



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DARIFENACINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos.

Código ATC: G04BD.10

3.1. Farmacodinamia

La darifenacina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos, con una marcada y más elevada afinidad por el receptor M_3 que por los otros sub-tipos conocidos (M_1 , M_2 , M_4 y M_5). El receptor M_3 es un importante mediador de las contracciones del músculo detrusor de la vejiga urinaria y se postula que su inhibición por bloqueo contribuye a disminuir los síntomas característicos del síndrome de vejiga hiperactiva (urgencia con o sin incontinencia, usualmente acompañada con polaquiuria y nocturia).

Estudios citométricos realizados en pacientes con contracciones involuntarias de la vejiga urinaria demuestran que el tratamiento con Darifenacina aumenta la capacidad vesical y reduce la frecuencia de contracciones inestables del músculo detrusor. En pacientes con vejiga hiperactiva otros estudios revelan que la Darifenacina resulta significativamente más efectiva que el placebo en disminuir el número de episodios de incontinencia por semana, reducir el número de micciones por día y aumentar el volumen de orina por micción.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración por vía oral la Darifenacina se absorbe en el tracto gastrointestinal y sufre un intenso efecto de primer paso que da lugar a una biodisponibilidad de 15% (con la dosis de 7.5 mg) y 19% (con la dosis de 15 mg). Con la administración de formas de liberación prolongada genera niveles plasmáticos pico en aproximadamente 7 horas y concentraciones en su estado estable (con el uso continuo) en 6 días. El efecto terapéutico se evidencia a las 2 semanas de iniciado el tratamiento. Los alimentos no alteran su farmacocinética.

Exhibe una unión a proteínas plasmáticas de 98% y un volumen de distribución en el estado estable de 163 L. En animales de experimentación se distribuye en la leche materna y atraviesa la placenta, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se metaboliza extensamente en el hígado vía citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6) transformándose en productos inactivos que se excretan, junto a un 3% de Darifenacina intacta, en un 60% por la orina y 40% con las heces. Su vida media de eliminación es de 13-18 horas.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) la unión a proteínas de la Darifenacina disminuye y los niveles de fármaco libre resultan 4.7 veces superiores a los observados en sujetos con función normal. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia severa.

En ancianos (>65 años) y en pacientes con disfunción renal la farmacocinética no se altera.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en ratas y ratones para evaluar la carcinogenicidad de la Darifenacina, al igual que las pruebas de genotoxicidad realizadas (ensayo *in vivo* de médula ósea de ratón y ensayos *in vitro* de células ováricas de hamster chino, de linfocitos humanos y test de Ames) mostraron resultados negativos.

La Darifenacina no fue teratogénica en ratas y conejos expuestos a niveles séricos equivalentes a 59 y 28 veces, respectivamente, los generados por la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Sin embargo, en las ratas se observó retraso en la osificación de las vértebras sacras y caudales, y en los conejos un aumento de las pérdidas post-implantación y reducción del número de fetos viables por camada.

No se registraron trastornos de la fertilidad en ratas ni alteraciones en órganos reproductivos en perros expuestos a niveles plasmáticos de Darifenacina 78 y 82 veces, respectivamente, los de la DMRH.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la vejiga hiperactiva.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 7,5 - 15 mg una vez al día.

Se recomienda iniciar con la dosis de 7.5 mg/día y, en caso de respuesta inadecuada tras 2 semanas de tratamiento, aumentar a 15 mg/día.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.2. Dosis máxima diaria

La dosis usual recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia moderada la dosis diaria no debe exceder de 7.5 mg. En presencia de insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Ancianos: (≥ 65 años)

La dosis inicial recomendada en pacientes de edad avanzada es de 7,5 mg diarios. Después de 2 semanas de iniciarse el tratamiento, se debe reevaluar a los pacientes para comprobar la eficacia y la seguridad. En caso de pacientes que tengan un perfil de tolerabilidad aceptable pero que requieran un mayor alivio de los síntomas, la dosis puede aumentarse a 15 mg al día, según la respuesta individual

Población pediátrica

No está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar una vez al día por vía oral con agua u otras bebidas. El comprimido puede tomarse con o sin las comidas y debe tragarse entero, sin masticar, triturar o fraccionar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Sequedad de la boca, estreñimiento.

Frecuentes: Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, disgeusia.

Poco frecuentes: Úlceras bucales, flatulencia, diarrea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Aumento de peso.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Retención urinaria, dolor vesical, infección del tracto urinario.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Hipertensión, edema periférico.

Frecuencia no conocida: Palpitaciones, síncope.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareos, pensamientos anormales.

Frecuencia no conocida: Depresión, confusión, alteraciones del estado anímico, alucinaciones.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: Sequedad nasal.

Poco frecuentes: Tos, disnea, rinitis, sinusitis, faringitis, bronquitis.

Trastornos músculo-esqueléticos

Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda.

Trastornos oculares

Frecuentes: Sequedad ocular.

Poco frecuentes: Anormalidades visuales, incluyendo visión borrosa.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Vaginitis, disfunción eréctil.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito, piel seca, sudoración.

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema y obstrucción de vías aéreas.





Trastornos generales

Poco frecuentes: Astenia, heridas accidentales, síndrome gripal.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los fármacos inhibidores de la isoenzima CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de la Darifenacina y, como resultado, incrementar sus niveles plasmáticos y la posibilidad de reacciones adversas. Sin embargo, el efecto es más intenso y clínicamente importante con inhibidores potentes (como: Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Claritromicina y Nefazadona) que con inhibidores moderados (como: Fluconazol, Eritromicina, Diltiazem, Verapamilo y el jugo de toronja).

Aunque con los inhibidores de la isoenzima CYP2D6 (como: Paroxetina, Fluoxetina, Duloxetina y Quinidina), al igual que en el caso anterior, puede reducirse el metabolismo de la Darifenacina y aumentar su exposición sistémica, el efecto con dosis terapéuticas es de escasa magnitud.

El uso concomitante de Darifenacina con fármacos sustrato de la isoenzima CYP2D6 (como: antidepresivos tricíclicos, Tioridazina y Flecaína) puede dar lugar a un aumento en las concentraciones séricas de éstos y del riesgo de toxicidad, debido a su estrecho margen terapéutico.

Los inductores de la isoenzima CYP3A4 (como Rifampicina, Carbamazepina, barbitúricos y la hierba de San Juan -*Hypericum perforatum*-) podrían disminuir los niveles séricos de la Darifenacina y comprometer su eficacia terapéutica.

La combinación de Darifenacina con otros antimuscarínicos puede aumentar la frecuencia y severidad de efectos adversos aditivos como: boca seca, visión borrosa, motilidad gastrointestinal disminuida y constipación, a la vez que podría afectar la absorción de medicamentos concomitantes.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que la Darifenacina (por su efecto antimuscarínico) puede disminuir la motilidad gastrointestinal, se recomienda usar con precaución en pacientes con constipación severa, colitis ulcerativa y miastenia gravis. En pacientes con trastornos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

obstructivos del tracto gastrointestinal (estenosis pilórica) podría dar lugar a retención gástrica.

Su empleo en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado es justificable sólo si la condición está adecuadamente controlada y los beneficios que supone su administración, a criterio médico, superan al riesgo potencial.

Usar con precaución en pacientes con obstrucción del flujo de salida vesical clínicamente significativa, debido al riesgo de retención urinaria

La Darifenacina puede provocar mareo, somnolencia, confusión y visión borrosa, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de tomar las previsiones correspondientes.

En pacientes que reciben Darifenacina conjuntamente con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4 (como Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Claritromicina o Nefazadona) la dosis diaria de darifenacina no debe exceder los 7.5 mg (ver: "INTERACCIONES").

Como el uso de Darifenacina se ha asociado a la ocurrencia de angioedema y obstrucción de las vías aéreas, se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento y procurar asistencia médica ante la aparición repentina de: inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta y dificultad respiratoria.

La eficacia y seguridad de la darifenacina en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con Darifenacina, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en el parto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la darifenacina o a los excipientes del producto.
Insuficiencia hepática severa.
Retención urinaria.
Retención gástrica.
Glaucoma de ángulo cerrado no controlado.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En ensayos clínicos con dosis de Darifenacina de 75 mg (5 veces la dosis máxima recomendada) se ha reportado: boca seca, constipación, cefalea, dispepsia, trastornos visuales y sequedad nasal. Sin embargo, en casos de sobredosificación masiva cabe esperar efectos anticolinérgicos de mayor severidad, incluyendo alteraciones del ritmo cardíaco y trastornos del sistema nervioso central (como: pensamientos paranoides, cambios de personalidad, agitación, agresividad y alucinaciones).

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 4 horas) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. Se debe vigilar la función cardíaca. En casos graves la Fisostigmina puede ayudar a revertir los síntomas.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

