Industria Argentina

DARIFIN 7,5 y 15
DARIFENACINA 7,5 y 15 mg

Comprimidos de Liberación Prolongada - Vía oral
Venta bajo receta

Fórmula
DARIFIN 7,5
Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene:
Darifenacina (como bromhidrato) 7,5 mg.
Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Celulosa microcristalina, c.s.

DARIFIN 15
Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene:
Darifenacina (como bromhidrato) 15 mg.
Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Amarillo ocaso laca alumínica, Celulosa microcristalina, c.s.

ACCIÓN TERAPEUTICA
Antiespasmódico vesical. Código ATC: G04BD10.

INDICACIONES
Tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria urgente, síndrome de urgencia y frecuencia.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES
Acción Farmacológica
Darifenacina es un antagonista competitivo del receptor muscarínico. Los receptores muscarínicos juegan un rol importante en las funciones mayores mediadas colinérgicamente, incluyendo contracciones de los músculos lisos de la vejiga y la estimulación de la secreción de la saliva.
Los estudios in vitro utilizando subtipos de receptores muscarínicos recombinantes humanos muestran que la darifenacina tiene una mayor afinidad por el receptor M3 que por otros receptores muscarínicos conocidos (9 y 12 veces más afinidad por M3 comparados a M1 y M5, respectivamente y 59 veces más afinidad por M3 comparado con ambos M2 y M4). Los receptores M3 están involucrados en la contracción de la musculatura lisa de la vejiga humana y el aparato gastrointestinal, en la producción de saliva y en la función esfinteriana del iris. Los efectos adversos del medicamento tales como sequedad bucal, constipación y visión anormal pueden ser mediados a través de los receptores M3 de estos órganos.
En pacientes con contracciones involuntarias del detrusor, fue demostrada la capacidad aumentada de la vejiga por un incremento del volumen umbral por contracciones inestables y disminución de la frecuencia de las contracciones detrusoras inestables después del tratamiento con darifenacina comprimidos de liberación prolongada. Estos hallazgos se relacionan con una acción antimuscarínica en la vejiga.

Farmacocinética
Absorción: Después de la administración oral de darifenacina, las concentraciones pico en plasma son alcanzadas aproximadamente siete horas después de la dosis múltiple y las concentraciones plasmáticas de estado estable son alcanzadas hacia el sexto día de dosis.
Con la comida no hay alteración de la farmacocinética de dosis múltiples de darifenacina comprimidos de liberación prolongada.
Distribución: Darifenacina se liga aproximadamente 98% a las proteínas plasmáticas (primariamente a la alfa-1-glicoproteína ácida). El volumen de distribución de estado estable (Vss) se estima en 163 litros.
Metabolismo: Darifenacina es extensamente metabolizada por el hígado siguiendo la dosis oral. El metabolismo es mediado por las enzimas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4. Las tres principales vías metabólicas son la monohidroxidación en el anillo dihidrobenzofurano, la apertura del anillo dihidrobenzofurano, y la N-dealquilación del nitrógeno pirrolidínico.
Los productos iniciales del pasaje de la hidroxilación y la N-dealquilación son los metabolitos circulantes mayores pero no son propensos a contribuir significativamente con el efecto clínico total de darifenacina.
Variabilidad en el Metabolismo: Un subgrupo de individuos (aproximadamente 7% caucásicos y 2% de afro-americanos) son metabolizadores lentos de las drogas metabolizadas por CYP2D6. Los individuos con actividad CYP2D6 normal son referidos como metabolizadores rápidos. El metabolismo de la darifenacina en metabolizadores CYP2D6 lentos será principalmente mediada vía CYP3A4. Las tasas de darifenacina para la Cmax y la AUC siguiendo a la darifenacina 15 mg una vez al día en estado estable fueron 1.9 y 1.7, respectivamente.
Excreción: Siguiendo a la administración de una dosis oral de una solución de 14C-darifenacina, aproximadamente el 60% de la radioactividad fue recuperada en la orina y el 40% en las heces. Sólo un pequeño porcentaje de la dosis excretada fue darifenacina sin cambios (3%).
El clearance de darifenacina estimado es 40 L/h para metabolizadores rápidos y 32 L/h para metabolizadores lentos. La vida media de eliminación de la darifenacina siguiendo a la dosis crónica es aproximadamente de 13-19 horas.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales
Edad: Ningún ajuste de dosis es recomendado para los pacientes de edad avanzada.
Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de los pacientes indicó una tendencia del clearance de darifenacina a disminuir con la edad (6% por década relativa a la edad promedio de 44 años). Siguiendo la administración de darifenacina 15 mg diarios, los niveles estables alcanzados fueron 12-19% más altos en voluntarios entre 45 y 65 años de edad comparados a voluntarios más jóvenes de edades entre 18 y 44 años (ver PRECAUCIONES, Uso en Geriatría).
Pediátrico: La farmacocinética de darifenacina no ha sido estudiada en la población pediátrica.
Género: No se recomienda dosis de ajuste basada en el género.
La Cmax y la AUC de la darifenacina al alcanzar un nivel estable fueron aproximadamente 57%-79% y 61%-73% más alta en mujeres que en hombres, respectivamente.
Raza: El efecto de la raza en la farmacocinética de darifenacina no ha sido caracterizado.
Insuficiencia renal: No se recomienda dosis de ajuste para pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática: La dosis diaria de darifenacina no deberá exceder los 7,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) (ver PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Ninguna dosis de ajuste se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).
La insuficiencia hepática leve no tiene efecto en la farmacocinética de darifenacina. Sin embargo, la ligadura de proteínas de darifenacina fue afectada por la insuficiencia hepática moderada. Después de ajustar la ligadura plasmática de proteínas, la exposición de darifenacina no ligada fue estimada a ser 4.7 veces más alta en sujetos con insuficiencia hepática moderada que en los sujetos con función hepática normal.
Los sujetos con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) no han sido estudiados, por lo tanto darifenacina no está recomendada para el uso en estos pacientes (ver PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
La dosis inicial recomendada de darifenacina, comprimidos de liberación prolongada es 7,5 mg una vez al día.
La dosis puede ser incrementada a 15 mg una vez al día, luego de haber transcurrido un período de dos semanas después de haber comenzado con la terapia.
Darifenacina comprimidos de liberación prolongada deberán ser tomados una vez al día con líquido. Pueden ser tomados con o sin comida, y deberán ser tragados enteros y no ser masticados, divididos o pulverizados.
Para pacientes con insuficiencia hepática moderada o cuando se coadministra con inhibidores potentes CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina y nefazodona), la dosis diaria de darifenacina no deberá exceder 7,5 mg. No se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

