

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Darifenacina Aristo 7,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Darifenacina Aristo 15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Darifenacina Aristo 7,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 7,5 mg de darifenacina (como hidrobromuro).

Darifenacina Aristo 15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 15 mg de darifenacina (como hidrobromuro).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Darifenacina Aristo 7,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, redondos y biconvexos, con la inscripción "7,5" en un lado y un diámetro de 8 mm.

Darifenacina Aristo 7,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos recubiertos de color melocotón claro, redondos, biconvexos, con un diámetro de 8 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o del aumento de la frecuencia y urgencia urinaria, que puede ocurrir en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg diarios. Después de dos semanas de iniciarse el tratamiento, se debe reevaluar a los pacientes. En aquellos pacientes que necesitan un mayor alivio de los síntomas la dosis se puede aumentar hasta 15 mg diarios según la respuesta de cada individuo.

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

La dosis inicial recomendada en pacientes de edad avanzada es de 7,5 mg diarios. Después de 2 semanas de iniciarse el tratamiento, se debe reevaluar a los pacientes para comprobar la eficacia y la seguridad. En caso de pacientes que tengan un perfil de tolerabilidad aceptable pero que requieran un mayor alivio de los síntomas, la dosis puede aumentarse a 15 mg al día, según la respuesta individual (ver sección 5.2).

##### *Población pediátrica*

No está recomendado su uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos la seguridad y eficacia.

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se deberá tener precaución al tratar esta población (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Sin embargo, existe riesgo de una mayor exposición al medicamento en esta población (ver sección 5.2)

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), sólo deberán recibir tratamiento si los beneficios superan a los riesgos, y se deberá limitar la dosis a 7,5 mg diarios (ver sección 5.2). Darifenacina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver sección 4.3).

### *Pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 o inhibidores moderados del CYP3A4*

En pacientes que toman sustancias que son potentes inhibidores del CYP2D6 tales como paroxetina, terbinafina, quinidina y cimetidina, el tratamiento deberá iniciarse con la dosis de 7,5 mg. La dosis puede aumentarse hasta 15 mg diarios para obtener una mejor respuesta clínica siempre que la dosis sea bien tolerada. Sin embargo, se deberá tener precaución.

En pacientes que toman sustancias que son inhibidores moderados del CYP3A4 tales como fluconazol, zumo de pomelo y eritromicina, la dosis inicial recomendada es de 7,5 mg diarios. La dosis puede aumentarse hasta 15 mg diarios para obtener una mejor respuesta clínica siempre que la dosis sea bien tolerada. Sin embargo, se deberá tener precaución.

### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse una vez al día con líquidos. Pueden tomarse con o sin alimentos, y deben tragarse enteros, sin masticar, partir ni triturar.

## **4.3 Contraindicaciones**

Darifenacina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- retención urinaria;
- retención gástrica;
- glaucoma de ángulo cerrado no controlado;
- miastenia gravis;
- insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C);
- colitis ulcerosa grave;
- megacolon tóxico;
- uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Darifenacina debe administrarse con precaución a pacientes con neuropatía autonómica, hernia de hiato, obstrucción significativa del tracto de salida vesical, con riesgo de retención urinaria, estreñimiento grave o trastornos obstructivos gastrointestinales, como estenosis pilórica.

Darifenacina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento por glaucoma de ángulo estrecho (ver sección 4.3).

Deben evaluarse otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal) antes de empezar el tratamiento con darifenacina. Si existe una infección del tracto urinario, debe iniciarse una terapia antibacteriana adecuada.

Darifenacina debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal, reflujo gastroesofágico y/o que estén tomando simultáneamente medicamentos (como bifosfonatos orales) que puedan causar o exacerbar la esofagitis.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor de origen neurogénico.

Debe tenerse precaución al prescribir antimuscarínicos a pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes.

Al igual que con otros antimuscarínicos, debe indicarse a los pacientes que dejen de tomar darifenacina y busquen atención médica inmediata si experimentan edema de la lengua o de la laringofaringe, o dificultad para respirar (ver sección 4.8).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efectos de otros medicamentos sobre darifenacina

El metabolismo de darifenacina está mediado principalmente por los enzimas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4. Por lo tanto, los inhibidores de estos enzimas pueden aumentar la exposición a darifenacina.

