



ENABLEX

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimidos Revestidos

7,5mg

15mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Enablex®

Nome genérico: bromidrato de darifenacina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de liberação prolongada com 7,5mg ou 15mg. Caixas com 14 ou 28 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 7,5mg contém: 8,929mg de bromidrato de darifenacina (correspondente a 7,5mg de darifenacina base).

Excipientes: fosfato de cálcio hidrogenado anidro, hipromelose, estearato de magnésio, Opadry® branco (hipromelose, macrogol, talco e dióxido de titânio).

Cada comprimido de 15mg contém: 17,857mg de bromidrato de darifenacina (correspondente a 15mg de darifenacina base).

Excipientes: fosfato de cálcio hidrogenado anidro, hipromelose, estearato de magnésio, Opadry® branco (hipromelose, macrogol, talco e dióxido de titânio), Opadry® amarelo (hipromelose, macrogol, talco e óxido férreo amarelo) e Opadry® vermelho (hipromelose, macrogol, talco e óxido férreo vermelho).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Enablex® é indicado para o tratamento da hiperatividade vesical (bexiga hiperativa ou instável). Os sintomas de bexiga hiperativa incluem urgência, urge-incontinência urinária e aumento da frequência de micção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento da darifenacina demonstrou eficácia reproduzível em casos de bexiga hiperativa, para as doses de 7,5mg e 15mg. A darifenacina demonstrou uma resposta proporcional à dose, clara e significante, na avaliação de eficácia primária, ou seja, nos episódios de incontinência por semana. Adicionalmente, a darifenacina comprovou eficácia na urgência e frequência de micção. Em um estudo, a darifenacina reduziu o despertar noturno devido à hiperatividade da bexiga, em comparação ao placebo. A dose fixa de 15mg foi numericamente superior à tolterodina 2mg, duas vezes ao dia.

Como a dose de 7,5mg apresentou ação rápida e significante, em duas semanas, um estudo foi conduzido para avaliar um regime de dose mais alta nos indivíduos que necessitavam maior eficácia (A 1371047). Este estudo mostrou melhora adicional na eficácia devido a este aumento opcional de dose para 15mg.

Os dados também mostraram que a eficácia alcançada nos estudos pivotais foi mantida por até 1 ano. A relevância da eficácia demonstrada pela darifenacina nas avaliações clínicas primárias e secundárias é embasada por melhorias relatadas pelos pacientes, pela satisfação com o tratamento, pela preferência pelo tratamento e disposição para um novo tratamento, e pela melhora nos parâmetros de qualidade de vida, medidos por vários critérios estabelecidos e validados para incontinência urinária.

Referências Bibliográficas:

1. Darifenacin hydrobromide. Nonclinical overview. Pfizer. 12 May 03. Module 2, volume 1, section 2.4. [25]
2. Darifenacin hydrobromide. Pharmacology written summary. Pfizer. 15 Nov 02. Module 2, Volume 2, Section 2.6.2.[26]
3. The radioligand binding affinity of danifenacin. (UK-88,525) for the human cloned muscarinic receptor subtypes M1, M2, M3, M4 and M5 using [³H]-NMS. Study Code No. UK88525-DI/004/96. Pfizer. Global Research & Development. 28 Jan 02. Module 4, Volume 1, section 4.2.1.1 [27]
4. Darifenacin hydrobromide. Summary of clinical efficacy. Pfizer. 12 May 03. Module 2, Volume 5, section 2.7.3 [1]
5. A multicentre double-blind placebo controlled parallel group study of the novel M3

- Muscarinic antagonist Darifenacin (UK-88,525) ON cystometric parameters and urinary symptoms in patients with urge incontinence and detrusor instability. Protocol 137-302. Pfizer. 14 Feb 01. Module 5, Volume 68, section 5.3.5.1[28]
6. A multicentre double-blind placebo controlled parallel group multiple dose study of the novel M3 muscarinic receptor antagonist darifenacin on cystometric parameters and urinary symptoms in patients with urge incontinence and detrusor instability. Study Report 137-304. Pfizer. 13 Jul 00. Module 5, Volume 69, Section 5.3.5.1 [29]
- 7.A Phase 2^a, multicenter, open, pilot study to investigate the efficacy, safety and clinical usefulness of controlled release (CR) darifenacin(7,5mg, 15mg and 30mg)in patients with detrusor instability or detrusor hyperreflexia. Protocol JP-95-601. Pfizer. 17 Oct 02. Module 5, Volume 102, Section 5.3.5.2 [30]
8. darifenacin hydrobromide. Clinical overview. Pfizer. 12 May 03. Module 2, Volume 1, Section 2.5 [2]
9. darifenacin hydrobromide. Summary of clinical safety. Pfizer. 12 May 03. Module 2, Volume 6, Section 2.7.4 [22]
10. Summary of clinical pharmacology studies. Pfizer. 12 May 03. Module 2, Volume 3, section 2.7.2 [5]
- 11.Summary of clinical pharmacology studies.Appendix F: Metaanalysis of heart rate data. Pfizer. 15 Nov 02. Module 2, Volume 4, Section 2.7.2 [31]
- 12.A single-blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of UK-88,525 solution at three dose levels in healthy volunteers. Pfizer Protocol 137-202. Interphase Clinical Research Unit. St. Mary's hospital. Isle of wight, UK and Royal Surrey County Hospital. Surrey, UK.25 March 02. Module 5, Volume 22, section 5.3.3.1 [32]
13. A randomized, double-blind, double dummy, four-way cross-over study to compare single doses of darifenacin (UK-88,525) (10mg and 20mg), placebo and hyoscine (0,6mg) in the prophylaxis of motion sickness. Protocol 137-217. Pfizer. 01 Oct 01. Module 5, Volume 52, Section 5.3.4.1 [33]
14. A randomized, double-blind, double dummy, four-way cross-over study to compare single doses of darifenacin (UK-88,525) (10mg and 20mg), placebo and hydrobromide (0,6mg) in the prophylaxis of motion sickness. Protocol 137-217. Pfizer 01 Oct 01. Module 5, Volume 52, Section 5.3.4.1.[34]
- 15.A double-blind placebo controlled study of the effects of up to 2 weeks dosing with novel M3 muscarinic receptor antagonist darifenacin and oxybutynin on cognitive function, urodynamics and symptoms in elderly subjects with urge incontinence. Protocol 137-101. Pfizer. 14 Jun 01. Module 5, Volume 60, section 5.3.4.2 [35]
16. A double-blind, placebo, controlled trial of darifenacin as a cognitive enhancer in the elderly. Protocol 137-102. Pfizer. 18-Jan-02. Module 5, Volume 62, Section 5.3.4.2.[36]
17. An exploratory cross-over study of the quantitative effects of darifenacin on CNS glucose metabolism during cognitive testing. Protocol 137-103. Pfizer. 27 Mar 02. Module 5, Volume 63, Section 5.3.4.2 [37]
- 18.A randomized, double-blind, placebo controlled, single dose, crossover study to compare the effects of darifenacin and oxybutynin with placebo on cognitive function in healthy elderly subjects. Protocol A1371018. Pfizer. 27 Mar 02. Module 5, Volume 67, Section 5.3.4.2.[38]
19. A double-blind, three-way cross-over study to determine the total and segmental colonic transit and pharmacokinetics of 7.5mg and 15mg controlled-release darifenacin versus placebo in subjects with irritable bowel syndrome. Protocol 137-676. Pfizer. 03-Jan-02. Module 5, Volume 65, section 5.3.4.2 [39]
- 20.A population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of darifenacin phase ½ data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 21 Aug 02. Module 5, Volume 48, Section 5.3.3.5 [40] (dados em arquivo)
21. Expert Statement – Update to the basic Prescribing Information (sections 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3, 6.1 and 6.4). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Apr 06. [67] (dados em arquivo)
22. A phase 3 multicentre, double-blind, randomized, placebo controlled, dose response study of darifenacin patients with overactive bladder (Urge urinary incontinence). Protocol A1371002. Pfizer. UK. 18 Feb 02. Module 5, Volume 83, Section 5.3.5.1. [41]
- 23.A phase 3b multicentre, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel group study of darifenacin in subjects with overactive bladder (Urge urinary incontinence). Protocol A1371002. Pfizer. 05 Nov 02. Module 5, Volume 95, Section 5.3.5.1 [42]
- 24.An open, multicentre, twelve month, tailore dose study of darifenacin in the treatment of detrusor instability or hyperreflexia and urge incontinence. Protocol 137-311. Pfizer, UK. 03 Sep 01. Module 5, Volume 100, Section 5.3.5.2 [43]
- 25.A double blind, parallel group, placebo and active controlled, multiple-dose study to evaluate the effects of darifenacin on cardiac safety profile in poor and extensive CYP2D6 substrate metabolisers. Study No DAR328A 2302. Novartis. 26 may 04. [66] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: antiespasmódico urinário. ATC código G04B D10.