CONTRAINDICACIONES
Darifenacina está contraindicado en pacientes con:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Retención urinaria; Retención gástrica; Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

ADVERTENCIAS
Darifenacina debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción del flujo de salida vesical, riesgo de retención urinaria, constipación severa (definido como 2 o menos movimientos intestinales semanales), trastornos obstructivos del tracto gastrointestinal, como la estenosis pilórica o con riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal.
Darifenacina debe usarse con precaución en pacientes que están siendo tratados por glaucoma de ángulo estrecho.

PRECAUCIONES
Interacciones
Efectos que otros medicamentos ejercen en la darifenacina
- Las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 son los principales catalizadores del metabolismo de darifenacina. Por consiguiente, los inhibidores de estas enzimas pueden afectar a la farmacocinética de la darifenacina.

Inhibidores de la CYP2D6: - No es necesaria ninguna posología especial en presencia de inhibidores de la CYP2D6.
Tras la administración de 30 mg una vez al día (dosis doble de la recomendada) hasta alcanzar el estado estacionario, la exposición a la darifenacina fue un 33% mayor en presencia de 20 mg de paroxetina (un inhibidor potente de la CYP2D6).
Inhibidores de la CYP3A4: - No es necesaria ninguna posología especial en presencia de inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, fluconazol, eritromicina). La dosis diaria de darifenacina no debe sobrepasar los 7,5 mg si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, miconazol, troleandomicina, nefazodona y ritonavir.

Efectos de darifenacina en otros medicamentos
- *Sustratos de la CYP2D6:* Se debe tener cuidado al utilizar darifenacina con medicamentos cuyo metabolismo dependa principalmente de la CYP2D6 y cuyo margen de seguridad sea estrecho, como flecainida, tioridazina o antidepresivos tricíclicos, como imipramina.

Sustratos de la CYP3A4: Darifenacina no ejerce efectos clínicos importantes en la exposición de midazolam, un sustrato de la CYP3A4, ni tampoco afecta a la farmacocinética de los anticonceptivos orales, como el levonorgestrel o el etinilestradiol.

Otros medicamentos
- *Warfarina:* Se debe mantener la monitorización terapéutica habitual del tiempo de protrombina. La coadministración de darifenacina y warfarina no modifica el efecto de warfarina sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina: Se debe realizar monitoreo de los niveles plasmáticos de digoxina al inicio, al final y ante el cambio de dosis de darifenacina. Cuando darifenacina 30 mg al día (doble de la dosis diaria recomendada) se coadministro con digoxina en su estado estacionario aumentó ligeramente la exposición de digoxina.

Antimuscarínicos: La coadministración de darifenacina y otros antimuscarínicos puede incrementar la frecuencia o la intensidad de los efectos farmacológicos antimuscarínicos, tales como la xerostomia, el estreñimiento o la visión borrosa.

