



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5 2 1 7**

BUENOS AIRES, 28 JUL 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010610-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ENABLEX / DARIFENACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 7,5 mg – 15,0 mg, aprobada por Certificado Nº 52.540.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5 2 1 7**

Que a fojas 126 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ENABLEX / DARIFENACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 7,5 mg - 15,0 mg, aprobada por Certificado Nº 52.540 y Disposición Nº 6055/05, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 19 A 66.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1230/08 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5 2 1 7

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.540 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010610-11-3

DISPOSICION N°

5 2 1 7

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.217** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.540 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ENABLEX / DARIFENACINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 7,5 mg - 15,0 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6055/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019135-04-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1230/08.-	Prospectos de fs. 19 a 66, corresponde desglosar de fs. 19 a 34.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
52.540 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de

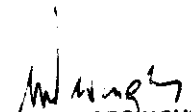
28 JUL 2011

Expediente N° 1-0047-0000-010610-11-3

DISPOSICIÓN N°

5 2 1 7

nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**Enablex®
Darifenacina**

Comprimidos de liberación prolongada
Venta bajo receta

Industria Suiza

Fórmula

Cada comprimido de liberación prolongada de Enablex® 7,5 mg contiene:

Darifenacina (como bromhidrato).....7,5 mg
Excipientes: calcio hidrógeno fosfato anhidro, hipromelosa, estearato de magnesio, lactosa monohidratada, dióxido de titanio, triacetato de glicerol.....C.S.

Cada comprimido de liberación prolongada de Enablex® 15 mg contiene:

Darifenacina (como bromhidrato).....15 mg
Excipientes: calcio hidrógeno fosfato anhidro, hipromelosa, estearato de magnesio, lactosa monohidratada, dióxido de titanio , triacetato de glicerol, amarillo ocaso (laca de aluminio) (E110).....C.S.

Acción terapéutica

Antiespasmódico vesical. Código ATC: G04BD10

Indicaciones

Tratamiento de la vejiga hiperactiva. Los síntomas de la vejiga hiperactiva son la urgencia, la incontinencia urinaria de urgencia y la polaquiuria.

Características farmacológicas/propiedades

Acción Farmacológica

La darifenacina es un antagonista potente y selectivo del receptor muscarínico M₃. Presenta una afinidad unas 9 a 59 veces mayor por el receptor humano M₃ que por los receptores humanos M₁, M₂, M₄ y M₅. El receptor M₃ es el principal subtipo que controla la contracción del músculo detrusor de la vejiga. Los estudios urodinámicos realizados en pacientes con contracciones inestables de la vejiga que tomaron darifenacina evidenciaron aumento de la capacidad vesical, dado por el aumento del volumen umbral para la producción de contracciones inestables y menor frecuencia de contracciones inestables del detrusor luego del tratamiento. Estos hallazgos son congruentes con las observaciones clínicas de aumento de la capacidad de la vejiga, disminución de la urgencia y disminución de la frecuencia, no solo de los episodios de incontinencia, sino también de las micciones.

En consonancia con su perfil de selectividad, la incidencia de eventos adversos del sistema nervioso central fue similar a la del placebo para todas las dosis de darifenacina. La incidencia de eventos adversos cardiovasculares, como la taquicardia, fue inferior al 1 % con todas las dosis y no aumentó con la dosis. Como

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada

CA

5217



cabe esperar de esta clase de fármacos, se observó un tránsito colónico prolongado y un flujo salival reducido en forma dependiente de la dosis.

Los estudios preclínicos proporcionan evidencia de que en concentraciones equivalentes a las concentraciones terapéuticas, darifenacina no ejerce efecto sobre los canales iónicos cardíacos. Sin embargo, a concentraciones supraterapéuticas, darifenacina muestra un perfil comparable con el de un bloqueador mixto de canales iónicos. En un estudio realizado en perros anestesiados, se observaron cambios en la duración del potencial de acción con concentraciones plasmáticas libres de 25 nM, que corresponden a aproximadamente 83 veces la $C_{máx}$ de la MRHD.

Estudios clínicos

La tabla siguiente recoge los resultados agrupados de las variables de eficacia primaria y secundaria tras 12 semanas de tratamiento con dosis fijas de 7,5 y 15 mg de darifenacina una vez al día.

