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

DISPOSICIÓN N° 3770

BUENOS AIRES, 29 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020564-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones FINADIET S.A.C.I.F.I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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

DISPOSICIÓN N° 3770

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

DISPOSICIÓN N° 3770

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y el Decreto Nº 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DARIFIN y nombre/s genérico/s DARIFENACINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por FINADIET S.A.C.I.F.I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

DISPOSICIÓN N° 3770

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-020564-11-7

DISPOSICIÓN Nº: 3770

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 3770

Nombre comercial: DARIFIN.

Nombre/s genérico/s: DARIFENACINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: HIPOLITO YRIGOYEN 3769/71, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: DARIFIN 7.5.

Clasificación ATC: G04BD10.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA, LOS SINTOMAS DE LA VEJIGA HIPERACTIVA SON LA URGENCIA, LA INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA.

Concentración/es: 8.92 mg DE DARIFENACINA BROMHIDRATO (EQUIVALENTE A

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

7.5 mg DE DARIFENACINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DARIFENACINA BROMHIDRATO 8.92 mg (EQUIVALENTE A 7.5 mg DE DARIFENACINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 110 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 80 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 – TALCO) 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: DARIFIN 15.

Clasificación ATC: G04BD10.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA, LOS SINTOMAS DE LA VEJIGA HIPERACTIVA SON LA URGENCIA, LA INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA.

Concentración/es: 17.84 mg DE DARIFENACINA BROMHIDRATO (EQUIVALENTE A 15 mg DE DARIFENACINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DARIFENACINA BROMHIDRATO 17.84 mg (EQUIVALENTE A 15 mg DE DARIFENACINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 110 mg, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.05 mcg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 80 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 – TALCO) 9.95 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y

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

1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **3770**

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3770

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020564-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3770, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por FINADIET S.A.C.I.F.I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DARIFIN.

Nombre/s genérico/s: DARIFENACINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: HIPOLITO YRIGOYEN 3769/71, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: DARIFIN 7.5.

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

Clasificación ATC: G04BD10.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA, LOS SINTOMAS DE LA VEJIGA HIPERACTIVA SON LA URGENCIA, LA INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA.

Concentración/es: 8.92 mg DE DARIFENACINA BROMHIDRATO (EQUIVALENTE A 7.5 mg DE DARIFENACINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DARIFENACINA BROMHIDRATO 8.92 mg (EQUIVALENTE A 7.5 mg DE DARIFENACINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 110 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 80 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 – TALCO) 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: DARIFIN 15.

Clasificación ATC: G04BD10.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA, LOS SINTOMAS DE LA VEJIGA HIPERACTIVA SON LA URGENCIA, LA INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA.

Concentración/es: 17.84 mg DE DARIFENACINA BROMHIDRATO (EQUIVALENTE A 15 mg DE DARIFENACINA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DARIFENACINA BROMHIDRATO 17.84 mg (EQUIVALENTE A 15 mg DE DARIFENACINA).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 300 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 110 mg, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.05 mcg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 80 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 – TALCO) 9.95 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

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

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a FINADIET S.A.C.I.F.I. el Certificado Nº 56746, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 29 JUN 2012 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3770

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

3770

PROYECTO DE RÓTULO Y ETIQUETA

Industria Argentina **Contenido:** 10 Comprimidos recubiertos

DARIFIN 7,5

DARIFENACINA

Comprimidos de Liberación Prolongada

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene:

Darifenacina (como bromhidrato) 7,5 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C

Proteger de la luz

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Dagmar C. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C 1208 ABE Buenos Aires

Tel. 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

NOTA: El texto se repite en las presentaciones de: 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comp. rec. Las presentaciones por 500 y 1000 comp. rec. corresponden al Uso Hospitalario.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

DAGMAR C. J. GREMER DE LA LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

3770 (30)

PROYECTO DE RÓTULO Y ETIQUETA

Industria Argentina **Contenido:** 10 Comprimidos recubiertos

DARIFIN 15

DARIFENACINA

Comprimidos de Liberación Prolongada

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene:

Darifenacina (como bromhidrato) 15 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Fosfato de calcio dibásico anhidro, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Amarillo ocaso laca alumínica, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15 y 30 °C

Proteger de la luz

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Dagmar C. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71

C 1208 ABE Buenos Aires

Tel. 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

NOTA: El texto se repite en las presentaciones de: 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comp. rec. Las presentaciones por 500 y 1000 comp. rec. corresponden al Uso Hospitalario.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

DAGMAR C. J. GREMER DE LA LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA

3770

A.N.M.A.T. FOLIO 522 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO Industria Argentina

DARIFIN 7,5 y 15

DARIFENACINA 7,5 y 15 mg

Comprimidos de Liberación Prolongada

Venta Bajo Receta

Composición

DARIFIN 7,5

Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene:

Darifenacina (como bromhidrato) 7,5 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 110 mg, Fosfato de calcio dibásico anhidro 80 mg, Estearato de magnesio 3 mg, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 10 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg

DARIFIN 15

Cada comprimido de Liberación Prolongada contiene:

Darifenacina (como bromhidrato) 15 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 110 mg, Fosfato de calcio dibásico anhidro 80 mg, Estearato de magnesio 3 mg, Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco 10 mg, Amarillo ocaso laca aluminica 0,05 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 300 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Darifenacina es un antagonista competitivo del receptor muscarínico. Los receptores muscarínicos juegan un rol importante en las funciones mayores

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADET S.A.
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 8818

A.N.M.A.T. FOLIO 523 FIRMA DE ENTRADA

mediadas colinérgicamente, incluyendo contracciones de los músculos lisos de la vejiga y la estimulación de la secreción de la saliva.

Los estudios in vitro utilizando subtipos de receptores muscarínicos recombinantes humanos muestran que la darifenacina tiene una mayor afinidad por el receptor M3 que por otros receptores muscarínicos conocidos (9 y 12 veces más afinidad por M3 comparados a M1 y M5, respectivamente y 59 veces más afinidad por M3 comparado con ambos M2 y M4). Los receptores M3 están involucrados en la contracción de la musculatura lisa de la vejiga humana y el aparato gastrointestinal, en la producción de saliva y en la función esfinteriana del iris. Los efectos adversos del medicamento tales como sequedad bucal, constipación y visión anormal pueden ser mediados a través de los receptores M3 de estos órganos.

En pacientes con contracciones involuntarias del detrusor, fue demostrada la capacidad aumentada de la vejiga por un incremento del volumen umbral por contracciones inestables y disminución de la frecuencia de las contracciones detrusoras inestables después del tratamiento con darifenacina comprimidos de liberación prolongada. Estos hallazgos se relacionan con una acción antimuscarínica en la vejiga.

Farmacocinética

Absorción: Después de la administración oral de darifenacina, las concentraciones pico en plasma son alcanzadas aproximadamente siete horas después de la dosis múltiple y las concentraciones plasmáticas de estado estable son alcanzadas hacia el sexto día de dosis.

Con la comida no hay alteración de la farmacocinética de dosis múltiples de darifenacina comprimidos de liberación prolongada.

Distribución: Darifenacina se liga aproximadamente 98% a las proteínas plasmáticas (primariamente a la alfa-1-glicoproteína ácida). El volumen de distribución de estado estable (Vss) se estima en 163 litros.

Metabolismo: Darifenacina es extensamente metabolizada por el hígado siguiendo la dosis oral. El metabolismo es mediado por las enzimas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4. Las tres principales vías metabólicas son

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. J. BREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 8818

A.N.M.A.T. FOLIO 524 FECHA DE ENTRADA

la monohidroxidación en el anillo dihidrobenzofurano, la apertura del anillo dihidrobenzofurano, N-dealquilación del nitrógeno pirrolidínico.

Los productos iniciales del pasaje de la hidroxilación y la N-dealquilación son los metabolitos circulantes mayores pero no son propensos a contribuir significativamente con el efecto clínico total de darifenacina.

Variabilidad en el Metabolismo: Un subgrupo de individuos (aproximadamente 7% caucásicos y 2% de afro-americanos) son metabolizadores lentos de las drogas metabolizadas por CYP2D6. Los individuos con actividad CYP2D6 normal son referidos como metabolizadores rápidos. El metabolismo de la darifenacina en metabolizadores CYP2D6 lentos será principalmente mediada vía CYP3A4. Las tasas de darifenacina para la Cmax y la AUC siguiendo a la darifenacina 15 mg una vez al día en estado estable fueron 1.9 y 1.7, respectivamente.

Excreción: Siguiendo a la administración de una dosis oral de una solución de 14C-darifenacina, aproximadamente el 60% de la radioactividad fue recuperada en la orina y el 40% en las heces. Sólo un pequeño porcentaje de la dosis excretada fue darifenacina sin cambios (3%).

El clearance de darifenacina estimado es 40 L/h parametabolizadores rápidos y 32 L/h para metabolizadores lentos. La vida media de eliminación de la darifenacina siguiendo a la dosis crónica es aproximadamente de 13-19 horas.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Edad: Ningún ajuste de dosis es recomendado para los pacientes de edad avanzada.

Un análisis farmacocinético de la población de los datos de los pacientes indicó una tendencia al clearance de darifenacina a disminuir con la edad (6% por década relativa a la edad promedio de 44 años). Siguiendo la administración de darifenacina 15 mg diarios, los niveles estables alcanzados fueron 12-19 % más altos en voluntarios entre 45 y 65 años de edad comparados a voluntarios más jóvenes de edades entre 18 y 44 años (ver PRECAUCIONES, Uso en Geriatría).

Pediátrico: La farmacocinética de darifenacina no ha sido estudiada en la población pediátrica.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. J. BREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6818

A.N.M.A.T. FOLIO 322 MESA DE ENTRADAS

Género: No se recomienda dosis de ajuste basada en el género.

La Cmax y la AUC de la darifenacina al alcanzar un nivel estable fueron aproximadamente 57%-79% y 61%-73% más alta en mujeres que en hombres, respectivamente.

Raza: El efecto de la raza en la farmacocinética de darifenacina no ha sido caracterizado.

Insuficiencia renal: No se recomienda dosis de ajuste para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: La dosis diaria de darifenacina no deberá exceder los 7,5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) (ver PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Ninguna dosis de ajuste se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).

La insuficiencia hepática leve no tiene efecto en la farmacocinética de darifenacina. Sin embargo, la ligadura de proteínas de darifenacina fue afectada por la insuficiencia hepática moderada. Después de ajustar la ligadura plasmática de proteínas, la exposición de darifenacina no ligada fue estimada a ser 4.7 veces más alta en sujetos con insuficiencia hepática moderada que en los sujetos con función hepática normal.

Los sujetos con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) no han sido estudiados, por lo tanto darifenacina no está recomendada para el uso en estos pacientes (ver PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

La dosis inicial recomendada de darifenacina, comprimidos de liberación prolongada es 7,5 mg una vez al día.

La dosis puede ser incrementada a 15 mg una vez al día, luego de haber transcurrido un período de dos semanas después de haber comenzado con la terapia.

Darifenacina comprimidos de liberación prolongada deberán ser tomados una vez al día con líquido. Pueden ser tomados con o sin comida, y deberán ser tragados enteros y no ser masticados, divididos o pulverizados.

IONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DASMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6818

3770

A.N.M.A.T. FOLIO 326 HORA DE ENTRADA

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada o cuando se coadministra con inhibidores potentes CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina y nefazodona), la dosis diaria de darifenacina no deberá exceder 7,5 mg. No se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

CONTRAINDICACIONES

Darifenacina 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

Darifenacina debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción del flujo de salida vesical, riesgo de retención urinaria, constipación severa (definido como 2 o menos movimientos intestinales semanales), trastornos obstructivos del tracto gastrointestinal, como la estenosis pilórica o con riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal.

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

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 darifenacina. Por consiguiente, los inhibidores de estas enzimas pueden afectar a la farmacocinética de la darifenacina.

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).

IONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 8818

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

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, nefazodona y ritonavir.

Efectos de darifenacina en otros medicamentos - Sustratos de la CYP2D6:

Se debe tener cuidado al utilizar darifenacina con medicamentos cuyo metabolismo dependa principalmente de la CYP2D6 y cuyo margen de seguridad sea estrecho, como flecainida, tioridazina o antidepresivos triciclicos, como imipramina.

Sustratos de la CYP3A4: darifenacina no ejerce efectos clínicos importantes en la exposición de midazolam, un sustrato de la CYP3A4, ni tampoco afecta a la farmacocinetica 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 coadminstracion de darifenacina y warfarina no modifica el efecto de warfarina sobre el tiempo de protorombina.

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 dia (doble de la dosis diaria recomendada) se coadministro con digoxina en su estado estacionario aumento ligeramente la exposición de digoxina.

Antimuscarínicos: La coadministracion de darifenacina y otros antimuscarinicos puede incrementar la frecuencia o la intensidad de los efectos farmacológicos antimuscarínicos, tales como la xerostomia, el estreñimiento o la visión borrosa.

Embarazo - No se han realizado estudios con darifenacina en mujeres embarazadas, solo debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

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

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. U. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6818

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinas

No se han realizado estudios de los efectos de darifenacina sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas. No obstante, los antimuscarínicos como darifenacina pueden producir mareos o visión borrosa. Los pacientes que sufran estos efectos adversos no deben conducir ni utilizar maquinas.

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/dia, con las que se alcanzo una AUC0-24h 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/dia, 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 hamster chino; tampoco fue clastogénica en la prueba de linfocitos humanos ni en la prueba citogenética *in vivo* con medula 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/dia. Las exposiciones en este estudio fueron unas 78 veces superiores a la AUC de la DMRH.

La darifenacina no fue teratógena en ratas y conejos en dosis de hasta 50 mg/Kg/dia y 30 mg/Kg/dia, respectivamente. En la rata, con la dosis de 50 mg/Kg hubo un retraso de la osificación de las vértebras sacras y caudales que no se observo con las dosis de 3 y 10 mg/Kg; en ese estudio, la exposición con

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. J. BREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6818

A.N.M.A.T. FOLIO 529 HORA DE ENTRADA

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 perdidas post implantación que no se observo 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.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas con darifenacina 7,5 mg y 15 mg comprimidos de liberación prolongada

Estimación de frecuencias: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones

Poco frecuentes: infección de las vías urinarias

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, trastornos del pensamiento.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Mareo, disgeusia, somnolencia

Trastornos oculares

Frecuentes: Xeroftalmia

Poco frecuentes: <trastornos visuales

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Sequedad nasal. Poco frecuentes: Disnea, tos, rinitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca. Frecuentes: Dolor abdominal, nausea, dispepsia. Poco frecuentes: Flatulencia, diarrea, ulceración de la boca.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 8816

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Rash, piel seca, prurito, sudoración. No conocida: Angioedema.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Retención urinaria, trastornos de las vías urinarias, dolor de vejiga.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Disfunción eréctil, vaginitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Edema periférico, astenia, edema facial, edema.

Hallazgos

Poco frecuentes: Aumento de GPT, aumento de GOT.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: lesiones accidentales.

Metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: Aumento de GPT, aumento de GOT; edema

Experiencia post-comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas al uso de darifenacina durante la experiencia post-comercialización en todo el mundo: reacciones de hipersensibilidad generalizada incluyendo angioedema, estado de ánimo depresivo/alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones.

Al tratarse de casos espontáneos notificados durante la experiencia post-comercialización en todo el mundo, la frecuencia de estas reacciones adversas no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

SOBREDOSIS

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 fisostigmina contribuye a neutralizar tales síntomas.

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. J. GEMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 8818

3770

A.N.M.A.T. FOLIO 531 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

"Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños."

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

Proteger de la luz

Presentaciones

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos.

Para USO HOSPITALARIO: envase conteniendo 500 y 1000 comprimidos

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dirección Técnica: Dagmar Carolina J. Gremer de Lago. Farmacéutica.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 - C1208ABE

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

TE: 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar

Fecha de la última revisión:..../...../.....

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

LAB. FINADIET S.A.
DAGMAR C. J. GREMER DE LAGO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6818