Embarazo: - No se han realizado estudios con darifenacina en mujeres embarazadas, solo debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: - Darifenacina se excreta en la leche de la rata. No se sabe si pasa a la leche humana; por consiguiente, debe tenerse cautela a la hora de administrar darifenacina durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos de darifenacina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No obstante, los antimuscarínicos como darifenacina pueden producir mareos o visión borrosa. Los pacientes que sufran estos efectos adversos no deben conducir ni utilizar máquinas.

Datos de toxicidad preclínica
Los datos de los estudios preclínicos convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva no evidenciaron peligros especiales para el ser humano.
Los estudios sobre la carcinogenicidad de darifenacina se realizaron en ratones y ratas. No se observaron indicios de carcinogenia relacionada con el fármaco en un estudio de 24 meses de duración con ratones que recibieron con los alimentos dosis de hasta 100 mg/Kg/día, con las que se alcanzo una AUC 0-24hs unas 32 veces superior a la AUC de la DMRH (la AUC lograda con la dosis máxima recomendada en el ser humano, esto es 15 mg); lo mismo ocurrió en un estudio de 24 meses de duración en ratas que recibieron dosis de hasta 15 mg/Kg/día, con las que se alcanzaron AUC unas 12 veces superiores a la AUC de la DMRH en las ratas hembra, y unas 8 veces superiores a la AUC de la DMRH en las ratas macho.
Darifenacina no fue mutagénica en la prueba de mutación bacteriana (prueba de Ames) ni en la prueba con ovarios de hamster chino; tampoco fue clastogénica en la prueba de linfocitos humanos ni en la prueba citogenética *in vivo* con medula ósea de ratón.
No se observaron indicios de que el fármaco afectase a la fertilidad de las ratas macho ni hembra tratadas con dosis orales de hasta 50 mg/Kg/día. Las exposiciones en este estudio fueron unas 78 veces superiores a la AUC de la DMRH.
La darifenacina no fue teratógena en ratas y conejos en dosis de hasta 50 mg/Kg/día y 30 mg/Kg/día, respectivamente. En la rata, con la dosis de 50 mg/Kg hubo un retraso de la osificación de las vértebras sacras y caudales que no se observo con las dosis de 3 y 10 mg/Kg; en ese estudio, la exposición con la dosis de 50 mg/Kg fue unas 59 veces superior a la AUC de la DMRH. En el conejo, con la dosis de 30 mg/Kg hubo un aumento de las pérdidas post implantación que no se observo con las dosis de 3 y 10 mg/Kg; en ese estudio, la exposición al fármaco libre con la dosis de 30 mg/Kg fue unas 28 veces superior al AUC de la DMRH.

REACCIONES ADVERSAS
Reacciones adversas con darifenacina 7,5 mg y 15 mg comprimidos de liberación prolongada.
Estimación de frecuencias: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones
Poco frecuentes: Infección de las vías urinarias.

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: Insomnio, trastornos del pensamiento.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Cefalea. Poco frecuentes: Mareo, disgeusia, somnolencia.

Trastornos oculares
Frecuentes: Xeroftalmia. Poco frecuentes: Trastornos visuales.

Trastornos vasculares
Poco frecuentes: Hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Sequedad nasal. Poco frecuentes: Disnea, tos, rinitis.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca. Frecuentes: Dolor abdominal, nausea, dispepsia. Poco frecuentes: Flatulencia, diarrea, ulceración de la boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Rash, piel seca, prurito, sudoración. No conocida: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Retención urinaria, trastornos de las vías urinarias, dolor de vejiga.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: Disfunción eréctil, vaginitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes: Edema periférico, astenia, edema facial, edema.

Hallazgos
Poco frecuentes: Aumento de GPT, aumento de GOT.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Poco frecuentes: Lesiones accidentales.

Metabólicos y nutricionales
Poco frecuentes: Aumento de GPT, aumento de GOT; edema.

Experiencia post-comercialización
Se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de darifenacina durante la experiencia post-comercialización en todo el mundo: reacciones de hipersensibilidad generalizada incluyendo angioedema, estado de ánimo depresivo/alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones.
Al tratarse de casos espontáneos notificados durante la experiencia post-comercialización en todo el mundo, la frecuencia de estas reacciones adversas no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

SOBREDOSIS
Las sobredosis de darifenacina pueden tener intensos efectos antimuscarínicos y deben tratarse en consecuencia. El tratamiento se debe dirigir a neutralizar los síntomas antimuscarínicos bajo una cuidadosa supervisión médica. El uso de agentes tales como fisostigmina contribuye a neutralizar tales síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-2747/6666.
Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.
Conservar en su envase original.

PRESENTACIÓN
Envase con 30 comprimidos recubiertos.
Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.746
Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.
Fecha de última revisión: 04/2018

3061810-1

FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar

FINADIET®