Tabla 1

	n	Mediana inicial	Cambio en la mediana desde el inicio	Diferencia mediana con respecto al placebo	IC de 95 %	Valor de p
N° de episodios de incontinencia por semana						
Placebo (1002 y 1041)	271	16,6	-7,0	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg od	335	16,0	-8,8	-2,0*	(-3,6; -0,7)	0.004
N° de episodios de urgencia por día						
Placebo (1002 y 1041)	271	8,2	-1,0	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg od	335	8,0	-2,0	-0.8*	(-1,3; -0,4)	<0,001
Placebo (1002, 1001, 1041)	384	8,4	-1,2	--	--	--
Darifenacina 15 mg od	330	8,4	-2,3	-0.9*	(-1.3, -0.5)	<0,001
N° de micciones por día						
Placebo (1002 y 1041)	271	10,1	-0,9	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg od	335	10,2	-1,6	0,8*	(-1,1, -0,4)	<0,001
Placebo (1002, 1001, 1041)	385	10,2	-1,0	--	--	--
Darifenacina 15 mg od	330	10,6	-1,9	0,8*	(-1,1; -0,4)	<0,001
Volumen de orina eliminado por micción (ml)						
Placebo (1002 y 1041)	255	162	8	--	--	--
Darifenacina 7,5 mg od	322	161	15	10*	(3, 17)	0,007
Placebo (1002, 1001, 1041)	366	157	6	--	--	--
Darifenacina 15 mg od	320	155	27	20*	(14; 27)	<0,001

Novartis Argentina S.A.

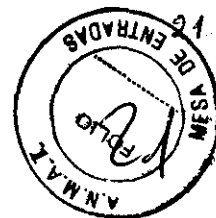
Farm. Elsa Orosa

Directora Técnica M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada

5217



N° de episodios de incontinencia por semana resultantes en un cambio de ropa o apósito absorbente.						
Placebo (1002 y 1041)	270	7,4	-2,0	--		
Darifenacina 7,5 mg od	333	8,1	-4,0	-1,8*	(-2,8; -0,9)	<0,001
Placebo (1002, 1001, 1041)	378	7,2	-2,7	--		
Darifenacina 15 mg od	324	8,0	-4,8	-2,0*	(-3,0; -1,1)	<0,001

od una vez al día

* La diferencia entre la darifenacina y el placebo fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$, prueba de Wilcoxon estratificada).

Cabe esperar que el tratamiento sea eficaz en el curso de dos semanas.

A las dos semanas, ambas dosis de 7,5 y 15 mg de darifenacina produjeron mejorías estadísticamente significativas versus el placebo en el número de episodios de incontinencia semanales, que se mantuvieron a lo largo del tratamiento.

En un ensayo clínico de 12 meses de duración se observaron mejorías sostenidas en el número de episodios de incontinencia semanales respecto al inicio. Las mejorías con respecto al inicio fueron asimismo sostenidas durante 12 meses en lo que concierne a las variables de eficacia secundarias, que son el número de micciones diarias, los episodios de urgencia diarios y el volumen medio de orina eliminado por micción.

En las determinaciones de la calidad de vida, las dosis de 7,5 y 15 mg de darifenacina se asociaron a mejorías estadística y clínicamente significativas, con respecto al placebo, de los dominios "impacto sobre la incontinencia", "limitaciones en el desempeño de una función", "limitaciones sociales" e "índices de severidad", según se han definido en el King's Health Questionnaire (KHQ). La dosis de 15 mg de darifenacina también se asoció a mejorías en el dominio de las emociones del KHQ.

Electrofisiología

El efecto sobre el intervalo QT/QTc tras seis días de tratamiento con dosis de 15 mg y 75 mg de Enablex® se investigó en un estudio aleatorizado de dosis múltiple, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y tratamiento activo (400 mg de moxifloxacina), realizado en 179 adultos sanos (un 44 % de hombres y un 56 % de mujeres) de 18 a 65 años. Entre los participantes había un 18 % de metabolizadores lentos y un 82 % de metabolizadores rápidos. El intervalo QT se midió durante periodos de 24 horas, tanto antes del tratamiento como una vez alcanzado el estado estacionario.

La elección de la dosis de 75 mg de Enablex® se debió a que proporciona una exposición similar a la observada en metabolizadores lentos tratados con la mayor dosis recomendada de darifenacina (15 mg) en presencia de un inhibidor potente del CYP3A4. Una vez alcanzado el estado estacionario, las dosis de Enablex® investigadas no produjeron prolongaciones del intervalo QT/QTc en ningún momento, mientras que el tratamiento con moxifloxacina produjo un aumento medio del QTcF de aproximadamente 7,0 ms con respecto al valor basal en comparación con el placebo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

5217



En este estudio, las dosis de 15 mg y 75 mg de darifenacina produjeron una variación media de la frecuencia cardiaca de 3,1 y 1,3 latidos por minuto, respectivamente, en comparación con el placebo. No obstante, en los estudios clínicos de fase II/III, las variaciones de la mediana de la frecuencia cardiaca tras el tratamiento con Enablex® no fueron diferentes de las registradas con el placebo.