A darifenacina é um potente antagonista seletivo muscarínico M3, que apresenta seletividade 9 a 59 vezes maior pelo receptor M3 em relação aos receptores M1, M2, M4 e M5 humanos. O receptor M3 é o principal subtipo que controla a contração do músculo detrusor da bexiga urinária.

Estudos cistométricos realizados com darifenacina em pacientes com contrações involuntárias da bexiga mostraram, após o tratamento com darifenacina, capacidade da bexiga aumentada, como demonstrado por um aumento do limiar volumétrico para contrações instáveis e frequência diminuída de contrações instáveis do detrusor. Estes dados são consistentes com as observações clínicas de que a darifenacina aumenta a capacidade da bexiga e diminui a urgência e a frequência da incontinência e da micção. De acordo com o perfil de seletividade, a incidência de reações adversas relacionadas ao sistema nervoso central, em todas as doses, foi similar a do placebo. A incidência de reações adversas cardiovasculares, como taquicardia, foi menor do que 1% em todas as doses e não aumentou com a dose. Como é esperado desta classe de drogas, foram observados trânsito do cólon prolongado e fluxo salivar diminuído, de forma dependente das dose.

A tabela a seguir mostra os resultados de eficácia primária e secundária, após 12 semanas, para darifenacina 7,5mg e 15mg em dose fixa de uma vez ao dia.

Tabela 1 – Análise dos resultados coletados dos três estudos clínicos Fase III com doses fixas de 7,5mg e 15mg de Enablex®

	N	Média basal	Alteração em relação à média basal	Diferença da média em relação ao placebo	IC 95%	Valor p
Nº de episódios de incontinência por semana						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	271	16,6	- 7,0	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg	335	16,0	- 8,8	-2,0*	(- 3,6, - 0,7)	0,004
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	384	16,6	- 7,5	--	--	--
Darifenacina 15 mg	330	16,9	- 10,6	-3,2*	(- 4,5, -2,0)	< 0,001
Nº de episódios de urgência por dia						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	271	8,2	- 1,0	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg	335	8,0	- 2,0	-0,8*	(- 1,3, - 0,4)	< 0,001
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	384	8,4	- 1,2	--	--	--
Darifenacina 15 mg	330	8,4	- 2,3	-0,9*	(- 1,3, - 0,5)	< 0,001
Nº de micções por dia						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	271	10,1	- 0,9	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg	335	10,2	- 1,6	0,8*	(- 1,1, -0,4)	< 0,001
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	385	10,2	- 1,0	--	--	--
Darifenacina 15 mg	330	10,6	- 1,9	0,8*	(- 1,1, -0,4)	< 0,001
Volume de urina eliminado (mL)						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	255	162	8	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg	322	161	15	10*	(3,17)	0,007
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	366	157	6	--	--	--
Darifenacina 15 mg	320	155	27	20*	(14,27)	< 0,001
Nº de episódios de incontinência por semana resultando em troca de roupas ou uso de fralda						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	270	7,4	- 2,0	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg	333	8,1	- 4,0	-1,8*	(- 2,8, -0,9)	< 0,001
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	378	7,2	- 2,7	--	--	--
Darifenacina 15 mg	324	8,0	- 4,8	-2,0*	(- 3,0, - 1,1)	< 0,001

*a diferença entre a darifenacina e o placebo foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$, teste de Wilcoxon estratificado)

Pode-se esperar um efeito do tratamento dentro de duas semanas. Em duas semanas, tanto 7,5mg quanto 15mg de darifenacina produziram melhorias estatisticamente significativas no número de episódios de incontinência por semana, comparado ao placebo, que foram mantidas durante o período de tratamento.

