

Continex 7,5 / 15

Darifenacina 7,5 / 15 mg



Baliarda

Expendio bajo receta

Industria Argentina

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

FORMULA:

Continex 7,5

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Darifenacina (como bromhidrato) 7,5 mg.

Excipientes: fosfato de calcio dibásico dihidrato, Methocel K100M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Continex 15

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Darifenacina (como bromhidrato) 15 mg.

Excipientes: fosfato de calcio dibásico dihidrato, Methocel K100M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, óxido férrico pardo, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiespasmódico urinario.

INDICACIONES:

Tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia y frecuencia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Darifenacina es un antagonista selectivo del receptor muscarínico M₃, el principal subtipo de receptores involucrado en la contracción del músculo de la vejiga urinaria.

En estudios farmacodinámicos en pacientes con contracciones involuntarias del detrusor, darifenacina incrementó la capacidad vesical a través del incremento del volumen urinario necesario para que se produzcan contracciones inestables y la disminución de la frecuencia de contracciones inestables del detrusor.

En estudios clínicos randomizados, doble ciego, placebo controlados, en pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva, la administración de 7,5-15 mg/día de darifenacina redujo significativamente el número de episodios de incon-

tinencia urinaria de urgencia semanales y de micciones diarias (frecuencia urinaria) e incrementó significativamente el volumen medio eliminado por micción, en comparación con los valores basales.

FARMACOCINETICA

Absorción: luego de la administración oral de darifenacina, la C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 7 horas de la toma. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 6 días posteriores al inicio de tratamiento. Debido al intenso metabolismo de primer paso, luego de la administración de 7,5 y 15 mg/día de darifenacina hasta alcanzar el estado estacionario, la biodisponibilidad fue de aproximadamente 15% y 19%, respectivamente. La toma conjunta con los alimentos no modifica la farmacocinética de darifenacina.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es de 98%. El volumen de distribución en el estado estacionario es de alrededor de 163 l.

Metabolismo: darifenacina es extensamente metabolizada en el hígado. Las principales isoenzimas involucradas en el metabolismo de darifenacina son CYP2D6 y CYP3A4.

Las tres vías metabólicas principales son: monohidroxilación del anillo del dihidrobenzofurano, apertura del anillo del dihidrobenzofurano y N-dealquilación del nitrógeno pirrolidinico. Los principales metabolitos de darifenacina, productos de N-dealquilación e hidroxilación, son inactivos.

Excreción: con posterioridad a la administración de ¹⁴C-darifenacina, aproximadamente el 60% y el 40% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces respectivamente. Menos del 3% de la dosis administrada fue excretada sin cambios en la orina. El clearance es de 40 l/hora y la vida de eliminación luego de la administración crónica es de aproximadamente 13-19 horas.

Situaciones clínicas particulares:

Pacientes de edad avanzada: se observa una disminución del clearance de darifenacina con la edad (6% por década en relación con una edad promedio de 44 años). Luego de la administración de darifenacina (15 mg/día), se observó un incremento del 12-19% en la exposición en el estado estacionario en pacientes de 45-65 años, en comparación con voluntarios jóvenes (edad: 18-44 años). **Insuficiencia renal:** en un estudio en pacientes con clearance de creatinina entre 10 y 136 ml/min tratados con 15 mg/día de darifenacina hasta alcanzar el estado estacionario, no se observó una relación entre la función renal y el clearance de darifenacina.

Insuficiencia hepática: no se han observado cambios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó un incremento de 4,7 veces en la exposición de darifenacina libre. La farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática severa no ha sido estudiada.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis inicial recomendada es 7,5 mg una vez al día. En función de la respuesta clínica y luego de dos semanas de tratamiento, la dosis podrá incrementarse a 15 mg una vez al día.

Situaciones clínicas particulares:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o bajo tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nefinavir, claritromicina y nefazadona), la dosis máxima recomendada es 7,5 mg una vez al día.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas. Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar o partir.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Retención urinaria. Retención gástrica. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Miastenia gravis. Colitis ulcerosa grave. Megacolon tóxico.

ADVERTENCIAS:

Angioedema: se han reportado casos de angioedema de cara, labios, lengua y laringe en pacientes bajo tratamiento con darifenacina. En algunos casos este efecto adverso se presentó, luego de la primera dosis de darifenacina. De ocurrir, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con darifenacina e iniciar una terapia apropiada y/o instituir las medidas necesarias para asegurar una vía permeable.

PRECAUCIONES:

El producto debe administrarse con precaución en pacientes con neuropatía autónoma, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico y/o tratamiento concomitante con drogas que puedan causar o exacerbar una esofagitis (ej. bifosfonatos orales), en pacientes con obstrucción del flujo de salida vesical clínicamente significativa, debido al riesgo de retención urinaria o con alteraciones gastrointestinales obstructivas (ej. estenosis pilórica), debido al riesgo de retención gástrica. Darifenacina, al igual que otras drogas anticolinérgicas, puede disminuir la motilidad gastrointestinal. Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con constipación severa y colitis ulcerosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del empleo de darifenacina en pacientes con hiperactividad del músculo detrusor por causa neurogénica.

Glaucoma de ángulo estrecho controlado: el producto debe administrarse con precaución en pacientes bajo tratamiento por glaucoma de ángulo estrecho y sólo debe administrarse en aquellos casos en que los potenciales beneficios superen los riesgos.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC): darifenacina puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central como confusión, alucinaciones y somnolencia, por lo que los pacientes deben abstenerse de conducir vehículos y/o utilizar maquinaria pesada, hasta conocer si darifenacina produce estos efectos adversos. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de estos signos, particularmente luego de iniciarse el

tratamiento o de incrementar la dosis de darifenacina. En caso de ocurrir, el tratamiento debe suspenderse.