Datos de toxicidad preclínica

Los datos de los estudios preclínicos convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva no evidenciaron peligros especiales para el ser humano.

Los estudios sobre la carcinogenicidad de darifenacina se realizaron en ratones y ratas. No se observaron indicios de carcinogenia relacionada con el fármaco en un estudio de 24 meses de duración con ratones que recibieron con los alimentos dosis de hasta 100 mg/Kg/día, con las que se alcanzó una AUC_{0-24h} unas 32 veces superior a la AUC de la DMRH (la AUC lograda con la dosis máxima recomendada en el ser humano, esto es 15 mg); lo mismo ocurrió en un estudio de 24 meses de duración en ratas que recibieron dosis de hasta 15 mg/Kg/día, con las que se alcanzaron AUC unas 12 veces superiores a la AUC de la DMRH en las ratas hembra, y unas 8 veces superiores a la AUC de la DMRH en las ratas macho.

Darifenacina no fue mutagénica en la prueba de mutación bacteriana (prueba de Ames) ni en la prueba con ovarios de hámster chino; tampoco fue clastogénica en la prueba de linfocitos humanos ni en la prueba citogenética *in vivo* con médula ósea de ratón.

No se observaron indicios de que el fármaco afectase a la fertilidad de las ratas macho ni hembra tratadas con dosis orales de hasta 50 mg/Kg/día. Las exposiciones en este estudio fueron unas 78 veces superiores a la AUC de la DMRH.

Darifenacina no fue teratógena en ratas y conejos en dosis de hasta 50 mg/Kg/día y 30 mg/Kg/día, respectivamente. En la rata, con la dosis de 50 mg/Kg hubo un retraso de la dosificación de las vértebras sacras y caudales que no se observó con las dosis de 3 y 10 mg/Kg; en ese estudio, la exposición con la dosis de 50 mg/Kg fue unas 59 veces superior a la AUC de la DMRH. En el conejo, con la dosis de 30 mg/Kg hubo un aumento de las pérdidas post implantación que no se observó con las dosis de 3 y 10 mg/Kg; en ese estudio, la exposición al fármaco libre con la dosis de 30 mg/Kg fue unas 28 veces superior al AUC de la DMRH. En estudios perinatales y postnatales en ratas, se observaron distocia, aumento de muertes fetales en el útero y toxicidad en el desarrollo post-natal (peso corporal de las crías y puntos de referencia del desarrollo) a niveles de exposición sistémica de hasta 11 veces el AUC 0-24h de la concentración plasmática libre de la MRHD.

Farmacocinética

Absorción

Una vez que se ha alcanzado el estado estacionario, la biodisponibilidad media estimada de la darifenacina administrada por vía oral es del 15 % con los comprimidos de 7,5 mg, y del 19 % con los de 15 mg. La darifenacina se absorbe

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

CF

por completo (>98 %) después de la administración por vía oral, aunque la biodisponibilidad por esa vía se ve limitada por el metabolismo de primer paso hepático (ver "Biotransformación/Metabolismo"). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan unas siete horas después de la administración de los comprimidos de liberación prolongada, y las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, hacia el sexto día de la administración. En el estado estacionario, las fluctuaciones de pico a valle de las concentraciones de darifenacina son pequeñas (0,87 con la dosis de 7,5 mg y 0,76 con la dosis de 15 mg), de modo que las concentraciones plasmáticas terapéuticas se mantienen durante el intervalo de administración. La comida no modifica la farmacocinética de la darifenacina durante la administración repetida de comprimidos de liberación prolongada.

Distribución

La darifenacina es una base lipófila y se halla unida en un 98 % a proteínas plasmáticas (principalmente a la glucoproteína ácida α_1). Se ha calculado que el volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) es de unos 163 litros.

Biotransformación/Metabolismo

La darifenacina se metaboliza extensamente en el hígado tras la administración oral. El metabolismo está mediado por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450. Las tres vías metabólicas principales son las siguientes:

- i Monohidroxilación del ciclo de dihidrobenzofurano;
- ii Apertura del ciclo del dihidrobenzofurano;
- iii N-desalquilación del nitrógeno pirrolidínico

Los productos iniciales de la hidroxilación y la N-desalquilación son los metabolitos circulantes más importantes, pero ninguno de ellos contribuye significativamente al efecto clínico global de la darifenacina.

Variabilidad en el metabolismo: un subgrupo de individuos (aproximadamente el 7 % de la población blanca) carece de enzima CYP2D6 funcionante. Por consiguiente, el metabolismo de la darifenacina en estos metabolizadores lentos estará mediado principalmente por la enzima CYP3A4. Los individuos que disponen de la forma funcionante de CYP2D6 se conocen como "metabolizadores rápidos".