##### *Inhibidores del CYP2D6*

En pacientes que toman sustancias que son potentes inhibidores del CYP2D6 (por ejemplo paroxetina, terbinafina, cimetidina y quinidina) la dosis inicial recomendada deberá ser de 7,5 mg diarios. La dosis puede aumentarse hasta 15 mg diarios para obtener una mejor respuesta clínica siempre que la dosis sea bien tolerada. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 supone un aumento en la exposición (por ejemplo de un 33% con 20 mg de paroxetina a dosis de 30 mg de darifenacina).

##### *Inhibidores del CYP3A4*

Darifenacina no debe utilizarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.3) tales como inhibidores de proteasas (p.ej. ritonavir), ketoconazol e itraconazol. Los inhibidores potentes de la glicoproteína P tales como ciclosporina y verapamilo también deberán evitarse. La administración concomitante de 7,5 mg de darifenacina con 400 mg de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4), supone un aumento de 5 veces en el AUC de darifenacina en estado estacionario. En sujetos que son metabolizadores lentos, la exposición a darifenacina aumenta en aproximadamente 10 veces. Debido a la mayor contribución del CYP3A4 tras dosis superiores de darifenacina, se espera que la magnitud del efecto sea más pronunciada cuando se combina ketoconazol con 15 mg de darifenacina.

Cuando se administra conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4 tales como eritromicina, claritromicina, telitromicina, fluconazol y zumo de pomelo, la dosis inicial recomendada de darifenacina debe ser de 7,5 mg diarios. La dosis puede aumentarse hasta 15 mg diarios para obtener una mejor respuesta clínica siempre que la dosis sea bien tolerada. Las AUC<sub>24</sub> y la C<sub>max</sub> de darifenacina a dosis de 30 mg una vez al día en sujetos que son metabolizadores rápidos fueron un 95% y un 128% superiores, cuando eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A4) se administró concomitantemente con darifenacina que cuando darifenacina se tomó sola.

##### *Inductores enzimáticos*

Es probable que las sustancias que son inductores del CYP3A4 tales como rifampicina, carbamazepina, barbitúricos y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) disminuyan las concentraciones plasmáticas de darifenacina.

##### Efectos de la darifenacina sobre otros medicamentos

### *Sustratos del CYP2D6*

La darifenacina es un inhibidor moderado del enzima CYP2D6. Se debe tener precaución al utilizar darifenacina con medicamentos cuyo metabolismo dependa principalmente del CYP2D6 y que tengan un estrecho margen terapéutico, tales como flecainida, tioridazina o antidepresivos tricíclicos como imipramina. Los efectos de la darifenacina sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6 son relevantes clínicamente, sobre todo para sustratos del CYP2D6 con ajuste de dosis individual.

### *Sustratos del CYP3A4*

El tratamiento con darifenacina provoca un incremento moderado en la exposición del midazolam, un sustrato del CYP3A4. A pesar de esto, los datos disponibles hasta el momento no indican que la darifenacina modifique ni la aclaración ni la biodisponibilidad de midazolam. Por tanto, se puede concluir que la administración de darifenacina no altera la farmacocinética de los sustratos del CYP3A4 in vivo. La interacción con midazolam carece de relevancia clínica, y es por ello que no se requiere ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A4.

### *Warfarina*

Se debe mantener el control habitual del tiempo de protrombina. Cuando se administró conjuntamente con darifenacina no se alteró el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protrombina.

### *Digoxina*

La digoxina debe monitorizarse al inicio y finalización del tratamiento con darifenacina, así como al cambiar la dosis de darifenacina. La administración conjunta de 30 mg de darifenacina una vez al día (cantidad dos veces mayor que la dosis diaria recomendada) con digoxina en el estado estacionario produce un pequeño aumento en la exposición a la digoxina (AUC: 16% y  $C_{max}$ : 20%). El aumento en la exposición a digoxina puede estar causado por la competición entre la darifenacina y la digoxina por la glicoproteína P. No se pueden descartar otras interacciones relacionadas con el transportador.