Em um estudo clínico de 12 meses de duração, a melhora no número de episódios de incontinência por semana, em relação ao basal, manteve-se. A melhora, em relação ao basal, nos parâmetros secundários de eficácia, número de micções por dia, episódios de urgência por dia e volume médio de urina eliminada, também foi mantida.

Numa avaliação de qualidade de vida, a darifenacina (7,5 e 15mg) foi associada com melhorias estatística e clinicamente significativas, comparada ao placebo, no impacto de incontinência, nas limitações funcionais e sociais, e no domínio das medidas de gravidade, conforme definido pelo *King's Health Questionnaire* (KHQ). A darifenacina 15mg também foi associada com melhora no domínio das emoções KHQ.

Eletrofisiologia

O efeito no intervalo QT/QTc de um tratamento de seis dias com 15mg e 75mg de Enablex® foi avaliado em estudo dose-múltipla, duplo-cego, randomizado, placebo e ativo-controlado (moxifloxacino 400mg) com braços paralelos com 179 adultos sadios (44% homens, 56% mulheres) com idade de 18 a 65 anos. Desses voluntários, 18% eram metabolizadores fracos e 82% metabolizadores fortes. O intervalo QT foi medido durante um período de 24 horas, antes da dose e no estado de equilíbrio.

A dose de 75mg de Enablex® foi escolhida porque resulta numa exposição similar àquela observada nos metabolizadores fracos de CYP2D6 quando a maior dose recomendada de darifenacina é administrada (15mg) na presença de um potente inibidor CYP3A4. Nas doses estudadas, o Enablex® não provocou, em nenhum momento durante o estado de equilíbrio, o prolongamento do intervalo QT/QTc, enquanto o tratamento com moxifloxacino resultou em um aumento médio do QTcF inicial de cerca de 7,0 msec quando comparado ao placebo. Nesse estudo, as doses de darifenacina 15mg e 75mg demonstraram uma alteração nos batimentos cardíacos de 3,1 e 1,3 bpm, respectivamente, quando comparadas com o placebo. Entretanto, nos estudos clínicos de Fase II/III, a alteração da mediana do batimento cardíaco após o tratamento com Enablex® não foi diferente da do placebo.

Farmacocinética

Absorção

A biodisponibilidade média oral da darifenacina no estado de equilíbrio é estimada em 15% e 19% para os comprimidos de 7,5 e 15mg, respectivamente. A darifenacina é rápida e completamente absorvida após administração oral (>98%), embora a disponibilidade oral seja limitada pelo metabolismo de primeira passagem (ver “metabolismo”). Os níveis plasmáticos máximos são alcançados 7 horas após a administração dos comprimidos de liberação prolongada e os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados no sexto dia de administração. No estado de equilíbrio, as flutuações pico-vale das concentrações de darifenacina são pequenas (picos durante a flutuação: 0,87 para 7,5mg e 0,76 para 15mg) mantendo, portanto, níveis plasmáticos terapêuticos durante o intervalo de dose. Alimentos não afetam a farmacocinética da darifenacina durante a administração de doses múltiplas dos comprimidos de liberação prolongada.

Distribuição

A darifenacina é uma base lipofílica e 98% dela se liga a pronteínas plasmáticas (primariamente à alfa-1 glicoproteína-ácida). O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) é estimado em 163 litros.

Metabolismo

A darifenacina é intensamente metabolizada pelo fígado após administração oral. O metabolismo é mediado pelas enzimas do citocromo P450: CYP2D6 e CYP3A4. As três principais vias metabólicas são as seguintes:

- monoidroxilação do anel diibenzo furano
- abertura do anel diibenzo furano
- N-desalquilação de nitrogênio da pirrolidina

Os produtos iniciais das vias de hidroxilação e N-desalquilação são os principais metabólitos circulantes, mas nenhum contribui significativamente para o efeito clínico da darifenacina.

Variabilidade no metabolismo: algumas pessoas têm deficiência na atividade da enzima CYP2D6 (aproximadamente 7% da população caucasiana). Assim, o metabolismo da darifenacina nestes metabolizadores fracos será mediado principalmente pela via CYP3A4. Indivíduos com atividade normal da CYP2D6 são denominados metabolizadores fortes. As taxas da darifenacina (metabolizadores fracos: metabolizadores fortes) para Cmáx e AUC após 15mg de darifenacina uma vez ao dia no estado de

equilíbrio foram 1,9 e 1,7, respectivamente. A análise de farmacocinética populacional dos dados da Fase 3 indicou que, na média, a exposição no estado de equilíbrio é 66% maior em metabolizadores fracos do que em metabolizadores fortes. Entretanto, há uma sobreposição considerável entre as faixas de exposição observadas nestas duas populações (ver “*Posologia*”) e a experiência clínica confirma que não há necessidade de uma dose especial para metabolizadores fracos.

Excreção

Após administração de uma dose oral de solução de darifenacina ¹⁴C a voluntários saudáveis, aproximadamente 60% da radioatividade foi recuperada na urina e 40% nas fezes. Apenas uma pequena porcentagem da dose foi excretada como darifenacina inalterada (3%). A depuração da darifenacina estimada é de 40 litros/hora para metabolizadores fortes e de 32 litros/hora para metabolizadores fracos. A meia-vida de eliminação da darifenacina seguida de administração crônica é aproximadamente 13-19 horas.

Raça

O efeito da raça sobre a farmacocinética do Enablex® não foi completamente caracterizado.

Gênero

Nenhuma dosagem especial é necessária com base no gênero. Uma análise de farmacocinética dos dados da população de pacientes indicou que a exposição à darifenacina foi 23% menor em homens que em mulheres. Nos estudos clínicos, os perfis de segurança e eficácia não foram afetados pelo gênero.

Pacientes geriátricos

Não há necessidade de doses especiais para idosos. Uma análise de farmacocinética dos dados da população de pacientes indicou uma tendência de diminuição da depuração com a idade (19% por década baseada na análise farmacocinética populacional dos dados de Fase III de pacientes de 60-89 anos de idade). Os perfis de segurança e eficácia não foram afetados pela idade.

Pacientes pediátrico

A farmacocinética da darifenacina não foi estabelecida na população pediátrica.

Insuficiência renal

Não há necessidade de doses especiais para pacientes com insuficiência renal. Um pequeno estudo (n=24) de indivíduos com diferentes graus de insuficiência renal (depuração de creatinina entre 10 e 136mL/min), recebendo 15mg de darifenacina uma vez ao dia, até o estado de equilíbrio, não demonstrou relação entre a função renal e a depuração de darifenacina.

Insuficiência hepática

A farmacocinética da darifenacina foi investigada em indivíduos com insuficiência hepática leve (*Child Pugh A*) ou moderada (*Child Pugh B*), recebendo 15mg de darifenacina uma vez ao dia até o estado de equilíbrio. A insuficiência hepática leve não teve efeito na farmacocinética da darifenacina. Entretanto, a ligação da darifenacina às proteínas foi afetada pela insuficiência hepática moderada. Após o ajuste para ligação das proteínas plasmáticas, a exposição à darifenacina não-ligada foi estimada como sendo quatro a sete vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática do que em indivíduos com função hepática normal.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelam risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

Estudos de carcinogenicidade com darifenacina foram conduzidos em camundongos e ratos. Não houve evidência de carcinogenicidade relacionada à droga em um estudo de 24 meses em camundongos, com doses de até 100mg/kg/dia ou aproximadamente, 32 vezes a AUC_{0-24h} livre estimada em humanos alcançada com 15mg, que é a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) (AUC na DMRH). O mesmo ocorreu em um estudo de 24 meses em ratos, com doses de até 15mg/kg/dia, aproximadamente 12 vezes a AUC em fêmeas e aproximadamente 8 vezes a AUC na DMRH em ratos machos.