Las razones metabolizadores lentos/metabolizadores rápidos de la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC de la darifenacina después de alcanzar el estado estacionario con la administración de 15 mg una vez al día fueron de 1,9 y 1,7; respectivamente.

Los datos farmacocinéticos poblacionales de la fase 3 indicaron que, en promedio, la exposición en el estado estacionario de los metabolizadores lentos es un 66 % superior a la de los metabolizadores rápidos. No obstante, existe una gran superposición entre los intervalos de exposiciones observadas en ambas poblaciones (Ver "Posología/Dosificación-Modo de administración") y la experiencia clínica confirma que los metabolizadores lentos no necesitan una posología especial.

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral de ^{14}C -darifenacina en solución a voluntarios sanos, aproximadamente el 60 % de la radioactividad se recuperó en la



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Aooderada

5217



orina y el 40 % en las heces. Sólo un pequeño porcentaje de la dosis excretada consistió en darifenacina inalterada (3 %). Se estima que la depuración (clearance) de la darifenacina es de 40 litros/hora en los metabolizadores rápidos y de 32 litros/hora en los metabolizadores lentos. La vida media de eliminación del fármaco tras su administración repetida es de aproximadamente 13 a 19 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

No se deben hacer ajustes posológicos especiales en función del sexo del individuo. Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de los pacientes indicó que la exposición a la darifenacina es un 23 % inferior en los varones. En los ensayos clínicos, ni la inocuidad ni la eficacia se vieron afectadas por el sexo de los individuos.

Pacientes de edad avanzada

Los ancianos no necesitan una posología especial.

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de los pacientes reveló que la depuración tendía a disminuir con la edad (19 % por década según el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los pacientes de 60 a 89 años participantes en estudios de fase 3). Los perfiles de inocuidad y de eficacia no se vieron afectados por la edad.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la farmacocinética de la darifenacina en la población pediátrica.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal no necesitan una posología especial. Un pequeño estudio (n=24) de individuos con insuficiencia renal de grado variable (depuración de la creatinina entre 10 y 136 ml/min), que habían recibido 15 mg de darifenacina una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario, no reveló relación alguna entre la función renal y la depuración de la darifenacina.

Insuficiencia hepática

Se investigó la farmacocinética de la darifenacina en individuos con insuficiencia hepática leve o moderada (grados A y B de Child-Pugh, respectivamente) que recibieron 15 mg de darifenacina una vez al día hasta alcanzar el estado estacionario. La insuficiencia hepática leve no afectó la farmacocinética de la darifenacina. Sin embargo, la unión de la darifenacina a las proteínas se vio afectada por la insuficiencia hepática moderada. Después del ajuste por la unión de proteínas plasmáticas, la exposición a la darifenacina no unida en los individuos con insuficiencia hepática moderada es unas 4,7 veces superior a la de los individuos con función hepática normal.

Posología /Dosificación - Modo de Administración

Posología/Dosificación

Población destinataria general

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apederada

FD

5217



Adultos

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg diarios. En aquellos pacientes que necesiten un mayor alivio de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 15 mg diarios, a partir de las dos semanas de haber comenzado el tratamiento y según la respuesta de cada individuo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver "Farmacocinética").

Uso en pediatría

No se han realizado estudios en niños. Por ende, hasta que haya más información disponible, no se recomienda usar Enablex® en niños.

Uso en la insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Uso en la insuficiencia hepática

Aunque la exposición puede ser más elevada en esta población (ver "Farmacocinética"), no son necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh). La dosis diaria de Enablex® no debe sobrepasar los 7,5 mg en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). No se recomienda el uso de Enablex® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Modo de administración

Enablex® debe ser administrado con líquido una vez al día. Puede tomarse con o sin alimentos, y deben tragarse los comprimidos enteros; no masticar, partir o triturar.

Contraindicaciones

Enablex® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Retención urinaria
- Retención gástrica
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

Advertencias

Enablex® ha de administrarse con precaución a pacientes con:

- obstrucción del flujo de salida vesical,
- riesgo de retención urinaria,
- constipación severa (definido como 2 o menos movimientos intestinales semanales),

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

5217



- trastornos obstructivos del tracto gastrointestinal, como la estenosis pilórica (ver “Contraindicaciones”),
- riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal.

Enablex® debe usarse con precaución en pacientes que están siendo tratados por glaucoma de ángulo estrecho.

Al igual que con otros medicamentos antimuscarínicos, los pacientes deben ser instruidos para discontinuar Enablex® y buscar atención médica inmediata en caso de experimentar edema de lengua o de larofaringe, o dificultad para respirar (ver “Reacciones Adversas”).

Precauciones

Interacciones

Efectos que otros medicamentos ejercen en la darifenacina

Las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 son los principales catalizadores del metabolismo de la darifenacina. Por consiguiente, los inhibidores de estas enzimas pueden afectar a la farmacocinética de la darifenacina (ver “Farmacocinética”).

Inhibidores de la CYP2D6: No es necesaria ninguna posología especial en presencia de inhibidores de la CYP2D6. Tras la administración de 30 mg una vez al día (dosis doble de la recomendada) hasta alcanzar el estado estacionario, la exposición a la darifenacina fue un 33 % mayor en presencia de 20 mg de paroxetina (un inhibidor potente de la CYP2D6).

Inhibidores de la CYP3A4: No es necesaria ninguna posología especial en presencia de inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, fluconazol, eritromicina). La dosis diaria de darifenacina no debe sobrepasar los 7,5 mg si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, miconazol, troleandomicina, nefazadona y ritonavir.

Inhibidores mixtos de la CYP3A4: Tras la administración de 30 mg diarios de darifenacina hasta alcanzar el estado estacionario, los C_{max} y AUC medios de darifenacina fueron un 42% y 34% superiores, respectivamente, en presencia de cimetidina, un inhibidor mixto de la CYP450.

Inhibidores de la glicoproteína-P: Darifenacina es sustrato de la glicoproteína-P. El efecto in vivo de la exposición a los inhibidores de la glicoproteína-P no ha sido estudiado.

Efectos de la darifenacina en otros medicamentos

Sustratos de la CYP2D6: Se debe tener cuidado al utilizar la darifenacina con medicamentos cuyo metabolismo dependa principalmente de la CYP2D6 y cuyo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apodórate

CPA

margen de seguridad sea estrecho, como flecainida, tioridazina o antidepresivos tricíclicos, como imipramina.

Sustratos de la CYP3A4: La darifenacina no ejerce efectos clínicos importantes en la exposición de midazolam, un sustrato de la CYP3A4, ni tampoco afecta a la farmacocinética de los anticonceptivos orales, como el levonorgestrel o el etinilestradiol.

Otros medicamentos:

Warfarina: se debe mantener la monitorización terapéutica habitual del tiempo de protrombina. La coadministración de darifenacina y warfarina no modifica el efecto de warfarina sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina: se debe realizar monitoreo de los niveles plasmáticos de digoxina al inicio, al final y ante el cambio de dosis de darifenacina. Cuando darifenacina 30 mg al día (doble de la dosis diaria recomendada) se coadministró con digoxina en su estado estacionario aumentó ligeramente la exposición de digoxina.

Antimuscarínicos: La coadministración de Enablex® y otros antimuscarínicos puede incrementar la frecuencia o la intensidad de los efectos farmacológicos antimuscarínicos, tales como la xerostomía, el estreñimiento o la visión borrosa.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: No se han realizado estudios de la darifenacina en mujeres embarazadas. Enablex® debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

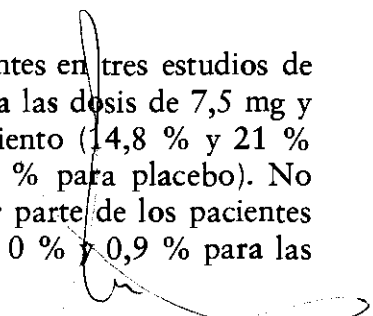
Lactancia: La darifenacina se excreta en la leche de la rata. No se sabe si la darifenacina pasa a la leche humana; por consiguiente, debe tenerse cautela a la hora de administrar Enablex® durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Enablex® sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No obstante, Enablex® puede producir mareos o visión borrosa. Los pacientes que sufran estos efectos colaterales no deben conducir, utilizar máquinas, ni efectuar otras tareas que requieran atención.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes en tres estudios de fase 3 (n = 1069) fueron la xerostomía (20,2 % y 35 % para las dosis de 7,5 mg y 15 mg respectivamente vs. 8 % para placebo) y el estreñimiento (14,8 % y 21 % para las dosis de 7,5 mg y 15 mg, respectivamente vs. 5,4 % para placebo). No obstante, los porcentajes de interrupción del tratamiento por parte de los pacientes debido a estas reacciones adversas fueron bajos (xerostomía: 0 % y 0,9 % para las



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



dosis de 7,5 y 15 mg respectivamente, estreñimiento: 0,6 % y 1,2 % para las dosis de 7,5 y 15 mg respectivamente).

Las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos pivotales (Tabla 2) con dosis de 7,5 y 15 mg de darifenacina se encuentran clasificadas según sistemas de órganos según MedDRA. Dentro de cada sistema de órganos, las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, con las de mayor frecuencia al principio. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia son las siguientes (CIOMS III): muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), incluidos los informes aislados.

Casi todas las reacciones adversas eran leves o moderadas y en la mayoría de los pacientes no fue necesario interrumpir el tratamiento. La incidencia de eventos adversos serios con la administración de 7,5 y 15 mg de darifenacina una vez al día fue similar a la del placebo.

Tabla 2

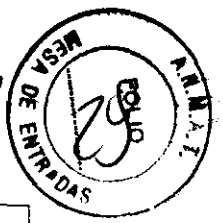
Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

Trastornos generales		
Infrecuentes		Edema periférico, astenia, edema facial, edema
Trastornos vasculares		
Infrecuentes		Hipertensión
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes		Estreñimiento, xerostomía
Frecuentes		Dolor abdominal, náusea, dispepsia
Infrecuentes		Flatulencia, diarrea, ulceración de la boca
Hallazgos		
Infrecuentes		Aumento de GPT, aumento de GOT;
Trastornos psiquiátricos		
Infrecuentes		Insomnio, trastornos del pensamiento
Trastornos del sistema nervioso		
Frecuentes		Cefalea
Infrecuentes		Mareos, disgeusia, somnolencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes		Sequedad nasal
Infrecuentes		Disnea, aumento de la tos, rinitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Infrecuentes		Exantema, xerodermia, prurito, hiperhidrosis
Trastornos renales y urinarios		
Infrecuentes		Retención urinaria, trastornos del tracto

Novartis Argentina S.A.
 Fam. Elsa Orosa
 Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

F/10

5 2 1 7



	urinario, dolor de vejiga
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Infrecuentes	Disfunción eréctil, vaginitis
Lesiones, intoxicaciones, y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Infrecuentes	Lesiones accidentales
Trastornos oculares	
Frecuentes	Xeroftalmia
Infrecuentes	Trastornos visuales
Infecciones	
Infrecuentes	Infección de las vías urinarias

En un estudio con dosis escalonadas flexibles (n = 395) en el que se evaluó el régimen posológico aprobado para la comercialización, el perfil general de reacciones adversas fue similar al observado en el análisis conjunto de los tres estudios pivotaes con dosis fijas; la diferencia más importante correspondió a las reacciones adversas muy frecuentes. Se notificó xerostomía en el 18,7 % de los pacientes tratados con darifenacina y en el 8,7 % de los tratados con placebo, y estreñimiento en el 20,9 % y 7,9 %; respectivamente. Las interrupciones del tratamiento debido a estas reacciones adversas fueron raras en los pacientes tratados con darifenacina (0,7 % debido a la xerostomía; y 2,2 % debido al estreñimiento).

La incidencia de eventos adversos con las dosis de 7,5 mg y 15 mg de Enablex® disminuyó a lo largo de los 6 meses de tratamiento. El porcentaje de casos que interrumpieron el tratamiento presentó una tendencia similar.

Reacciones adversas obtenidas de experiencia post-marketing

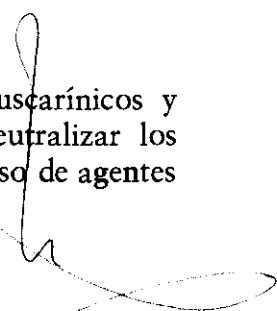
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en base a notificaciones espontáneas durante la etapa de post-comercialización:

- reacciones de hipersensibilidad generalizada
- angioedema con o sin obstrucción de las vías aéreas (ver "Advertencias" y "Precauciones").

Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria, y que se basa en una población de tamaño incierto, no siempre es posible efectuar una estimación de su frecuencia.

Sobredosificación

Las sobredosis de darifenacina pueden tener intensos efectos antimuscarínicos y deben tratarse en consecuencia. El tratamiento se debe dirigir a neutralizar los síntomas antimuscarínicos bajo una cuidadosa supervisión médica. El uso de agentes tales como la fisostigmina puede contribuir a neutralizar tales síntomas.


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Directora Técnica M.N. 15.575
 Ste. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

5 2 1 7



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo este prospecto detenidamente antes de comenzar el tratamiento con este medicamento

Conserve este prospecto. Es posible que necesite leerlo nuevamente.

Si tiene alguna duda, por favor consulte a su médico o farmacéutico. Este medicamento ha sido recetado para usted y no debe dárselo a otras personas ni utilizarlo para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos adversos se vuelve grave, o si observa algún efecto adverso no incluido en este prospecto, infórmeselo a su médico o farmacéutico.

1. Qué es Enablex® y para qué se utiliza

Enablex® se utiliza para el tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva, que se caracteriza por una necesidad imperiosa de ir al baño a orinar, orinar con frecuencia y, a veces, no llegar a tiempo y orinarse encima (incontinencia de urgencia).

