



bromidrato de darifenacina
comprimidos revestidos de liberação
prolongada

7,5 mg e 15 mg

bromidrato de darifenacina
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada.

Bromidrato de darifenacina é apresentado em embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de bromidrato de darifenacina contém:

bromidrato de darifenacina 8,923 mg*

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hipromelose, estearato de magnésio, água purificada, Opadry® branco (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80).

*Equivalente a 7,5 de darifenacina base.

bromidrato de darifenacina 17,846 mg*

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, hipromelose, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, água purificada, Opadry® branco (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e polissorbato 80).

*Equivalente a 15 mg de darifenacina base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O bromidrato de darifenacina 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 reprodutível em casos de bexiga hiperativa, para as doses de 7,5 mg e 15 mg. A darifenacina demonstrou uma resposta proporcional à dose, clara e significativa, 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 15 mg foi numericamente superior à tolterodina 2 mg, duas vezes ao dia.

Como a dose de 7,5 mg apresentou ação rápida e significativa, 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 15 mg.

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 melhoras 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 darifenacin. (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 cytometric 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 (7,5 mg, 15 mg and 30 mg) 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) (10 mg and 20 mg), placebo and hyoscine (0,6 mg) 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) (10 mg and 20mg), placebo and hydrobromide (0,6 mg) 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 7.5 mg and 15 mg 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, tailored 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

Grupo farmacoterapêutico: antiespasmódico urinário.

Mecanismo de ação

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.

Propriedades Farmacodinâmicas

Estudos citométricos 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 dose-dependente.

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

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

	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 7,5 mg quanto 15 mg de darifenacina produziram melhoras 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 também foi mantida por 12 meses para os principais objetivos secundários de eficácia quanto ao número de micções por dia, episódios de urgência por dia e volume médio de urina eliminada.

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

Eletrofisiologia

O efeito no intervalo QT/QTc de um tratamento de seis dias com 15 mg e 75 mg de bromidrato de darifenacina foi avaliado em estudo dose-múltipla, duplo-cego, randomizado, placebo e ativo-controlado (moxifloxacino 400 mg) com braços paralelos com 179 adultos saudáveis (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 75 mg de bromidrato de darifenacina foi escolhida porque resulta numa exposição similar àquela observada nos metabolizadores fracos de CYP2D6 quando a maior dose recomendada de darifenacina é administrada (15 mg) na presença de um potente inibidor CYP3A4.

Nas doses estudadas, o bromidrato de darifenacina 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 15 mg e 75 mg 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 bromidrato de darifenacina não foi diferente da do placebo.

Propriedades Farmacocinéticas Absorção

A biodisponibilidade média oral da darifenacina no estado de equilíbrio é estimada em 15% e 19% para os comprimidos de 7,5 e 15 mg, respectivamente. A darifenacina é rápida e completamente absorvida após administração oral (>98%), embora a disponibilidade oral seja limitada pelo metabolismo de primeira passagem (ver o "Biotransformação/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 a vale das concentrações de darifenacina são pequenas (picos durante a flutuação: 0,87 para 7,5 mg e 0,76 para 15 mg) 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 proteínas plasmáticas (primariamente à alfa-1 glicoproteína-ácida). O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) é estimado em 163 litros.

Biotransformação/ 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 dihidrobenzofurano;
- Abertura do anel dihidrobenzofurano;
- 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 extensivos. As taxas da darifenacina (metabolizadores fracos: metabolizadores extensivos) para C_{max} e ASC após 15 mg 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 III 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 (8: Posologia e Modo de Usar) 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 ^{14}C -darifenacina 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 bromidrato de darifenacina 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 pediátricos

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 15 mg 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 15 mg 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 100 mg/Kg/dia ou aproximadamente, 32 vezes a ASC_{0-24h} livre estimada em humanos alcançada com 15 mg, que é a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) (ASC na DMRH). O mesmo ocorreu em um estudo de 24 meses em ratos, com doses de até 15 mg/Kg/dia, aproximadamente 12 vezes a ASC em fêmeas e aproximadamente 8 vezes a ASC 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 50 mg/Kg/dia. As exposições neste estudo correspondem a aproximadamente 78 vezes a ASC na DMRH.

A darifenacina não foi teratogênica em ratos e coelhos com doses de até 50 e 30 mg/Kg/dia, respectivamente. Na dose de 50 mg/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 50 mg/Kg, corresponde a aproximadamente 59 vezes a ASC na DMRH. Na dose de 30 mg/Kg em coelhos, a darifenacina aumentou a perda pós-implantação, mas não em doses mais baixas testadas (3 a 10 mg/Kg). Neste estudo, a exposição à droga não ligada em níveis de 30 mg/kg corresponde a aproximadamente 28 vezes a ASC na DMRH.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O bromidrato de darifenacina 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

O bromidrato de darifenacina 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 gastrointestinal, como estenose pilórica (ver “Contraindicações”).
- Risco de diminuição da motilidade gastrointestinal.

O bromidrato de darifenacina deve ser utilizado com precaução em pacientes sendo tratados de glaucoma de ângulo estreito (ver “Contraindicações”).

Assim como com outros antimuscarínicos, os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso de bromidrato de darifenacina 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. O bromidrato de darifenacina 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”).

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 bromidrato de darifenacina 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, o bromidrato de darifenacina pode causar tontura ou visão borrada. 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 30 mg uma vez ao dia (duas vezes maior que a dose diária recomendada) foi 33% maior na presença do potente inibidor CYP2D6, paroxetina 20 mg.

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 7,5 mg quando administrado com inibidores potentes da CYP3A4 (ex.: cetoconazol, itraconazol, miconazol, troleandomicina, nefazodona ou ritonavir).

CYP450 inibidor misto:

A $C_{máx}$ e a ASC da darifenacina após dose de 30 mg 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:

A darifenacina é um substrato da glicoproteína-P transportadora de efluxo de drogas. 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 etililestradiol.

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

O monitoramento padrão de drogas terapêuticas para a digoxina deve ser mantida. A darifenacina em dose de 30 mg uma vez ao dia (duas vezes maior que a dose diária recomendada) coadministrada com digoxina resultou, no estado de equilíbrio, em um pequeno aumento na exposição à digoxina.

O monitoramento de drogas terapêuticas para a digoxina deve ser realizado ao iniciar e terminar o tratamento com a darifenacina ou quando alterar a dose de darifenacina.

Agentes antimuscarínicos

O uso concomitante de bromidrato de darifenacina 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

O bromidrato de darifenacina apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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 e organolépticas:

Bromidrato de darifenacina de 7,5 mg: comprimidos revestidos circulares, biconvexos, lisos em ambos os lados e de cor branca.

Bromidrato de darifenacina de 15 mg: comprimidos revestidos circulares, biconvexos, lisos em ambos os lados e de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O bromidrato de darifenacina 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

O bromidrato de darifenacina deve ser utilizado por via oral.

O bromidrato de darifenacina comprimido de liberação prolongada deve ser tomado uma vez ao dia com líquido. Pode ser ingerido com ou sem alimentos e deve ser engolido inteiro. Não deve ser mastigado, dividido ou triturado.

O blister deve ser mantido dentro do cartucho a fim de proteger o produto da luz.

Adultos

A dose inicial recomendada é de 7,5 mg ao dia. Para pacientes que necessitam de maior alívio de sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg ao dia, a partir de duas semanas do início do tratamento, com base em respostas individuais. A dose terapêutica máxima diária recomendada é de 15 mg/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, o bromidrato de darifenacina 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 bromidrato de darifenacina não deve exceder 7,5 mg em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child Pugh B*). O bromidrato de darifenacina 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 medicamentosas (RAMSs) mais comuns foram boca seca (20,2% e 35% para as doses de 7,5 mg e 15 mg respectivamente versus 8,0% do placebo) e constipação (14,8% e 21,0% para as doses de 7,5 mg e 15 mg, 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 7,5 mg e 15 mg de darifenacina, respectivamente; 0,6% e 1,2% para 7,5 mg e 15 mg, respectivamente).

As reações adversas relatadas dos ensaios clínicos pivotais (tabela 2) com doses de 7,5 mg e 15 mg de darifenacina estão listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos do 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, que utiliza a convenção a seguir, também é fornecida para cada reação adversa medicamentosa; muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento, comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), pouco comum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), raro (corre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), muito raro (corre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), incluindo relatos isolados.

A maioria das RAMs foram de leves a moderadas e não resultou em interrupção do tratamento para a maioria dos pacientes. A incidência de eventos adversos graves com darifenacina 7,5 mg e 15 mg, 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, pensamentos anormais
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Dor de cabeça
Incomum	Tontura, disgeusia, sonolência
Distúrbios oculares	
Comum	Olhos secos
Incomum	Deficiência visual
Distúrbios vasculares	
Incomum	Hipertensão
Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino	
Comum	Ressecamento nasal
Incomum	Dispneia, tosse, rinite
Distúrbios gastrointestinais	
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 do sistema reprodutor e mamário	

Incomum	Disfunção erétil, vaginite
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Incomum	Edema perianal, astenia, edema da face e edema
Investigações	
Incomum	Aumento de enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST ou TGO) e/ou alanina aminotransferase (ALT ou TGP)
Lesões, envenenamento e complicações processuais	
Incomum	Lesão acidental

Em um estudo de dose titulada flexível (n=395), que avaliou o regime de dose aprovado para comercialização, o perfil geral das RAMs foi comparável àqueles observados na análise coletada dos três estudos pivotais de doses fixas, com a diferença mais relevante nas RAMs 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 RAMs em pacientes tratados com darifenacina foram baixas (boca seca 0,7% e constipação 2,2%). A incidência de reações adversas com as doses de bromidrato de darifenacina de 7,5 mg e 15 mg 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 “**Advertências e Precauções**”) foi relatada.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose com darifenacina pode potencialmente levar a efeitos antimuscarínicos severos 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.). Bromidrato de darifenacina foi administrado em ensaios clínicos com doses de até 75 mg (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.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.2214.0098
Resp. Técn.: Márcia da Costa Pereira
CRF-SP n° 32.700

Fabricado por:

Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Água Preta - Pindamonhangaba - SP
CNPJ n° 55.980.684/0001-27
Indústria Brasileira

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/08/2022.

Código interno: VPS 0006/05



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
31/08/2020	2941811/20-9	10459-GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2020 – Brom. Darifenacina 7,5mg 15/06/2020 – Brom. Darifenacina 15mg	3375534/19-5 – Brom. Darifenacina 7,5mg 1953208203 – Brom. Darifenacina 15mg	11031 – RDC 73/2016 – GENÉRICO – Substituição maior de local de fab. De med. De lib. modificada	06/01/2020	SUBMISSÃO INICIAL	VP/VPS: 349803.00 Brom. Darifenacina 7,5mg VP/VPS: 349805.00 Brom. Darifenacina 15mg	7,5MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X28 15MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X28
14/05/2021	1863498/21-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula Paciente: DIZERES LEGAIS Bula Profissional: 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP: VP 0006/01 VPS: VPS 0006/01	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X28 15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X28
26/07/2021	2913061/21-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP: VP 0006/03 VPS: VPS 0006/03	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X28 15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X28

01/04/2022	1480096/22-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/08/2021	3143733/21-8	11097 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	22/11/2021	APRESENTAÇÕES	VP 0006/04 VPS 0006/04	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30
17/10/2022	4829389/22-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/08/2022	4482078/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/08/2022	ATUALIZAÇÃO CONFORME MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	VP 0006/05 VPS 0006/05	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30
12/01/2023	Será gerado após conclusão do fluxo de peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2023	0034247/23-5	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	12/01/2023	III – DIZERES LEGAIS Alteração da razão social do fabricante para ADIUM S.A.	VP 0006/06 VPS 0006/06	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30 15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30