A darifenacina não foi mutagênica em ensaios de mutação bacteriana (teste de Ames) e ensaio de ovário de hamster Chinês e, não foi clastogênica em ensaio de linfócito humano e ensaio citogenético de medula óssea de camundongo *in vivo*.

Não foram encontradas evidências de efeitos na fertilidade de ratos (machos ou fêmeas) tratados com doses orais de até 50mg/kg/dia. As exposições neste estudo correspondem a aproximadamente 78 vezes a AUC na DMRH. A darifenacina não foi teratogênica em ratos e coelhos com doses de até 50 e 30mg/kg/dia, respectivamente. Na dose de 50mg/kg em ratos houve um atraso na ossificação da vértebra sacral e caudal, que não foi observada com doses mais baixas de 3 a 10 mg/kg. A exposição neste estudo, na dose de 50mg/kg, corresponde a aproximadamente 59 vezes a AUC na DMRH. Na dose de 30mg/kg em coelhos, a darifenacina aumentou a perda pós-implantação, mas não em doses mais baixas testadas (3 a 10mg/kg). Neste estudo, a exposição à droga não ligada em níveis de 30mg/kg corresponde a aproximadamente 28 vezes a AUC na DMRH.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Enablex® é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade à darifenacina ou a qualquer um dos excipientes do produto;
- retenção urinária
- retenção gástrica
- glaucoma de ângulo estreito não-controlado

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Enablex® deve ser administrado com precaução a pacientes com:

- obstrução clinicamente significativa do fluxo urinário vesical
- risco de retenção urinária
- Constipação grave (definida como dois episódios de evacuação por semana ou menos)
- alterações obstrutivas do trato gastrintestinal, como estenose pilórica (ver “*contra-indicações*”)
- risco de diminuição da motilidade gastrintestinal

Enablex® deve ser utilizado com precaução em pacientes sendo tratados de glaucoma de ângulo estreito (ver “*contra-indicações*”).

Como com outros antimuscarínicos, os pacientes devem ser instruídos a descontinuar Enablex® e procurar imediatamente atendimento médico caso sintam edema da língua ou orofaringe, ou dificuldade para respirar (ver “*Reações Adversas*”).

Gravidez e lactação

Gravidez

Não há estudos de darifenacina em mulheres grávidas. Enablex® somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios para a mãe superarem o risco potencial para o feto (ver “dados de segurança pré-clínicos”).

Não foram realizados estudos em animais, nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A darifenacina é excretada no leite de ratas. Não se sabe se a darifenacina é excretada no leite humano e, portanto, deve-se ter cautela antes de administrar Enablex® a lactantes.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas: não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e /ou operar máquinas. Entretanto, Enablex® pode causar tontura ou visão borrosa. Os pacientes não devem dirigir veículos, utilizar máquinas ou realizar outras tarefas que requerem atenção, caso verifiquem estas reações adversas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre a darifenacina

O metabolismo da darifenacina é mediado primariamente pelas enzimas do citocromo P450: CYP2D6 e CYP3A4. Portanto, inibidores destas enzimas podem alterar a farmacocinética da darifenacina (ver “*farmacocinética*”).

Inibidores da CYP2D6: não é necessário ajuste de dose na presença de inibidores da CYP2D6. No estado de equilíbrio, a exposição à darifenacina na dose de 30mg uma vez ao dia (duas vezes maior que a dose diária recomendada) foi 33% maior na presença do potente inibidor CYP2D6, paroxetina 20mg.

Inibidores da CYP3A4: não é necessário ajuste de doses na presença de inibidores moderados da CYP3A4 (ex.: fluconazol, eritromicina). A dose diária de darifenacina não deve exceder 7,5mg quando administrado com inibidores potentes da CYP3A4 (ex.: cetoconazol, itraconazol, miconazol, troleandomicina, nefazodona ou ritonavir).