Enablex® pertenece a una clase de medicamentos llamados "antimuscarínicos", que relajan los músculos de la vejiga. Esto permite aguantar más tiempo para ir al baño y aumentar la cantidad de líquido que puede almacenar la vejiga.

Este producto debe tomarse solo bajo la supervisión de un médico.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa Enablex® o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte al médico.

2. Antes de tomar Enablex®

Enablex® deberá ser prescripto solo por un médico. Siga detenidamente las instrucciones del médico.

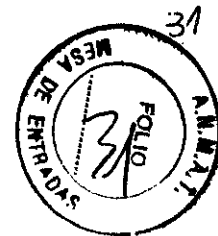
No tome Enablex®

- Si es alérgico (hipersensible) a la darifenacina o ha experimentado una reacción alérgica al tomar Enablex® o cualquiera de sus otros componentes.
- Si tiene dificultades para orinar debido a un bloqueo de la vejiga (signo de retención urinaria).
- Si padece vaciamiento gástrico lento o retardado (signos de retención gástrica).
- Si sufre de presión elevada en los ojos con pérdida gradual de la visión (signos de glaucoma de ángulo estrecho no controlado).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

4

521Z



Si padece alguno de estos trastornos, comuníquese al médico antes de empezar a tomar Enablex®.

Si Ud. piensa que puede ser alérgico, solicite consejo a su médico.

Tenga especial cuidado con el uso de Enablex®

- Si tiene dificultades para evacuar la vejiga o un chorro de orina pequeño.
- Si padece de constipación severa.
- Si el médico le ha comunicado que sufre trastornos gastrointestinales que afecten el tránsito y la digestión de los alimentos debido a una obstrucción o a otras causas.
- Si recibe tratamiento por presión elevada en los ojos con pérdida gradual de la visión (tratamiento para glaucoma de ángulo estrecho).
- Si tiene problemas hepáticos.

Si usted se encuentra en alguna de estas situaciones, dígaselo al médico antes de tomar Enablex®.

Si experimenta:

- Exantema, prurito, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo (signos de reacción alérgica severa).
- Inflamación de la cara, labios, lengua y/o garganta (signos de angioedema).

Si usted tiene alguno de estos síntomas, deje de tomar Enablex® y infórmele a su médico inmediatamente.

Uso en personas mayores (> 65 años)

Las personas mayores de 65 años pueden utilizar Enablex®. Si usted tiene más de 65 años, se le recetará la misma dosis que a cualquier otro adulto.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se han llevado a cabo estudios en niños. Por consiguiente, hasta que no se disponga de más información no se recomienda el uso de Enablex® en estos pacientes.

Embarazo

Si usted está embarazada o piensa que puede estarlo, dígaselo al médico. Enablex® no debe utilizarse durante el embarazo si no es estrictamente necesario. El médico le explicará los riesgos del tratamiento con Enablex® durante el embarazo.

Mujeres que amamantan

Si está en periodo de lactancia, consulte al médico. Durante la lactancia debe tomarse Enablex® con precaución.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Enablex® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes que se encuentren tomando Enablex® pueden experimentar mareos o visión borrosa. Si padeciera alguno de estos síntomas durante la toma de Enablex®, consulte al médico sobre una posible

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Directora Técnica M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

modificación de la dosis o un cambio de tratamiento. No debe conducir ni utilizar máquinas mientras sufra estos síntomas.

Administración de otros medicamentos con Enablex®

Informe al médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos incluso aquéllos adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden interactuar con Enablex®, a saber:

- Algunos antibióticos (por ej. troleandomicina)
- Algunos antifúngicos (por ej. ketoconazol, itraconazol, miconazol)
- Algunos antivirales (p. ej., ritonavir)
- Algunos antipsicóticos (por ej. tioridazina)
- Algunos antidepresivos (por ej. imipramina, nefazadona)
- Algunos medicamentos utilizados para tratar problemas cardiacos (por ej. flecainida, digoxina)
- Algunos medicamentos utilizados para reducir la producción de ácido en el estómago (p. ej. cimetidina)
- Otros antimuscarínicos (p. ej., tolterodina, oxibutinina)

Informe al médico o farmacéutico sobre estos u otros medicamentos.

Uso de Enablex® con alimentos y bebidas

Enablex® debería ser tomado con líquido. Usted puede tomar Enablex® con o sin alimentos.

3. Cómo tomar Enablex®

Siga exactamente las instrucciones del médico sobre la administración de Enablex®. No exceda la dosis recomendada.

Consulte al médico o farmacéutico si tiene dudas. Si estima que la acción de Enablex® es demasiado intensa o débil, avise al médico.

