

ENABLEX[®]

(bromidrato de darifenacina)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimidos Revestidos

7,5mg

15mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Enablex®
bromidrato de darifenacina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 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 férrico amarelo) e Opadry® vermelho (hipromelose, macrogol, talco e óxido férrico 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 reprodutível em casos de bexiga hiperativa, para as doses de 7,5mg e 15mg. A darifenancina 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 15mg foi numericamente superior à tolterodina 2mg, duas vezes ao dia.

Como a dose de 7,5mg 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 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 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 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: Metanalysis 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 III 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 IIIb 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 regula a contração do músculo detrusor da bexiga urinária.

Propriedades Farmacodinâmicas

Estudos cistométricos realizados com darifenacina em pacientes com contrações involuntárias da bexiga mostraram uma expansão da capacidade da bexiga, como demonstrado por um aumento do limiar volumétrico para contrações instáveis e frequência diminuída de contrações instáveis do detrusor após o tratamento com darifenacina. 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 eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central, em todas as doses, foi similar à do placebo. A incidência de eventos adversos cardiovasculares, como taquicardia, foi menor do que 1% em todas as doses e não aumentou com a dose. Como é esperado desta classe farmacológica, o trânsito colônico prolongado e fluxo salivar reduzido foram observados de forma dose-dependente.

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
N° 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
N° 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
N° 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 melhoras estatisticamente significativas no número de episódios de incontinência por semana comparado ao placebo e as melhoras 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 foi mantida. 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 (7,5mg e 15mg) foi associada com melhoras estatística e clinicamente significativas quando comparada ao placebo no impacto de incontinência, nas limitações funcionais e sociais e no domínio das medidas de severidade, conforme definido pelo *King's Heath Questionnaire* (KHQ). A darifenacina 15mg também foi associada com melhora no domínio das emoções do 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 saudáveis (44% homens, 56% mulheres) com idade de 18 a 65 anos. Desses voluntários, 18% eram metabolizadores fracos e 82% metabolizadores extensivos. 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 da CYP2D6 quando a maior dose recomendada de darifenacina é administrada (15mg) na presença de um potente inibidor da 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 frequência cardíaca mediana após o tratamento com Enablex[®] 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 7,5mg e 15mg, respectivamente. A darifenacina é completamente absorvida após administração oral (>98%), embora a disponibilidade oral seja limitada pelo metabolismo de primeira passagem (ver seção “Biotransformação/Metabolismo”). Os níveis plasmáticos máximos são alcançados aproximadamente 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 de pico a 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 às 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 extensivamente 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 no 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 $C_{máx}$ e ASC 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 de Fase III indicou que, na média, a exposição no estado de equilíbrio é 66% maior em metabolizadores fracos do que em metabolizadores extensivos. Entretanto, há uma sobreposição considerável entre as faixas de exposição observadas nestas duas populações (ver seção 8: Posologia e Modo de Usar) e a experiência clínica confirma que não há necessidade de uma dose especial para metabolizadores fracos.

Eliminação

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 extensivos e de 32 litros/hora para metabolizadores fracos. A meia-vida de eliminação da darifenacina seguida da administração crônica é aproximadamente 13-19 horas.

Populações especiais

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 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 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 4,7 vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática moderada 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 ASC_{0-24h} livre estimada em humanos alcançada com 15mg, 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 15mg/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 50mg/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 30mg/kg/dia, respectivamente. Na dose de 50mg/kg em ratos houve um atraso na ossificação da vértebra sacral e caudal, o que não foi observado com doses mais baixas de 3 e 10 mg/kg. A exposição neste estudo, na dose de 50mg/kg, corresponde a aproximadamente 59 vezes a ASC na DMRH. Na dose de 30mg/kg em coelhos, a darifenacina aumentou a perda pós-implantação, mas não em doses mais baixas testadas (3 e 10mg/kg). Neste estudo, a exposição à droga não ligada em níveis de 30mg/kg corresponde a aproximadamente 28 vezes a ASC 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

Enablex® deve ser administrado com precaução a pacientes com:

- obstrução clinicamente significativa do fluxo urinário vesical
- risco de retenção urinária
- constipação severa (definida como dois episódios de evacuação por semana ou menos)
- alterações obstrutivas do trato gastrointestinal, como estenose pilórica (ver seção “Contraindicações”)
- risco de diminuição da motilidade gastrointestinal

Enablex® deve ser utilizado com cautela em pacientes em tratamento de glaucoma de ângulo estreito (ver seção “Contraindicações”).