CYP450 inibidor misto: A Cmáx e a AUC da darifenacina após dose de 30mg uma vez por dia no estado de equilíbrio foram de 42% a 34% superiores, respectivamente, na presença de cimetidina, um inibidor da enzima CYP450 misto.

Inibidores da glicoproteína-P:

Darifenacina é um substrato do transportador de efluxo de drogas glicoproteína-P. O efeito *in vivo* da inibição da glicoproteína-P na exposição não foi estudado.

Efeitos da darifenacina sobre outros medicamentos

Substrato de CYP2D6: deve-se ter cuidado quando a darifenacina é usada juntamente com medicamentos que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que possuam uma janela terapêutica estreita, como a flecainida, tioridazina ou antidepressivos tricíclicos como a imipramina.

Substrato de CYP3A4: a darifenacina não apresentou efeitos clinicamente relevantes no substrato de CYP3A4 durante a exposição ao midazolam e não teve efeito sobre a farmacocinética dos contraceptivos orais levonorgestrel ou etilinilestradiol.

Outros medicamentos

varfarina

A conduta de monitorar o tempo de protrombina para varfarina deve ser mantida. O efeito da varfarina no tempo de protrombina não foi alterado quando administrado com darifenacina.

digoxina

A conduta de monitorar a digoxina deve ser mantida. A darifenacina em dose de 30mg uma vez ao dia (duas vezes maior que a dose diária recomendada) administrada com digoxina resultou, no estado de equilíbrio, em um pequeno aumento na exposição à digoxina.

Deve-se monitorar a terapêutica da digoxina quando iniciar e terminar o tratamento com a darifenacina ou quando alterar a dose de darifenacina.

Agentes antimuscarínicos

O uso concomitante de Enablex® com outros agentes antimuscarínicos pode aumentar a frequência e/ou gravidade dos efeitos farmacológicos antimuscarínicos como boca seca, constipação e visão borrada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas:

Os comprimidos de liberação prolongada de 7,5mg de Enablex® são redondos e de cor branca e os comprimidos de liberação prolongada de 15mg de Enablex® são redondos e cor pêssego.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Enablex® comprimido de liberação prolongada deve ser tomado uma vez ao dia com líquido. Pode ser ingerido com ou sem alimentação e deve ser engolido inteiro. Não deve ser mastigado, dividido ou pulverizado. O blister deve ser mantido dentro do cartucho a fim de proteger o produto da luz.

POSOLOGIA

Enablex® deve ser utilizado por via oral.

Adultos

A dose inicial recomendada é de 7,5mg ao dia. Para pacientes que necessitam de maior alívio de sintomas, a dose pode ser aumentada para 15mg ao dia, a partir de duas semanas do inicio do tratamento, com base em respostas individuais. A dose terapêutica máxima diária recomendada é de 15mg/dia.

Pacientes geriátricos: não é necessário ajuste de doses em pacientes idosos (ver “farmacocinética”)

Pacientes pediátricos: nenhum estudo foi realizado em crianças. Dessa forma, até que mais informações estejam disponíveis, Enablex® não é recomendado para ser usado em crianças.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal (ver “farmacocinética”).

Insuficiência hepática: há um risco de exposição aumentada nessa população (ver “farmacocinética”), entretanto, nenhum ajuste de dose é requerido em pacientes com insuficiência hepática leve (*Child Pugh A*). A dose diária de Enablex® não deve exceder 7,5mg em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child Pugh B*). Enablex® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave. (*Child Pugh C*).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De acordo com o perfil farmacológico, as reações adversas relacionadas à droga (ADRs) em três estudos fase III (n=1069) mais comuns foram boca seca (20,2% e 35% para as doses de 7,5mg e 15mg respectivamente *versus* 8,0% do placebo) e constipação (14,8% e 21,0% para as doses de 7,5mg e 15mg, respectivamente *versus* 5,4% do placebo). Entretanto, as taxas de descontinuação devido a essas reações adversas foram baixas (boca seca: 0% e 0,9% para 7,5mg e 15mg de darifenacina, respectivamente; 0,6% e 1,2% para 7,5 mg e 15 mg, respectivamente).

As reações adversas em ensaio clínico (tabela 2) com doses de 7,5mg e 15mg de darifenacina estão listados de acordo com classes de sistemas de órgãos em MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente à frequência utiliza a seguinte conversão (CIOMS III) também é fornecido para cada reação adversa à droga; muito frequente ($\geq 1/10$), freqüentes ($\geq 1/100, <1/10$), pouco freqüentes ($\geq 1/1,000, <1/100$), raros ($\geq 1/10,000, <1/1,000$), muito raros ($<1/10,000$), incluindo relatos isolado.

A maioria das ADRs foi leve a moderada e não resultou em descontinuação para a maioria dos pacientes. A incidência de eventos adversos graves com darifenacina 7,5mg e 15mg, uma vez ao dia, foi similar ao placebo.

Tabela 2 – Reações adversas observadas em estudos clínicos

Infecções e infestações	
Incomum	Infecção do trato urinário
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum	Insônia, alteração do pensamento
Distúrbios do sistema nervoso	

Comum	Dor de cabeça
Incomum	Tontura, disgeusia, sonolência
Distúrbios oculares	
Comum	Olhos secos
Incomum	Diminuição da visão
Distúrbios vasculares	
Incomum	Hipertensão
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino	
Comum	Resssecamento nasal
Incomum	Dispneia, tosse, rinite
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Constipação, boca seca
Comum	Dor abdominal, náusea, dispepsia
Incomum	Flatulência, diarreia, ulceração na boca
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Comum	Rash, pele seca, prurido, hiperidrose
Distúrbio renal e urinário	
Incomum	Retenção urinária, distúrbios do trato urinário, dor na bexiga
Distúrbios genitais e da mama	
Incomum	Disfunção erétil, vaginite
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Incomum	Edema perianal, astenia, edema da face
Investigações	
Incomum	Aumento de enzimas hepáticas (TGO e/ou TGP)
Lesões, envenenamento e complicações processuais	
Incomum	Lesão accidental

Em um estudo de dose titulada flexível (n=395), que avaliou o regime de dose aprovado para comercialização, o perfil geral das ADRs foi comparável aqueles observados na análise coletada dos três estudos pivotais de doses fixas, com a diferença mais relevante nas ADRs mais comuns. Boca seca foi reportada em 18,7% dos pacientes tratados com darifenacina e em 8,7% daqueles tratados com placebo. Foi reportada constipação em 20,9% e 7,9% dos pacientes com darifenacina e placebo, respectivamente. As taxas de descontinuação devido a essas ADRs em pacientes tratados com darifenacina foram baixas (boca seca 0,7% e constipação 2,2%).

A incidência de reações adversas com as doses de Enablex® de 7,5mg e 15mg diminuíram durante o período de tratamento maior do que 6 meses. Uma tendência similar é também observada para as taxas de descontinuação.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE DADOS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

As reações adversas a seguir foram identificadas baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização:

- Reações de hipersensibilidade generalizadas;
- Angioedema, com ou sem obstrução das vias aéreas (ver “Precauções e Advertências”) foi relatada.

Pelo fato destas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar confianteamente sua frequência (frequência desconhecida).

Atenção: este produto é um medicamento que possui 5 anos no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose com darifenacina pode potencialmente levar a efeitos antimuscarínicos graves e deve ser tratada de acordo. O objetivo do tratamento deve ser a reversão dos sintomas antimuscarínicos, sob supervisão médica. O uso de agentes como fisostigmina pode ajudar na reversão destes sintomas.

A overdose de darifenacina pode potencialmente levar a graves efeitos antimuscarínicos (tais como constipação, boca seca, visão embaçada, perda de memória, taquicardia, etc.). Enablex® foi administrado em ensaios clínicos com doses de até 75mg (cinco vezes a dose terapêutica máxima) e sinais de overdose foram limitadas a visão anormal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro MS: 1.3764.0141

Farm. Resp.: Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES nº 3198



Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suiça



Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.

CNPJ 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/09/14

Enablex_BU_PS_01.14