¿Cuánto Enablex® tomar?

Enablex® es un medicamento para adultos (18 años o más).

La dosis inicial recomendada es de un comprimido de 7,5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, el médico puede aumentar la dosis a 15 mg al día, a partir de las 2 semanas luego de haber comenzado el tratamiento.

Enablex® tiene que utilizarse con especial cuidado en pacientes con problemas hepáticos. Avise al médico si tiene problemas hepáticos. Dependiendo de la gravedad de éstos, el médico decidirá si puede tomar Enablex® y cuánto debe tomar.

Los pacientes que toman determinados medicamentos (algunos antibióticos, antifúngicos o antivirales) no deberían consumir más de 7,5 mg diarios. Algunos de estos medicamentos se enumeran más arriba, ver *Administración de otros medicamentos*.

¿Cuándo y cómo tomar Enablex®?

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Directora Técnica M.N. 15.576
Site de Asuntos Regulatorios
Apoderada

5217



Tome los comprimidos de Enablex® una vez al día con agua, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimento. Trague los comprimidos enteros. No los mastique, ni los parta o triture.

¿Durante cuánto tiempo hay que tomar Enablex®?

No interrumpa el tratamiento antes de tiempo por no ver un efecto inmediato. La vejiga necesita tiempo para adaptarse. Termine el tratamiento que le ha recetado el médico. Si no ha observado ningún efecto entonces, avise al médico. Siga las instrucciones del médico.

Qué hacer si toma una cantidad de Enablex® mayor de la debida

Si toma más comprimidos de los debidos, o si alguien toma accidentalmente este medicamento, acuda inmediatamente al médico o al hospital para recibir asesoramiento. Muéstreles el envase de los comprimidos.

Qué hacer si olvida tomar Enablex®

Si se olvida de tomar una dosis de Enablex®, hágalo tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si falta poco para la siguiente dosis, pase por alto la dosis que olvidó y tome la siguiente dosis en el momento habitual.

No tome dosis dobles para compensar la que no tomó. Esto puede aumentar las probabilidades de que sufra algún efecto secundario indeseado.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, Enablex® puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los padecen.

Los efectos secundarios producidos durante la toma de Enablex® normalmente son leves o moderados y generalmente pasajeros.

Algunos efectos secundarios podrían ser graves:

- Exantema, prurito, urticaria, mareo (posibles signos de reacción alérgica severa)
- Dificultad para respirar o tragar, inflamación principalmente de la cara y de la garganta (signos de angioedema)

Si usted experimenta alguno de estos efectos, deje de tomar Enablex® y dígaselo a su médico de inmediato.

Efectos secundarios muy frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a 1 o más de cada 10 pacientes.

- Sequedad de boca
- Constipación

Si alguno de estos efectos secundarios es grave, dígaselo a su médico.

Efectos secundarios frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Dolor de cabeza
- Dolor abdominal
- Dolor de estómago después de las comidas

[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.57
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

[Handwritten initials]

5217



- Náuseas
- Sequedad de los ojos
- Sequedad nasal

Si alguno de estos efectos secundarios es grave, dígaselo a su médico.

Efectos adversos infrecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

Debilidad, lesiones accidentales, hinchazón facial, aumento de la tensión arterial, diarrea, flatulencias, inflamación de la mucosa bucal, aumento de las enzimas hepáticas, hinchazón de manos, tobillos o pies, edemas generalizados, mareo, insomnio, somnolencia, pensamientos anómalos, rinorrea (rinitis: aumento de la secreción nasal), aumento de la tos, dificultad para respirar, sequedad de la piel, picazón, exantema, sudoración, trastornos visuales, alteración del sentido del gusto, trastorno o infección de las vías urinarias, impotencia, flujo y picazón vaginal, dolor vesical, dificultad o dolor al orinar.

Si alguno de estos efectos secundarios es grave, dígaselo a su médico.

Si observa algún otro efecto secundario no mencionado en este prospecto, avise al médico o farmacéutico.

Presentaciones

Enablex® 7,5 mg: Envases con 7, 14, 28, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada

Enablex® 15 mg: Envases con 7, 14, 28, 49, 56 y 98 comprimidos de liberación prolongada

Almacenamiento de Enablex®

- Manténgalo fuera del alcance y la vista de los niños.
- Conservar a menos de 25°C y al abrigo de la luz.
- No lo utilice después de la fecha de caducidad que se indica en la caja.
- No lo utilice si el envase está dañado o muestra signos de adulteración.

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332, Stein, Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°52.540

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Domicilio Legal - Ramallo 1851 - (C1429DUC) Capital Federal
Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr Lucio Jeroncic-Químico, Farmacéutico

B.P.I. / BPL: 15/02/2011.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada