

Darisec®

Darifenacina 7,5 mg Darifenacina 15 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina



Fórmula:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Darisec® 7,5 mg contiene: Darifenacina (como bromhidrato) 7,5 mg. Excipientes: fosfato dibásico de calcio anhídrico, hidroxipropilmelcelulosa K 100, estearato de magnesio. Cubierta: hidroxipropilmelcelulosa, polietenglicol 6000, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Darisec® 15 mg contiene: Darifenacina (como bromhidrato) 15 mg. Excipientes: fosfato dibásico de calcio anhídrico, hidroxipropilmelcelulosa K 100, estearato de magnesio. Cubierta: hidroxipropilmelcelulosa, polietenglicol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Descripción:

Darisec® en un comprimido de liberación prolongada que contiene 7,5 mg o 15 mg de Darifenacina como su sal bromhidrato. La mitad activa, Darifenacina, es un potente antagonista del receptor muscarínico.

Acción terapéutica:

Darisec® es un antagonista muscarínico, por lo tanto disminuye la presión intravesical, incrementa la capacidad de la vejiga y reduciendo la frecuencia de sus contracciones logrando incremento de la capacidad vesical.

Código ATC: G04B10

Indicaciones y uso:

Los comprimidos de liberación prolongada de Darisec® (Darifenacina) están indicados para el tratamiento de la vejiga hiperreactiva con síntomas de incontinencia urinaria urgente, síndrome de urgencia y frecuencia.

Mecanismo de acción:

La 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 Darisec® comprimidos de liberación prolongada. Estos hallazgos se relacionan con una acción antimuscarínica en la vejiga.

Farmacocinética

Absorción: Después de la administración oral de Darisec®, las concentraciones pico en plasma de Darifenacina 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 Darisec®, comprimidos de liberación prolongada.

Distribución: La Darifenacina se liga aproximadamente 98% a las proteínas plasmáticas (principalmente a la alfa-1-glicoproteína ócida). El volumen de distribución de estado estable (V_s) se estima en 163 L.

Metabolismo: La 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 monohidroxilación en el anillo dihidrobenzofuran, la apertura del anillo dihidrobenzofuran, 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 la 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 C_{max} 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 parametabolizadores 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 mayores. Un análisis farmacocinético de la población de los datos de los pacientes indicó

una tendencia al clearance de Darifenacina a disminuir con la edad (6% por década relativa a la edad promedio de 44 años). Siguiendo la administración de Darisec® 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 Darisec® no ha sido estudiada en la población pediátrica.

Género: No se recomienda dosis de ajuste basada en el género.

La C_{max} 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 Darisec® no ha sido caracterizado.

Insuficiencia renal: No se recomienda dosis de ajuste para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: La dosis diaria de Darisec® no deberá exceder los 7,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) (ver Precauciones y Posología 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 la Darifenacina fue afectada por la insuficiencia hepática moderada. Después de ajustar la ligadura plasmática de proteínas, la exposición de la 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 Darisec® no está recomendada para el uso en estos pacientes (ver Precauciones y Posología y administración).

Posología y administración:

La dosis inicial recomendada de Darisec® (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, tan pronto como dos semanas después de haberse comenzado la terapia.

Darisec®, 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 Darisec® no deberá exceder 7,5 mg. Darisec® no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Contraindicaciones:

Los comprimidos de liberación prolongada de Darisec® (Darifenacina) están contraindicados en pacientes con retención urinaria, retención gástrica o glaucoma no controlado de ángulo estrecho y en pacientes que están en riesgo de padecer estas condiciones. Darisec® está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o sus ingredientes.

Precauciones:

General

Riesgo de Retención Urinaria: Darisec® comprimidos de liberación prolongada deberán ser administrados con precaución en pacientes con obstrucción del flujo proveniente de la vejiga por el riesgo de retención urinaria.

Disminución de la motilidad gastrointestinal: Los comprimidos de liberación prolongada de Darisec® (Darifenacina) deberán ser administrados con precaución en pacientes con desórdenes gastrointestinales obstructivos debido al riesgo de retención gástrica. Darisec®, como cualquier otra droga anticolinérgica, puede disminuir la motilidad gastrointestinal y deberá ser utilizada con precaución en pacientes con condiciones tales como constipación severa, colitis ulcerativa y miastenia gravis.

Glaucoma Controlado de Ángulo Estrecho: Darisec® deberá ser usada con precaución en pacientes que están siendo tratados por glaucoma de ángulo estrecho y solamente donde los potenciales beneficios superasen los riesgos.

Pacientes con Insuficiencia Hepática: No hay dosis de ajuste para los pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis diaria de Darisec® no deberá exceder 7,5 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada. Darisec® no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa y por lo tanto no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

La Darifenacina puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central como cefalea, confusión, alucinaciones y somnolencia, por lo que los pacientes deben abstenerse de conducir vehículos y/o utilizar maquinaria pesada, hasta conocer si la Darifenacina produce estos efectos adversos. En caso de ocurrir el tratamiento debe suspenderse.

Reacciones adversas:

La incidencia de serios eventos adversos para 7,5 mg y 15 mg fueron similares. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron sequedad bucal y constipación. La mayoría de los efectos adversos en sujetos tratados con Darisec® fueron leves o moderados en severidad y la mayoría ocurrieron durante las primeras dos semanas de tratamiento.

Otros efectos adversos reportados, incluyen visión anormal, heridas accidentales, dolor de espalda, sequedad de piel, síndrome gripeal, dolor, hipertensión, vértigos, edema periférico, ganancia de peso, artralgia, bronquitis, faringitis, rinitis, sinusitis, rash, prurito, desorden del tracto urinario y vaginitis.

La Darifenacina puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central como cefalea, confusión, alucinaciones y somnolencia.

Interacciones medicamentosas:

Efectos de Otras Drogas sobre la Darifenacina

El metabolismo de la Darifenacina está primariamente mediada por las enzimas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4. Por lo tanto, los inductores de CYP3A4 o los inhibidores de cualquiera de estas enzimas pueden alterar la farmacocinética de la Darifenacina.

La dosis diaria de *Darisec®* no deberá exceder los 7,5 mg cuando se coadministre con inhibidores potentes CYP3A4 (por Ej.: ketaconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina y nefazodona).

Efectos de Darifenacina sobre otras drogas

Deben tomarse precauciones cuando *Darisec®* sea utilizado concomitantemente con medicaciones que son metabolizadas predominantemente por CYP2D6, las cuales tienen una ventana terapéutica estrecha, tales como flecainide, tiotriptano y antidepresivos tricíclicos.

El uso concomitante de *Darisec®* con otros agentes anticolinérgicos puede aumentar la frecuencia y/o la severidad de la sequedad bucal, la constipación, la visión borrosa y otros efectos farmacológicos anticolinérgicos.

Los agentes anticolinérgicos pueden potencialmente alterar la absorción de algunas drogas administradas concomitantemente debido a efectos de movilidad gastrointestinal.

La Darifenacina (10 mg tres veces por día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la combinación de anticonceptivos orales que contienen levonorlestrel y etinilestradiol.

Interacciones de la droga en Test de Laboratorio

Las interacciones entre la Darifenacina y los tests de laboratorio no han sido estudiadas.

Otras drogas: La Darifenacina no tiene efecto significativo sobre el tiempo de protrombina cuando una dosis simple de warfarina 30 mg fue coadministrada con Darifenacina (30 mg/diarios) en estado estable. El tiempo de protrombina terapéutica standard para la warfarina deberá ser continuado.

El monitoreo de droga terapéutica rutinario para digoxina deberá ser continuado. La Darifenacina (30 mg diarios) coadministrada con digoxina (0.25 mg) en estado estable resultó en un aumento de 16% en la exposición de digoxina.

Sobredosis:

La sobredosis con agentes antimuscarínicos, incluyendo *Darisec®* (Darifenacina), comprimidos de liberación prolongada, puede resultar en efectos antimuscarínicos severos. El tratamiento deberá ser sintomático y de soporte. En caso de sobredosis, se recomienda el monitoreo con ECG. *Darisec®* ha sido administrado en ensayos clínicos a dosis de hasta 75 mg (cinco veces la dosis máxima terapéutica) y signos de sobredosis fueron limitados a la visión anormal.

Ante la eventualidad de una posible sobredosisificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital de Dr. A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.
- Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Información para pacientes:

Los pacientes deberán ser informados que los agentes anticolinérgicos, tales como *Darisec®*, pueden producir efectos adversos clínicamente significativos relacionados a la actividad farmacológica anticolinérgica, incluyendo constipación, retención urinaria y visión borrosa. La postración por calor (debido a una disminución del sudor) puede ocurrir cuando los anticolinérgicos, tales como *Darisec®* son utilizados en un entorno caluroso. Debido a que los anticolinérgicos tales como *Darisec®* pueden producir vértigo o visión borrosa, los pacientes deberán ser advertidos de ejercer con precaución en decisiones de involucrarse en actividades potencialmente peligrosas hasta que los efectos de la droga hayan sido determinados.

Los comprimidos de liberación prolongada de *Darisec®* deberán ser ingeridos una vez al día con líquido. Pueden ser ingeridos con o sin alimentos, y deberán ser tragados enteros y sin masticar, dividirse o pulverizarse.

Carcinogénesis/Mutagénesis: La Darifenacina no es mutagénica en ensayos de mutación bacterial (test de Ames) y en el ensayo de ovario de hamster chino, y es no clastogénico en el ensayo de linfocitos humanos, y en el ensayo citogenético de médula ósea in vivo de ratón.

No hay evidencia de efectos sobre la fertilidad en ratas machos o hembras tratados a dosis orales de hasta 50 mg/kg/día.

Embarazo de Categoría C: La Darifenacina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 50 y 30 mg/kg/día, respectivamente.

No hay estudios de Darifenacina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, *Darisec®* deberá ser usada en el embarazo sólo si el beneficio para la madre prima por sobre el riesgo para el feto.

Madres que amamantan: Darifenacina es excretada en la leche en ratas. No se conoce si la Darifenacina es excretada en la leche humana y por lo tanto debe ejercitarse la precaución antes de administrar *Darisec®* en mujeres que amamantan.

Uso Pediátrico: La seguridad y la efectividad de *Darisec®* en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico: No se recomendó ninguna dosis de ajuste para pacientes añosos.

Presentaciones:

Darisec® 7,5 mg: envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Darisec® 15 mg: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Conservación:

Mantener en su envase original. Temperatura ambiente hasta 30 °C.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.839

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Última revisión: Marzo 2013

