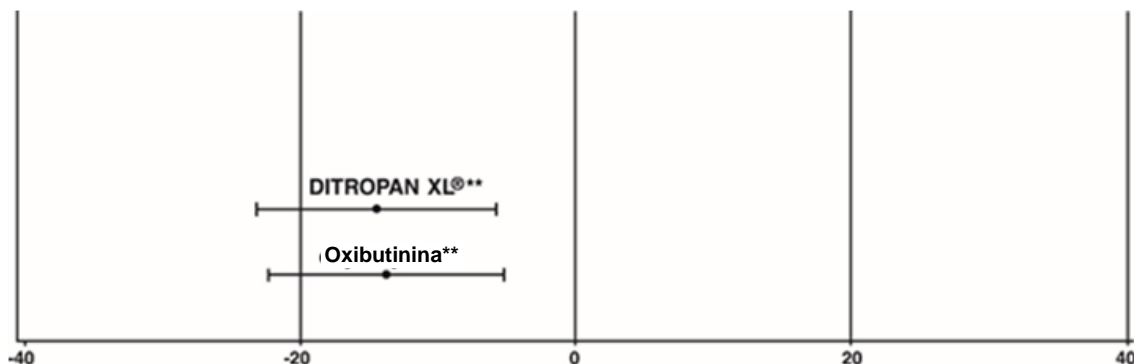
**Tabla 6: Número de episodios de incontinencia urinaria de urgencia por semana (Estudio 3)**

Estudio 3	n	DITROPAN XL®	n	oxibutinina
Valores iniciales medios	111	18.9	115	19.5
Cambio medio (DE) desde los valores iniciales <sup>†</sup>	111	-14.5 (8.7)	115	-13.8 (8.6)
Intervalo de confianza del 95 % para la diferencia (DITROPAN XL® - oxibutinina)		(-3.0, 1.6)**		

\*\* La diferencia entre DITROPAN XL® y oxibutinina cumplió los criterios de eficacia comparable.

<sup>†</sup> Media ajustada por covariables con observaciones faltantes establecidas en valores iniciales

**Figura 5: Cambio medio ( $\pm$  DE) en los episodios de incontinencia urinaria de urgencia por semana desde el inicio (Estudio 3)**



\*\* La diferencia entre DITROPAN XL<sup>®</sup> y oxibutinina cumplió los criterios de eficacia comparable.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de liberación prolongada de DITROPAN XL<sup>®</sup> están disponibles en dos concentraciones de dosis: 5 mg (amarillo pálido) y 10 mg (rosa) y están marcados sobre un lado con “5 XL” o “10 XL” en tinta negra. Los comprimidos de liberación prolongada de DITROPAN XL<sup>®</sup> se suministran en frascos de 100 comprimidos.

5 mg	Frasco de 100 unidades	NDC 50458-805-01
10 mg	Frasco de 100 unidades	NDC 50458-810-01

### Almacenamiento

Almacene a 25 °C (77 °F); oscilaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]. Proteja de la humedad.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

- Se debe informar a los pacientes que la oxibutinina puede producir angioedema que podría causar una obstrucción de las vías respiratorias potencialmente mortal. Se debe advertir a los pacientes que interrumpan rápidamente el tratamiento con oxibutinina y busquen atención médica inmediata si experimentan hinchazón de la lengua, edema de la laringofaringe o dificultad para respirar.
- Se debe informar a los pacientes que agentes anticolinérgicos (antimuscarínicos), tales como DITROPAN XL<sup>®</sup>, pueden producir reacciones adversas clínicamente significativas relacionadas con la actividad anticolinérgica, tales como:
  - Retención urinaria y estreñimiento.
  - Postración por calor debido a la disminución de la sudoración. La postración por calor puede ocurrir cuando se administran medicamentos anticolinérgicos en presencia de una temperatura ambiental elevada.

- Se debe informar a los pacientes que los medicamentos anticolinérgicos como DITROPAN XL<sup>®</sup> pueden producir somnolencia (amodorramiento), mareos o visión borrosa. Se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones al tomar decisiones de participar en actividades potencialmente peligrosas hasta que se hayan determinado los efectos de DITROPAN XL<sup>®</sup>.
- Se debe informar a los pacientes que el alcohol puede aumentar la somnolencia causada por agentes anticolinérgicos como DITROPAN XL<sup>®</sup>.
- Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de DITROPAN XL<sup>®</sup> deben tragarse enteros con ayuda de líquidos. Los pacientes no deben masticar, dividir ni triturar los comprimidos. La medicación está contenida en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco a una velocidad controlada. La cubierta del comprimido es eliminada del cuerpo; los pacientes no se deben preocupar si, ocasionalmente, observan que en sus heces hay algo parecido a un comprimido.
- DITROPAN XL<sup>®</sup> debe tomarse aproximadamente a la misma hora todos los días.

Para obtener más información, llame al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736).

Producto de Francia

Fabricado por:

ALZA Corporation, Vacaville, CA 95688

Un producto con tecnología ALZA OROS<sup>®</sup>

DITROPAN XL<sup>®</sup> y OROS<sup>®</sup> son marcas registradas de ALZA Corporation.

Fabricado para:

Janssen Pharmaceuticals, Inc.

Titusville, NJ 08560

© 1998 Janssen Pharmaceutical Companies

cp-236468v1