Assim como com outros antimuscarínicos, os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso do Enablex® e procurar imediatamente atendimento médico caso apresentem edema na língua ou orofaringe, ou dificuldade para respirar (ver seção “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 seção “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 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 borrada. Os pacientes não devem dirigir veículos, utilizar máquinas ou realizar outras tarefas que requerem atenção, caso apresentem estes eventos adversos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre a darifenacina

O metabolismo da darifenacina é principalmente mediado pelas enzimas do citocromo P450: CYP2D6 e CYP3A4. Portanto, os inibidores destas enzimas podem alterar a farmacocinética da darifenacina (ver seção “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 de um potente inibidor CYP2D6, a paroxetina 20mg.

Inibidores da CYP3A4

Não é necessário ajuste de dose 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).

Inibidor misto da CYP450

A $C_{máx}$ e a ASC médias da darifenacina após dose de 30mg uma vez ao dia no estado de equilíbrio, foram 42% e 34% maiores, respectivamente, na presença de cimetidina, um inibidor misto da enzima CYP450.

Inibidores da glicoproteína-P

Darifenacina é um substrato da glicoproteína-P transportadora de efluxo de drogas. O efeito *in vivo* da inibição da glicoproteína-P na exposição à darifenacina 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 na exposição do substrato de CYP3A4 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 coadministrado com darifenacina.

Digoxina

O monitoramento padrão de drogas terapêuticas para a digoxina deve ser mantido. A darifenacina em dose de 30mg 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, bem como ao alterar a dose de darifenacina.

Agentes antimuscarínicos

O uso concomitante de Enablex® com outros agentes antimuscarínicos pode aumentar a frequência e/ou severidade 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 36 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[®] deve ser utilizado por via oral.

Enablex[®] 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 7,5mg 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 início 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 seção “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 seção “Farmacocinética”).

Insuficiência hepática

Há um risco de exposição aumentada nessa população (ver seção “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 severa (*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 (RAMs) mais comuns, em três estudos fase III (n=1069), 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 falta de adesão do paciente ao tratamento devido a essas reações adversas foram baixas (boca seca: 0% e 0,9% para 7,5mg e 15mg de darifenacina, respectivamente; constipação: 0,6% e 1,2% para 7,5mg e 15mg, respectivamente).

As reações adversas relatadas dos ensaios clínicos pivotais (Tabela 2) com doses de 7,5mg e 15mg de darifenacina estão listados de acordo com classes de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão classificadas 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 resultaram em interrupção do tratamento 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, 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 respiratórios, torácicos e do mediastino	
Comum	Ressecamento nasal
Incomum	Dispneia, tosse, rinite
Distúrbios gastrointestinais	

Muito comum Comum Incomum	Constipação, boca seca Dor abdominal, náusea, dispepsia 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 falta de adesão do paciente ao tratamento devido a essas RAMs em pacientes tratados com darifenacina foram baixas (boca seca 0,7% e constipação 2,2%).

A incidência de eventos adversos com as doses de Enablex® de 7,5mg e 15mg diminuíram durante o período de tratamento até 6 meses. Uma tendência similar é também observada para as taxas de descontinuação.

DADOS DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO PARA REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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 seção “Advertências e Precauções”) foi relatada.

Pelo fato destas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança 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.). 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.: Ewerton Luiz Favoretti
CRF-ES nº 3042



Fabricado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe - Alemanha.

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 01/08/2022.

Enablex_BU_PS_002



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/09/2014	0782865/14-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de bula	VP/ VPS	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 07 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 14 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 28 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 56 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 98 15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 07 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 14 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 56 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 98

26/04/2021	1599271/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/08/2018	0790331/18-6	11032 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada	10/08/2020	9. Reações Adversas 10. Superdose 3. Características Farmacológicas III – Dizeres Legais 7. Cuidados de armazenamento	VP/ VPS	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 07 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 14 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 28 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 56 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 98
			N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 07 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 14 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 56 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 98
01/08/2022	Será gerado após o peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 07 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 14 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 28 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 56 7,5 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 98 15 MG COM REV LIB PROL CT BL AL/AL X 07 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 14 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 28 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 56 15 MG COM VER LIB PROL CT BL AL/AL X 98