

ENABLEX®
bromidrato de darifenacina**Forma farmacêutica, via de administração e apresentação comercializada**

Comprimidos de liberação prolongada com 7,5 mg ou 15 mg. Caixas com 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO**Composição:**

Cada comprimido de 7,5 mg contém: 8,929 mg de bromidrato de darifenacina (correspondente a 7,5 mg de darifenacina base). Excipientes: fosfato de cálcio hidrogenado anidro, hipromelose, estearato de magnésio, Opadry® branco (hipromelose, macrogol, talco e dióxido de titânio).

Cada comprimido de 15 mg contém: 17,857 mg de bromidrato de darifenacina (correspondente a 15 mg de darifenacina base). Excipientes: fosfato de cálcio hidrogenado anidro, hipromelose, estearato de magnésio, Opadry® branco (hipromelose, macrogol, talco e dióxido de titânio), Opadry® amarelo (hipromelose, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo) e Opadry® vermelho (hipromelose, macrogol, talco e óxido de ferro vermelho).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

ENABLEX pertence a uma classe de medicamentos denominada antimuscarínicos, que relaxa os músculos da bexiga. Ele permite a você segurar-se mais antes de ir ao banheiro e aumenta a quantidade de líquido que sua bexiga pode segurar.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

ENABLEX é utilizado para o tratamento dos sintomas da bexiga hiperativa, como vontade súbita de ir ao banheiro, necessidade de ir ao banheiro frequentemente e/ou não chegar ao banheiro a tempo e molhar-se (urge incontinência – não segurar a urina).

Este medicamento somente deve ser usado sob a supervisão de um médico.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ENABLEX será prescrito a você somente por um médico. Siga todas as orientações do médico cuidadosamente, mesmo se estas forem diferentes das informações gerais contidas nesta bula.

Não use ENABLEX nos seguintes casos:

- Se você é sensível (alérgico) ao ENABLEX ou a qualquer um dos componentes de ENABLEX;
- Se você tem dificuldades de urinar devido a uma obstrução da bexiga;
- Se você tem retenção gástrica (problemas para esvaziar o conteúdo do estômago);
- Se você sofre de glaucoma de ângulo estreito não controlado (pressão alta nos olhos com perda gradual da visão).

Se qualquer um destes itens se aplica a você, informe ao seu médico antes de tomar ENABLEX.

Se você acha que pode ser alérgico, se informe com seu médico.

Tome cuidado com ENABLEX especialmente:

- Se você tem dificuldades na eliminação da urina ou um fluxo de urina fraco;
- Se você tem constipação;
- Se você tem um problema gastrointestinal obstrutivo que afeta a passagem e digestão da comida, devido a uma obstrução ou outras causas - seu médico terá informado se você tem isso;
- Se você está recebendo tratamento para glaucoma de ângulo estreito;
- Se você tem problemas no fígado.

Se qualquer um destes itens se aplica a você, informe ao seu médico antes de tomar ENABLEX.

Idosos: ENABLEX pode ser usado por pessoas acima de 65 anos. Se você tem mais de 65 anos, receberá a mesma dose de adultos.

Crianças (menores de 18 anos): Nenhum estudo foi realizado em crianças. Dessa forma, até que se tenham mais informações disponíveis, o ENABLEX não é recomendado para ser usado em crianças.

Mulheres Grávidas: Se você está grávida ou acha que está grávida, informe ao seu médico.ENABLEX não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Seu médico irá discutir com você os riscos potenciais de tomar ENABLEX durante a gravidez.

Mães Amamentando: Se você está amamentando, peça orientação do seu médico. ENABLEX deve ser tomado com cuidado durante a amamentação.

Dirigir e/ou operar máquinas: Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, o ENABLEX, como outros medicamentos antimuscarínicos, pode causar tontura ou visão borrada. Se você tiver um desses sintomas enquanto estiver tomando o ENABLEX, consulte o seu médico para modificação da dose ou para considerar um tratamento alternativo. Você não deve dirigir e/ou operar máquinas se você for afetado por esses sintomas.

Tomando outros medicamentos com ENABLEX:

Informe ao seu médico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento.

Lembre-se também daqueles não prescritos por um médico.

Alguns medicamentos podem interagir com ENABLEX, incluindo:

- alguns antibióticos (ex.: troleandomicina),
- alguns antifúngicos (ex.: cetoconazol, itraconazol e miconazol),
- alguns antivirais (ex.: ritonavir),
- alguns antipsicóticos (ex.: tioridazina),
- alguns antidepressivos (ex.: imipramina, nefazodona),
- alguns medicamentos para tratar problemas no coração (ex.: flecainida e digoxina)
- outros antimuscarínicos (ex.: tolterodina, oxibutinina).

Certifique-se de informar ao seu médico sobre esses ou quaisquer outros medicamentos.

ENABLEX não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos de liberação prolongada de 7,5 mg de ENABLEX são redondos e brancos e os comprimidos de liberação prolongada de 15 mg de ENABLEX são redondos e cor de pêssego claro.

Siga cuidadosamente as orientações do seu médico. Não exceda a dosagem máxima recomendada. Você deve verificar com seu médico se você tem dúvidas. Se você tem a impressão de que o efeito de ENABLEX é muito forte ou muito fraco, converse com seu médico.

Quanto tomar:

ENABLEX é para uso de adultos (≥ 18 anos).

A dose inicial recomendada é de 7,5 mg ao dia. Dependendo da sua resposta e tolerabilidade ao ENABLEX, seu médico pode aumentar a dose para 15 mg ao dia, a partir de duas semanas do início do tratamento.

ENABLEX deve ser usado com cuidado especial em pacientes com problemas de fígado. Informe ao seu médico se você tem qualquer tipo de problema no fígado. Dependendo da gravidade do problema, seu médico decidirá se você pode tomar ENABLEX e quanto deve tomar.

Pacientes tomando certos medicamentos (ex.: alguns antibióticos, antifúngicos ou agentes antiretrovirais) não devem tomar mais do que 7,5 mg ao dia. Estes medicamentos estão listados, ver **Tomando outros medicamentos com ENABLEX**.

Quando e como tomar ENABLEX:

Tome o comprimido de ENABLEX uma vez ao dia com água, aproximadamente na mesma hora todos os dias. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentação e deve ser engolido inteiro, não deve ser mastigado, dividido ou esmagado.

Por quanto tempo tomar ENABLEX:

Se você não está vendo um efeito imediato, não pare o tratamento antecipadamente. Sua bexiga precisará de um tempo para se adaptar. Termine o período de tratamento prescrito pelo seu médico.

Se você esquecer de tomar ENABLEX:

Se você esquecer de tomar uma dose de ENABLEX, comece a tomar ENABLEX de novo no dia seguinte. Não tome duas doses de ENABLEX no mesmo dia para compensar a dose que você perdeu, pois isso pode aumentar a chance de você ter um efeito indesejado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como todos os medicamentos, ENABLEX pode ter efeitos indesejáveis em algumas pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por ENABLEX são geralmente leves ou moderados e temporários.

ENABLEX pode causar o seguinte:

Efeitos indesejáveis muito comuns (afetando 10 ou mais em cada 100 pacientes): boca seca e constipação.

Efeitos indesejáveis comuns (afetando menos de 10 em cada 100 pacientes): dor de cabeça, dor abdominal, indigestão, mal estar e olhos secos.

Efeitos indesejáveis não comuns (afetando menos de 1 em cada 100 pacientes): fadiga, injúria acidental, inchaço facial, pressão arterial alta, diarreia, flatulência, inflamação da membrana mucosa da boca, enzimas do fígado aumentadas, inchaço, vertigem, alteração do sono, sonolência, pensamento alterado, nariz escorrendo (rinite), tosse, encurtamento da respiração, pele seca, coceira, erupção na pele, sudorese, alteração na visão, alteração no tato, alteração ou infecção no trato urinário, secreção e coceira na vagina, dor na bexiga, dificuldade ou dor ao urinar.

Se qualquer um destes efeitos persistir ou se tornar incômodo, informe ao seu médico.

Se você observar qualquer outro efeito colateral não mencionado nesta bula, informe ao seu médico.

Alguns efeitos adversos podem ser sérios:

Reações alérgicas sérias, incluindo inchaço principalmente do rosto e da garganta.
Se você apresentar qualquer um desses efeitos, avise imediatamente o seu médico.

ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se você tomou mais comprimidos do que você deveria, ou se alguém, acidentalmente, tomou seus comprimidos, vá imediatamente ao seu médico ou ao hospital para uma consulta e mostre a embalagem dos comprimidos.

Se você, acidentalmente, tomou mais comprimidos do que o necessário, fale com seu médico imediatamente. Você pode precisar de cuidados médicos.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Não utilize após a data de vencimento, impressa no cartucho.

Não utilize se o produto estiver danificado ou mostrar sinais de violação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A darifenacina é um potente antagonista seletivo do receptor muscarínico M3, que apresenta seletividade 9 a 59 vezes maior pelo receptor M3 em relação aos receptores M1, M2, M4 e M5 humanos. O receptor M3 é o principal subtipo que controla a contração do músculo detrusor da bexiga urinária.

Estudos cistométricos realizados com darifenacina em pacientes com contrações involuntárias da bexiga, mostraram, após o tratamento com darifenacina, capacidade da bexiga aumentada, como demonstrado por um aumento do limiar volumétrico para contrações instáveis e frequência diminuída de contrações instáveis do detrusor. Estes dados são consistentes com as observações clínicas de que a darifenacina aumenta a capacidade da bexiga e diminui a urgência e a frequência da incontinência e da micção.

De acordo com o perfil de seletividade, a incidência de reações adversas relacionadas ao sistema nervoso central, em todas as doses, foi similar a do placebo. A incidência de reações adversas cardiovasculares, como taquicardia, foi menor do que 1% em todas as doses e não aumentou com a dose. Como é esperado desta classe de drogas, foram observados trânsito do cólon prolongado e fluxo salivar diminuído, de forma dependente da dose.

A tabela a seguir mostra os resultados de eficácia primária e secundária, após 12 semanas, para darifenacina 7,5 mg e 15 mg em dose fixa de uma vez ao dia.

Tabela 1 Análise dos resultados coletados dos três estudos clínicos Fase III com doses fixas de 7,5 e 15 mg de ENABLEX

	N	Média basal	Alteração em relação à média basal	Diferença da média em relação ao placebo	IC 95%	Valor p
Nº de episódios de incontinência por semana						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	271	16,6	- 7,0	--	--	--
darifenacina 7,5 mg	335	16,0	- 8,8	-2,0*	(- 3.6, - 0.7)	0,004
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	384	16,6	- 7,5	--	--	--
darifenacina 15 mg	330	16,9	- 10,6	-3,2*	(- 4.5, - 2.0)	< 0,001
Nº de episódios de urgência por dia						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	271	8,2	- 1,0	--	--	--
darifenacina 7,5 mg	335	8,0	- 2,0	-0,8*	(- 1.3, - 0.4)	< 0,001
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	384	8,4	- 1,2	--	--	--
darifenacina 15 mg	330	8,4	- 2,3	-0,9*	(- 1.3, - 0.5)	< 0,001
Nº de micções por dia						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	271	10,1	- 0,9	--	--	--
darifenacina 7,5 mg	335	10,2	- 1,6	0,8*	(- 1.1, - 0.4)	< 0,001
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	385	10,2	- 1,0	--	--	--
darifenacina 15 mg	330	10,6	- 1,9	0,8*	(- 1.1, - 0.4)	< 0,001
Volume de urina eliminado (mL)						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	255	162	8	--	--	--
darifenacina 7,5 mg	322	161	15	10*	(3, 17)	0,007
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	366	157	6	--	--	--
darifenacina 15 mg	320	155	27	20*	(14, 27)	< 0,001
Nº de episódios de incontinência por semana resultando em troca de roupas ou uso de fralda						
Placebo (Estudos 1002 & 1041)	270	7,4	- 2,0	--	--	--
darifenacina 7,5 mg	333	8,1	- 4,0	-1,8*	(- 2.8, - 0.9)	< 0,001
Placebo (Estudos 1002, 1001 & 1041)	378	7,2	- 2,7	--	--	--
darifenacina 15 mg	324	8,0	- 4,8	-2,0*	(- 3.0, - 1.1)	< 0,001

* a diferença entre a darifenacina e o placebo foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$, teste de Wilcoxon estratificado)

Pode-se esperar um efeito do tratamento dentro de duas semanas. Em duas semanas, tanto 7,5 mg quanto 15 mg de darifenacina produziram melhoras, estatisticamente significativas, no número de episódios de incontinência por semana, comparado ao placebo, que foram mantidas durante o período de tratamento.

Em um estudo clínico de 12 meses de duração, a melhora no número de episódios de incontinência por semana, em relação ao basal, manteve-se. A melhora, em relação ao basal, nos parâmetros secundários de eficácia, número de micções por dia, episódios de urgência por dia e volume médio de urina eliminada, também foi mantida.

Numa avaliação de qualidade de vida, a darifenacina (7,5 e 15 mg) foi associada com melhoras estatística e clinicamente significativas, comparada ao placebo, no impacto da incontinência, nas limitações funcionais e sociais, e no domínio das medidas de gravidade, conforme definido pelo *King's Health Questionnaire* (KHQ). A darifenacina 15 mg também foi associada com melhora no domínio das emoções do KHQ.

Eletrofisiologia

O efeito no intervalo QT/QTc de um tratamento de seis dias com 15 mg e 75 mg de ENABLEX foi avaliado em estudo dose-múltipla, duplo-cego, randomizado, placebo- e ativo-controlado (moxifloxacino 400 mg) com braços paralelos com 179 adultos saudáveis (44% homens, 56% mulheres) com idade de 18 a 65 anos. Desses voluntários 18% eram metabolizadores fracos e 82% metabolizadores fortes. O intervalo QT foi medido durante um período de 24 horas, antes da dose e no estado de equilíbrio.

A dose de 75 mg de ENABLEX foi escolhida porque resulta numa exposição similar àquela observada nos metabolizadores fracos de CYP2D6 quando a maior dose recomendada de darifenacina é administrada (15 mg) na presença de um potente inibidor CYP3A4. Nas doses estudadas, o ENABLEX não provocou, em nenhum momento durante o estado de equilíbrio, o prolongamento do intervalo QT/QTc, enquanto o tratamento com moxifloxacino resultou em um aumento médio do QTcF inicial de cerca de 7,0 msec quando comparado ao placebo.

Nesse estudo, as doses de darifenacina 15 mg e 75 mg demonstraram uma alteração nos batimentos cardíacos de 3,1 e 1,3 bpm, respectivamente, quando comparadas com o placebo.

Entretanto, nos estudos clínicos Fase II/III, a alteração da mediana do batimento cardíaco após o tratamento com ENABLEX não foi diferente da do placebo.

Farmacocinética

Absorção

A biodisponibilidade média oral da darifenacina no estado de equilíbrio é estimada em 15% e 19% para os comprimidos de 7,5 e 15 mg, respectivamente. A darifenacina é rápida e completamente absorvida após administração oral (> 98%), embora a disponibilidade oral seja limitada pelo metabolismo de primeira passagem (ver **Metabolismo**). Os níveis plasmáticos máximos são alcançados 7 horas após a administração dos comprimidos de liberação prolongada e os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados no sexto dia de administração. No estado de equilíbrio, as flutuações pico-vale das concentrações de darifenacina são pequenas (picos durante a flutuação: 0,87 para 7,5 mg e 0,76 para 15 mg), mantendo, portanto, níveis plasmáticos terapêuticos durante o intervalo da dose. Alimentos não afetam a farmacocinética da darifenacina durante a administração de doses múltiplas dos comprimidos de liberação prolongada.

Distribuição

A darifenacina é uma base lipofílica e 98% dela se liga a proteínas plasmáticas (primariamente à alfa-1 glicoproteína-ácida). O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) é estimado em 163 litros.

Metabolismo

A darifenacina é intensamente metabolizada pelo fígado após administração oral.

O metabolismo é mediado pelas enzimas do citocromo P450: CYP2D6 e CYP3A4. As três principais vias metabólicas são as seguintes:

- monoidroxilação do anel diidrobenzofurano;
- abertura do anel diidrobenzofurano;
- N-desalquilação do nitrogênio da pirrolidina.

Os produtos iniciais das vias de hidroxilação e N-desalquilação são os principais metabólitos circulantes, mas nenhum contribui significativamente para o efeito clínico da darifenacina.

Variabilidade no metabolismo: algumas pessoas têm deficiência na atividade da enzima CYP2D6 (aproximadamente 7% da população caucasiana). Assim, o metabolismo da darifenacina nestes metabolizadores fracos será mediado principalmente pela via CYP3A4. Indivíduos com atividade normal da CYP2D6 são denominados metabolizadores fortes. As taxas da darifenacina (metabolizadores fracos: metabolizadores fortes) para $C_{m\acute{a}x}$ e AUC após 15 mg de darifenacina uma vez ao dia no estado de equilíbrio foram de 1,9 e 1,7, respectivamente.

A análise de farmacocinética populacional dos dados da Fase 3 indicou que, na média, a exposição no estado de equilíbrio é 66% maior em metabolizadores fracos do que em metabolizadores fortes. Entretanto, há uma sobreposição considerável entre as faixas de exposição observadas nestas duas populações (ver **Posologia**) e a experiência clínica confirma que não há necessidade de uma dose especial para metabolizadores fracos.

Excreção

Após administração de uma dose oral de solução de darifenacina-¹⁴C, a voluntários saudáveis, aproximadamente 60% da radioatividade foi recuperada na urina e 40% nas fezes. Apenas uma pequena porcentagem da dose foi excretada como darifenacina inalterada (3%). A depuração de darifenacina estimada é de 40 litros/hora para metabolizadores fortes e de 32 litros/hora para metabolizadores fracos. A meia-vida de eliminação da darifenacina seguida de administração crônica é aproximadamente 13-19 horas.

Raça

O efeito da raça sobre a farmacocinética do ENABLEX não foi completamente caracterizado.

Gênero

Nenhuma dosagem especial é necessária com base no gênero. Uma análise de farmacocinética dos dados da população de pacientes indicou que a exposição à darifenacina foi 23% menor em homens que em mulheres. Nos estudos clínicos, os perfis de segurança e eficácia não foram afetados pelo gênero.

Pacientes idosos

Não há necessidade de doses especiais para idosos.

Uma análise de farmacocinética dos dados da população de pacientes indicou uma tendência de diminuição da depuração com a idade (19% por década baseada na análise farmacocinética populacional dos dados de Fase III de pacientes de 60-89 anos de idade). Os perfis de segurança e eficácia não foram afetados pela idade.

Pacientes pediátricos

A farmacocinética da darifenacina não foi estabelecida na população pediátrica.

Insuficiência renal

Não há necessidade de doses especiais para pacientes com insuficiência renal. Um pequeno estudo (n=24) de indivíduos com diferentes graus de insuficiência renal (depuração de creatinina entre 10 e 136 mL/min), recebendo 15 mg de darifenacina uma vez ao dia, até o estado de equilíbrio, não demonstrou relação entre a função renal e a depuração de darifenacina.

Insuficiência hepática

A farmacocinética da darifenacina foi investigada em indivíduos com insuficiência hepática leve (*Child Pugh A*) ou moderada (*Child Pugh B*), recebendo 15 mg de darifenacina uma vez ao dia até o estado de equilíbrio. A insuficiência hepática leve não teve efeito na farmacocinética da darifenacina. Entretanto, a ligação da darifenacina às proteínas foi afetada pela insuficiência hepática moderada. Após o ajuste para ligação às proteínas plasmáticas, a exposição à darifenacina não-ligada foi estimada como sendo quatro a sete vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática do que em indivíduos com função hepática normal.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

Estudos de carcinogenicidade com darifenacina foram conduzidos em camundongos e ratos. Não houve evidência de carcinogenicidade relacionada à droga em um estudo de 24 meses em camundongos, com doses de até 100 mg/kg/dia ou, aproximadamente, 32 vezes a AUC_{0-24h} livre estimada em humanos alcançada com 15 mg, que é a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) (AUC na DMRH). O mesmo ocorreu em um estudo de 24 meses em ratos, com doses de até 15 mg/kg/dia, aproximadamente 12 vezes a AUC na DMRH em fêmeas e aproximadamente 8 vezes a AUC na DMRH em ratos machos.

A darifenacina não foi mutagênica em ensaios de mutação bacteriana (teste de Ames) e ensaio de ovário de *hamster* Chinês e, não foi clastogênica em ensaio de linfócito humano e ensaio citogenético de medula óssea de camundongo *in vivo*.

Não foram encontradas evidências de efeitos na fertilidade de ratos (machos ou fêmeas) tratados com doses orais de até 50 mg/kg/dia. As exposições neste estudo correspondem a aproximadamente 78 vezes a AUC na DMRH.

A darifenacina não foi teratogênica em ratos e coelhos com doses de até 50 e 30 mg/kg/dia, respectivamente. Na dose de 50 mg/kg em ratos houve um atraso na ossificação da vértebra sacral e caudal, que não foi observada com doses mais baixas de 3 e 10 mg/kg. A exposição neste estudo, na dose de 50 mg/kg, corresponde a aproximadamente 59 vezes a AUC na DMRH. Na dose de 30 mg/kg em coelhos, a darifenacina aumentou a perda pós-implantação, mas não em doses mais baixas testadas (3 e 10 mg/kg). Neste estudo, a exposição à droga não ligada em níveis de 30 mg/kg corresponde a aproximadamente 28 vezes a AUC na DMRH.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento da darifenacina demonstrou eficácia reprodutível em casos de bexiga hiperativa, para as doses de 7,5 mg e 15 mg. A darifenacina demonstrou uma resposta proporcional à dose, clara e significativa, na avaliação de eficácia primária, ou seja, episódios de incontinência por semana. Adicionalmente, a darifenacina comprovou eficácia na urgência e frequência de micção. Em um estudo, a darifenacina reduziu o despertar noturno devido à hiperatividade da bexiga, em comparação ao placebo. A dose fixa de 15 mg foi numericamente superior à tolterodina 2 mg, duas vezes ao dia.

Como a dose de 7,5 mg apresentou ação rápida e significativa, em duas semanas, um estudo foi conduzido para avaliar um regime de dose mais alta nos indivíduos que necessitavam maior eficácia (A 1371047). Este estudo mostrou melhora adicional na eficácia devido a este aumento opcional de dose para 15 mg.

Os dados também mostraram que a eficácia alcançada nos estudos pivotais foi mantida por até 1 ano.

A relevância da eficácia demonstrada pela darifenacina nas avaliações clínicas primárias e secundárias é embasada por melhoras relatadas pelos pacientes, pela satisfação com o tratamento, pela preferência pelo tratamento e disposição para um novo tratamento, e pela melhora nos parâmetros de qualidade de vida, medidos por vários critérios estabelecidos e validados para incontinência urinária.

INDICAÇÕES

ENABLEX é indicado para o tratamento da hiperatividade vesical (bexiga hiperativa ou instável). Os sintomas de bexiga hiperativa incluem urgência, urge-incontinência urinária e aumento da frequência de micção.

CONTRA-INDICAÇÕES

ENABLEX é contra-indicado em pacientes com:

- hipersensibilidade à darifenacina ou a qualquer um dos excipientes do produto;
- retenção urinária;
- retenção gástrica
- glaucoma de ângulo estreito não-controlado.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

ENABLEX comprimido de liberação prolongada deve ser tomado uma vez ao dia com líquido. Pode ser ingerido com ou sem alimentação e deve ser engolido inteiro. Não deve ser mastigado, dividido ou pulverizado.

O blister deve ser mantido dentro do cartucho a fim de proteger o produto da luz.

POSOLOGIA

ENABLEX deve ser utilizado por via oral.

Adultos: A dose inicial recomendada é de 7,5 mg ao dia. Para pacientes que necessitam de maior alívio de sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg ao dia, a partir de duas semanas do início do tratamento, com base em respostas individuais.

Idosos: não é necessário ajuste de doses em pacientes idosos (ver **Farmacocinética**).

Crianças: nenhum estudo foi realizado em crianças. Dessa forma, até que mais informações estejam disponíveis, ENABLEX não é recomendado para ser usado em crianças.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal (ver **Farmacocinética**).

Insuficiência hepática: há um risco de exposição aumentada nessa população (ver **Farmacocinética**), entretanto, nenhum ajuste de dose é requerido em pacientes com insuficiência hepática leve (*Child Pugh A*). A dose diária de ENABLEX não deve exceder 7,5 mg em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child Pugh B*). ENABLEX não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave (*Child Pugh C*).

ADVERTÊNCIAS

ENABLEX deve ser administrado com precaução a pacientes com obstrução clinicamente significativa do fluxo urinário vesical, risco de retenção urinária, constipação grave (definida como dois episódios de evacuação por semana ou menos), alterações obstrutivas do trato gastrointestinal, como estenose pilórica (ver **Contra-Indicações**) ou com risco de diminuição da motilidade gastrointestinal.

ENABLEX deve ser utilizado com precaução em pacientes sendo tratados de glaucoma de ângulo estreito (ver **Contra-Indicações**).

Efeito na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas: não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas. Entretanto, antimuscarínicos como o ENABLEX podem causar tontura ou visão borrada. Pacientes que tiverem essas reações adversas não deve dirigir e/ou operar máquinas.

GRUPOS DE RISCO

Gravidez

Não há estudos de darifenacina em mulheres grávidas. ENABLEX somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios para a mãe superarem o risco potencial para o feto (ver **Dados de segurança pré-clínicos**).

Lactação

A darifenacina é excretada no leite de ratas. Não se sabe se a darifenacina é excretada no leite humano e, portanto, deve-se ter cautela antes de administrar ENABLEX a lactantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre a darifenacina

O metabolismo da darifenacina é mediado primariamente pelas enzimas do citocromo P450: CYP2D6 e CYP3A4. Portanto, inibidores destas enzimas podem alterar a farmacocinética da darifenacina (ver **Farmacocinética**).

Inibidores da CYP2D6: não é necessário ajuste de doses na presença de inibidores da CYP2D6. No estado de equilíbrio, a exposição à darifenacina na dose de 30 mg uma vez ao dia (duas vezes maior que a dose diária recomendada) foi 33% maior na presença do potente inibidor da CYP2D6, paroxetina 20 mg.

Inibidores da CYP3A4: não é necessário ajuste de doses na presença de inibidores moderados da CYP3A4 (ex.: fluconazol, eritromicina). A dose diária de darifenacina não deve exceder 7,5 mg quando administrado com inibidores potentes da CYP3A4 (ex.: cetoconazol, itraconazol, miconazol, troleandomicina, nefazodona ou ritonavir).

Efeitos da darifenacina sobre outros medicamentos

Substrato de CYP2D6: deve-se ter cuidado quando a darifenacina é usada juntamente com medicamentos que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que possuem uma janela terapêutica estreita, como a flecainida, tioridazina ou antidepressivos tricíclicos como a imipramina.

Substrato de CYP3A4: a darifenacina não apresentou efeito clinicamente relevante no substrato de CYP3A4 durante a exposição ao midazolam e não teve efeito sobre a farmacocinética dos contraceptivos orais levonorgestrel ou etinilestradiol.

Outros medicamentos

varfarina

A conduta de monitorar o tempo de protrombina para varfarina deve ser mantida. O efeito da varfarina no tempo de protrombina não foi alterado quando administrado com darifenacina.

digoxina

A conduta de monitorar a digoxina deve ser mantida. A darifenacina em dose de 30 mg uma vez ao dia (duas vezes maior que a dose diária recomendada) administrada com digoxina resultou, no estado de equilíbrio, em um pequeno aumento na exposição à digoxina.

Deve-se monitorar a terapêutica da digoxina quando se iniciar e terminar o tratamento com a darifenacina ou quando alterar a dose de darifenacina.

Agentes antimuscarínicos

O uso concomitante de ENABLEX com outros agentes antimuscarínicos pode aumentar a frequência e/ou gravidade dos efeitos farmacológicos antimuscarínicos como boca seca, constipação e visão borrada.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

De acordo com o perfil farmacológico, as reações adversas relacionadas à droga (ADRs) em três estudos Fase III (n=1069) mais comuns foram boca seca (20,2% e 35,0% para as doses de 7,5 mg e 15 mg, respectivamente *versus* 8,0% do placebo) e constipação (14,8% e 21,0% para as doses de 7,5 mg e 15 mg, respectivamente *versus* 5,4% do placebo). Entretanto, as taxas de descontinuação devido a essas reações adversas foram baixas (boca seca: 0% e 0,9% para 7,5 mg e 15 mg de darifenacina, respectivamente; constipação: 0,6% e 1,2% para 7,5 mg e 15 mg de darifenacina, respectivamente).

Nos estudos clínicos pivotais com doses de 7,5 mg e 15 mg de darifenacina, as reações adversas relacionadas à droga foram relatadas conforme a tabela a seguir. A maioria foi leve a moderada e não resultou em descontinuação, para a maioria dos pacientes. A incidência de eventos adversos graves com darifenacina 7,5 mg e 15 mg, uma vez ao dia, foi similar ao placebo.

Tabela 2 Reações adversas ao fármaco com comprimidos de liberação prolongada ENABLEX 7,5 e 15 mg (dados coletados de três estudos Fase III – A1371041, A1371002 e A1371001)

Frequência estimada: muito comum $\geq 10\%$, comum $\geq 1\%$ a $< 10\%$, incomum $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$.

Gerais	
Comum	Dor de cabeça, dor abdominal
Incomum	Astenia, ferimento acidental, edema de face
Cardiovascular	
Incomum	Hipertensão
Digestivo	
Muito comum	Boca seca, constipação
Comum	Dispepsia, náusea
Incomum	Diarréia, flatulência, estomatite ulcerativa
Metabolismo e nutrição	
Incomum	Aumento de enzimas hepáticas (TGO e/ou TGP), edema periférico, edema
Nervoso	
Incomum	Tontura, insônia, sonolência, alteração do pensamento
Respiratório	
Incomum	Rinite, tosse aumentada, dispnéia
Pele e anexos	

Incomum	Pele seca, erupção cutânea, prurido, sudorese
Sentidos especiais	
Comum	Olhos secos
Incomum	Alterações visuais, alteração do paladar
Urogenital	
Incomum	Distúrbios do trato urinário, impotência, infecção do trato urinário, vaginite, dor na bexiga, retenção urinária.

Em um estudo de dose titulada flexível (n=395), que avaliou o regime de dose aprovado para comercialização, o perfil geral da ADR foi comparável àqueles observados na análise coletada dos três estudos pivotais de dose fixas, com a diferença mais relevante nas ADRs mais comuns. Boca seca foi reportada em 18,7% dos pacientes tratados com darifenacina e em 8,7% daqueles tratados com placebo. Foi reportada constipação em 20,9% e 7,9% dos pacientes com darifenacina e placebo, respectivamente. As taxas de descontinuação devido a essas ADRs em pacientes tratados com darifenacina foram baixas (boca seca: 0,7%; constipação: 2,2%).

A incidência de reações adversas com as doses de ENABLEX de 7,5 mg e 15 mg diminuíram durante o período de tratamento maior do que 6 meses. Uma tendência similar é também observada para as taxas de descontinuação.

DADOS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Os eventos a seguir foram reportados na associação do uso de darifenacina em dados pós-comercialização globais: Reações de hipersensibilidade generalizadas, incluindo angioedema. Pelo fato desses eventos terem sido reportados espontaneamente apartir de dados pós-comercialização globais, sua frequência e o papel da darifenacina em suas causas não podem ser precisamente determinados.

SUPERDOSE

A superdose com darifenacina pode potencialmente levar a efeitos antimuscarínicos graves e deve ser tratada de acordo. O objetivo do tratamento deve ser a reversão dos sintomas antimuscarínicos, sob supervisão médica. O uso de agentes como fisostigmina pode ajudar na reversão destes sintomas.

ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.1049

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suíça
 Importado por: Novartis Biociências S.A.
 Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP
 CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira.



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 31.10.07

Maria Christina L. de Góes
 Representante Legal

Marco A. J. Siqueira
 Farmacêutico Responsável
 CRF-SP 23.873