Empleo en pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de darifenacina en pacientes menores de 18 años.

Empleo en geriatría: los estudios clínicos no revelaron diferencias significativas en la eficacia y seguridad entre los pacientes mayores y menores de 65 años.

Insuficiencia hepática: no se recomienda el empleo en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Embarazo: la experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 50 y 30 mg/kg/día respectivamente, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, la administración de 50 mg/kg en ratas se asoció con un retraso en la osificación de la vértebra caudal y sacra. Asimismo se observó distocia y un leve retraso en el desarrollo de las crías con dosis de 10 mg/kg/día. En conejos, la administración de dosis de 30 mg/kg se asoció con un incremento en las pérdidas post-implantación.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser administrado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

Lactancia: darifenacina se excreta en la leche de ratas pero se desconoce si se excreta en la leche humana. En consecuencia, se recomienda precaución antes de la administración del producto en madres que amamantan.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores/Sustratos del CYP2D6: la administración de paroxetina (20 mg), un potente inhibidor del CYP2D6, una vez alcanzado el estado estacionario de darifenacina (30 mg/día), produjo un incremento del 33% en la exposición de darifenacina. No obstante, no se requiere un ajuste de la dosis durante el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2D6 (ej. paroxetina, terbinafina, cimetidina y quinidina).

Se recomienda precaución durante la administración de darifenacina y drogas metabolizadas principalmente por el CYP2D6 que poseen una estrecha ventana terapéutica (ej. flecainida, tioridazina y antidepresivos tricíclicos).

Inhibidores/Inductores/Sustratos del CYP3A4: tras la administración de ketoconazol (400 mg), un potente inhibidor del CYP3A4, una vez alcanzado el estado estacionario de darifenacina (7,5 o 15 mg/día), se observó un incremento de la C_{max} y ABC de darifenacina, en especial en aquellos pacientes tratados con 15 mg/día (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION). En pacientes tratados con darifenacina e inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. eritromicina, fluconazol, diltiazem, verapamilo, jugo de pomelo), no se requiere un ajuste de la dosis.

Es probable que inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, carbamazepina, barbitúricos, Hypericum perforatum) disminuyan las concentraciones plasmáticas de darifenacina.

La administración concomitante de darifenacina (30 mg/día) y una dosis única de 7,5 mg de midazolam, un sustrato del CYP3A4, resultó en un incremento del 17% en la exposición de midazolam. Darifenacina no modificó la farmacocinética de los anticonceptivos orales conteniendo levonorgestrel y etinilestradiol.

Warfarina: no se observó una modificación del tiempo de protrombina luego de la administración de una dosis única de 30 mg de warfarina una vez alcanzado el estado estacionario de darifenacina con dosis de 30 mg/día. No obstante, se recomienda el monitoreo habitual del tiempo de protrombina durante el tratamiento concomitante.

Digoxina: la administración de darifenacina (30 mg/día) concomitantemente con digoxina (0,25 mg) en el estado estacionario, resultó en un incremento del 16% en la exposición de digoxina. Se recomienda el monitoreo habitual de los niveles de digoxina durante el tratamiento concomitante.

Agentes antimuscarínicos: al igual que con otros agentes antimuscarínicos, el uso concomitante con otras drogas que posean propiedades antimuscarínicas puede producir efectos terapéuticos y secundarios más pronunciados. Asimismo podría observarse una potenciación de los efectos anticolinérgicos durante el tratamiento concomitante con agentes antiparkinsonianos o antidepresivos tricíclicos y un incremento de la absorción de algunas drogas administradas concomitantemente debido al efecto sobre la motilidad gastrointestinal.

REACCIONES ADVERSAS:

En estudios clínicos, las reacciones adversas fueron de leves a moderadas y ocurrieron más frecuentemente durante las primeras dos semanas de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron: sequedad bucal y constipación. Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento afectaron al 3,3% de los pacientes tratados con darifenacina, comparado con el 2,6% de los pacientes del grupo placebo. A continuación se describen otras reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados, observados con frecuencia $\geq 2\%$ y superior a placebo:

Gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, náuseas, diarrea.

Urogenitales: infección del tracto urinario.

Neurológicas: mareos.

Sensoriales: sequedad ocular.

Otras: astenia.

Otras reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 1\%$ incluyen: trastornos de la visión, dolor de espalda, sequedad de piel, hipertensión, vómitos, edema periférico, aumento de peso, artralgia, bronquitis, faringitis, rinitis, sinusitis, rash, prurito, trastornos del tracto urinario y vaginitis, injuria accidental, síndrome gripal.

Reportes postcomercialización: debido a que estos reportes de reacciones adversas son voluntarios y provenientes de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Estas reacciones adversas incluyen:

Generales: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo: angioedema con obstrucción de la vía aérea y reacción anafiláctica)

Dermatológicas: eritema multiforme, granuloma anular intersticial.

Cardiovasculares: palpitaciones, síncope.

Del SNC: cefalea, confusión, alucinaciones, somnolencia.

SOBREDOSIFICACION:

La sobredosis con agentes antimuscarínicos puede resultar en efectos antimuscarínicos severos. En estudios clínicos, luego de la administración de dosis de hasta 75 mg (5 veces la dosis máxima recomendada) se reportó visión anormal.

El tratamiento es de soporte. Se recomienda el monitoreo electrocardiográfico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247/4962 6666

Hospital Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION:

Contínex 7,5: Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

○ Comprimidos redondos, color amarillo claro.

Contínex 15: Envases con 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

○ Comprimidos redondos, color rosa claro.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.076

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.



Este Medicamento es Libre de Gluten

Ultima revisión: Mayo 2013



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires