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

DISPOSICIÓN N° 3020

BUENOS AIRES, 21 MAY 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-024051-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CONTINEX / DARIFENACINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 7,5 mg – 15,00 mg, aprobada por Certificado N° 55.076.

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 N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 57 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 CONTINEX / DARIFENACINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 7,5 mg – 15,00 mg, aprobada por Certificado Nº 55.076 y Disposición Nº 3480/09, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 35 a 52.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3480/09 los prospectos autorizados por las fojas 35 a 40, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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 Nº 55.076 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-024051-12-1

DISPOSICIÓN Nº 3020

js

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 3020 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.076 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CONTINEX / DARIFENACINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 7,5 mg – 15,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3480/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007701-08-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2648/10.-	Prospectos de fs. 35 a 52, corresponde desglosar de fs. 35 a 40.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº

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

21 MAY 2013

55.076 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-024051-12-1

DISPOSICIÓN Nº 3020

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

js

A.N.M.A.T. FOLIO 35

CONTINEX 7,5 / 15

DARIFENACINA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina — Expendio bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Continex 7,5 contiene:

Darifenacina (como bromhidrato) 7,50 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.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Continex 15 contiene:

Darifenacina (como bromhidrato) 15,00 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 pardo, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiespasmódico urinario.

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La darifenacina es un antagonista selectivo del receptor muscarínico M_3, el principal subtipo de receptores involucrado en la contracción del músculo de la vejiga urinaria.

En estudios cistométricos en pacientes con contracciones involuntarias del detrusor, la 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 incontinencia 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.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 16.476

FARMACOCINÉTICA

Absorción: luego de la administración oral de darifenacina, la $C_{máx}$ 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: la darifenacina es extensamente metabolizada en el hígado. Las principales isoenzimas involucradas en el metabolismo de la 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 pirrolidínico. Los principales metabolitos de la darifenacina, productos de N-dealquilación e hidroxilación, son inactivos.

Excreción: con posterioridad a la administración de ^{14}C-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 ancianos: 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.

POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos, 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, nelfinavir, claritromicina y nefazadona), la dosis máxima recomendada es 7,5 mg una vez al día.

Forma 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 concomitantemente 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. La 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): la 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 la 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.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

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 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 ó 15 mg/día), se observó un incremento de la $C_{máx}$ y ABC de darifenacina, en especial en aquellos pacientes tratados con 15 mg/día (Véase POSOLOGIA Y FORMA 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.

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

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 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 ≥ 2 % y superior a placebo.

Gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, náuseas, diarrea.

Urogenitales: infección del tracto urinario.

Neurológicos: mareos.

Sensoriales: sequedad ocular.

Otros: astenia.

Otras reacciones adversas observadas con una incidencia ≥ 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 post-comercialización: 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)

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Dermatológicas: eritema multiforme, granuloma anular intersticial.

Cardiovasculares: palpitaciones, síncope.

Nervioso Central: confusión, alucinaciones, somnolencia.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN

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

Continex 15: Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No 55.076

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:

Dra. Estela Ferreyra
Apoderada

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476