### *Agentes antimuscarínicos*

Al igual que con otros agentes antimuscarínicos, el uso concomitante de medicamentos que poseen propiedades antimuscarínicas, como oxibutinina, tolterodina y flavoxato puede producir efectos terapéuticos y efectos secundarios más pronunciados. También puede darse una potenciación de los efectos anticolinérgicos con agentes antiparkinsonianos y con antidepresivos tricíclicos si los agentes antimuscarínicos se utilizan concomitantemente con estos medicamentos. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre la interacción con agentes antiparkinsonianos y antidepresivos tricíclicos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

La cantidad de datos sobre el uso de darifenacina en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en el parto (para más detalles, ver sección 5.3). No se recomienda utilizar darifenacina durante el embarazo.

### Lactancia

La darifenacina se excreta en la leche de ratas, se desconoce si se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante. La decisión de evitar la lactancia o de abstenerse del tratamiento con darifenacina durante la lactancia se debe basar en la comparación riesgo/beneficio.

### Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad humana para darifenacina. Darifenacina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni femenina en ratas ni sobre los órganos reproductores de cualquier sexo en ratas y perros (para más detalles, ver sección 5.3). Las mujeres potencialmente gestantes deben ser conscientes de la carencia de información sobre fertilidad, y darifenacina debe ser administrado solamente tras considerar los riesgos y beneficios individuales.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros agentes antimuscarínicos, darifenacina puede producir efectos como mareo, visión borrosa, insomnio y somnolencia. Los pacientes que experimenten estos efectos adversos no deben conducir ni utilizar máquinas. Para darifenacina estos efectos secundarios se han registrado como poco frecuentes.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Como cabe esperar de su perfil farmacológico, las reacciones adversas registradas de forma más frecuente, son sequedad de boca (20,2% y 35% para las dosis de 7,5 mg y 15 mg respectivamente, 18,7% después de una titulación de dosis flexible, y 8% - 9% para placebo) y estreñimiento (14,8% y 21% para las dosis de 7,5 mg y 15 mg respectivamente, 20,9% después de una titulación de dosis flexible, y 5,4% - 7,9% para placebo). Los efectos anticolinérgicos son, en general, dependientes de la dosis.

Sin embargo, las tasas de retirada del paciente a causa de estas reacciones adversas fueron bajas (sequedad de boca: 0% - 0,9% y estreñimiento: 0,6% - 2,2% para darifenacina, dependiendo de la dosis; y 0% y 0,3% para placebo, para sequedad de boca y estreñimiento, respectivamente).

##### Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas con darifenacina 7,5 mg y 15 mg comprimidos de liberación prolongada

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Infección de las vías urinarias
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes	Insomnio, trastornos del pensamiento.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Mareo, disgeusia, somnolencia
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Sequedad ocular
Poco frecuentes	Visión anormal, incluyendo visión borrosa
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Sequedad nasal
Poco frecuentes	Disnea, tos, rinitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estreñimiento, sequedad de boca
Frecuentes	Dolor abdominal, náusea, dispepsia
Poco frecuentes	Flatulencia, diarrea, úlceras bucales
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Rash, piel seca, prurito, sudoración
Frecuencia no conocida	Angioedema
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Retención urinaria, trastornos de las vías urinarias, dolor de vejiga
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	Impotencia, vaginitis

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes	Edema periférico, astenia, edema facial, edema
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanino aminotransferasa
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Poco frecuentes	Herida

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En los principales ensayos clínicos con dosis de darifenacina 7,5 mg y 15 mg, se registraron reacciones adversas al fármaco tal como se han presentado en la tabla anterior. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y no conllevaron la retirada en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento con darifenacina posiblemente puede enmascarar los síntomas asociados con enfermedad de la vesícula biliar. Sin embargo, en los pacientes tratados con darifenacina, no existe asociación entre la aparición de efectos adversos relacionados con el sistema biliar y el aumento de la edad.

La incidencia de reacciones adversas con las dosis de darifenacina 7,5 mg y 15 mg disminuyeron durante el periodo de tratamiento de hasta 6 meses. Se observó una tendencia similar para las tasas de retirada del tratamiento.

#### 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

## **4.9 Sobredosis**

Darifenacina se ha administrado en ensayos clínicos a dosis de hasta 75 mg (5 veces la dosis máxima terapéutica). Las reacciones adversas más frecuentes observados fueron sequedad de boca, estreñimiento, cefalea, dispepsia y sequedad nasal. Sin embargo, la sobredosis de darifenacina puede tener efectos anticolinérgicos graves y debe tratarse adecuadamente. El tratamiento se debe dirigir a revertir los síntomas anticolinérgicos bajo atenta supervisión médica. El uso de agentes como la fisostigmina puede contribuir a revertir tales síntomas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: preparados urológicos: medicamentos para la frecuencia urinaria e incontinencia, código ATC: G04BD10.

#### Mecanismo de acción

La darifenacina es un antagonista selectivo del receptor muscarínico M3 (M3 SRA) *in vitro*. El receptor M3 es el principal subtipo que controla la contracción del músculo de la vejiga urinaria. Se desconoce si la

selectividad por el receptor M3 se traduce en una ventaja clínica cuando se tratan los síntomas del síndrome de vejiga hiperactiva.

### Eficacia clínica y seguridad

Los estudios cistométricos realizados con darifenacina en pacientes con contracciones involuntarias de vejiga evidencian un aumento de la capacidad de la vejiga, un aumento del volumen de orina necesario para que se produzcan contracciones inestables y una disminución de la frecuencia de contracciones inestables del detrusor.

El tratamiento con darifenacina administrado a dosis de 7,5 mg y 15 mg diarios se ha investigado en cuatro ensayos clínicos de Fase III controlados, randomizados, doble ciego, en pacientes hombres y mujeres con síntomas de vejiga hiperactiva. Tal como se observa en la Tabla 2, el análisis agrupado de 3 de los estudios para el tratamiento con darifenacina 7,5 mg y 15 mg muestra una mejoría estadísticamente significativa en la variable principal, la reducción de episodios de incontinencia, frente a placebo.

Tabla 2: Análisis agrupado de datos de tres ensayos clínicos de Fase III valorando dosis fijas de 7,5 mg y 15 mg de darifenacina

Dosis	N	Episodios de incontinencia por semana				IC 95%	Valor P <sup>2</sup>
		Valor basal (mediana)	Semana 12 (mediana)	Cambio respecto al valor basal (mediana)	Diferencias respecto a placebo <sup>1</sup> (mediana)		
Darifenacina 7,5 mg una vez al día	335	16,0	4,9	-8,8 (-68%)	-2,0	(-3,6, -0,7)	0,004
Placebo	271	16,6	7,9	-7,0 (-54%)	--	--	--
Darifenacina 15 mg una vez al día	330	16,9	4,1	-10,6 (-77%)	-3,2	(-4,5, -2,0)	<0,001
Placebo	384	16,6	6,4	-7,5 (-58%)	--	--	--

<sup>1</sup> Estimación Hodges Lehman: diferencia mediana respecto a placebo en el cambio respecto al valor basal

<sup>2</sup> Test de Wilcoxon estratificado para la diferencia respecto a placebo

Dosis de Darifenacina de 7,5 mg y 15 mg redujeron significativamente tanto la gravedad como el número de episodios de urgencia urinaria y el número de micciones, mientras que aumentó significativamente el volumen medio eliminado respecto al valor basal.

Darifenacina 7,5 mg y 15 mg se asoció con mejorías estadísticamente significativas respecto a placebo en algunos aspectos de la calidad de vida medida por el Kings Health Questionnaire, incluyendo el impacto de la incontinencia, limitaciones en las actividades normales, limitaciones sociales y medidas de gravedad.

Para ambas dosis de 7,5 mg y 15 mg, el porcentaje de reducción mediano en el número de episodios de incontinencia por semana respecto al valor basal fue similar entre hombres y mujeres. Las diferencias respecto a placebo observadas en hombres en términos de porcentaje y reducciones absolutas en episodios de incontinencia fueron menores que en mujeres.

Se evaluó el efecto del tratamiento con 15 mg y 75 mg de darifenacina sobre el intervalo QT/QTc en un estudio en 179 adultos sanos (44% hombres; 56% mujeres) de edades de 18 a 65 años durante 6 días (hasta estado estacionario). Las dosis terapéuticas y supra terapéuticas de darifenacina no produjeron, a la máxima exposición a darifenacina, mayor prolongación del intervalo QT/QTc, respecto al valor basal, que el placebo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La darifenacina se metaboliza mediante CYP3A4 y CYP2D6. Debido a diferencias genéticas, alrededor del 7% de las personas de raza caucásica carecen del enzima CYP2D6 y se dice que son metabolizadores lentos. Un pequeño porcentaje de la población tiene niveles del enzima CYP2D6 aumentados (metabolizadores ultrarrápidos). La información que se presenta a continuación es aplicable a individuos que tienen actividad del CYP2D6 normal (metabolizadores rápidos) a menos que se especifique lo contrario.

### Absorción

Debido a un intenso metabolismo de primer paso la darifenacina tiene una biodisponibilidad de aproximadamente un 15% y un 19% tras dosis diarias de 7,5 mg y 15 mg en el estado estacionario. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente después de 7 horas de la administración de los comprimidos de liberación prolongada y los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan hacia el sexto día de la administración. En el estado estacionario, las fluctuaciones de máximo a mínimo de las concentraciones de darifenacina son pequeñas (PTF: 0,87 para 7,5 mg y 0,76 para 15 mg), de modo que las concentraciones plasmáticas terapéuticas se mantienen durante el intervalo de dosificación. Los alimentos no tienen efecto sobre la farmacocinética de darifenacina durante la administración de dosis repetidas de comprimidos de liberación prolongada.

### Distribución

La darifenacina es una base lipófila y se une un 98% a las proteínas plasmáticas (principalmente a alfa-1-glucoproteína ácida). Se estima que el volumen de distribución en el estado estacionario (V<sub>ee</sub>) es de unos 163 litros.

### Metabolismo

La darifenacina se metaboliza intensamente en el hígado tras la administración oral.

La darifenacina sufre un importante metabolismo mediante los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 en el hígado y por el CYP3A4 en la pared intestinal. Las tres vías metabólicas principales son las siguientes:  
Monohidroxilación del anillo del dihidrobenzofurano;  
Apertura del anillo del dihidrobenzofurano y  
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.

La farmacocinética de darifenacina en el estado estacionario es dependiente de la dosis, debido a la saturación del enzima CYP2D6.

Al doblar la dosis de darifenacina de 7,5 mg a 15 mg se observa un 150% de aumento en la exposición en el estado estacionario. Esta dependencia de la dosis está causada probablemente por la saturación del metabolismo catalizado por el CYP2D6, posiblemente junto con cierta saturación del metabolismo de CYP3A4 de la pared del intestino.

### Excreción

Después de la administración de una dosis oral de 14C-darifenacina en solución a voluntarios sanos, aproximadamente el 60% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 40% en las heces. Sólo un pequeño porcentaje de la dosis excretada era darifenacina inalterada (3%). Se estima que el aclaramiento de la darifenacina es de 40 litros/hora. La semivida de eliminación de darifenacina después de la administración crónica es de aproximadamente 13-19 horas.

### Poblaciones especiales de pacientes

#### *Sexo*

Un análisis farmacocinético de la población de datos de pacientes indicó que la exposición a la darifenacina es un 23% inferior en hombres que en mujeres (ver sección 5.1).

### *Pacientes de edad avanzada*

Un análisis farmacocinético de la población de datos de pacientes indicó una tendencia a la disminución del aclaramiento con la edad (19% por década basado en el análisis farmacocinético de la población de Fase III de pacientes de una edad de 60-89 años), ver sección 4.2.

### *Pacientes pediátricos*

No se ha establecido la farmacocinética de darifenacina en esta población.

### *Metabolizadores lentos CYP2D6*

El metabolismo de darifenacina en metabolizadores lentos con déficit de CYP2D6 está mediado principalmente por el CYP3A4. En un estudio farmacocinético, la exposición en el estado estacionario en metabolizadores lentos fue un 164% y 99% superior durante el tratamiento con 7,5 mg y 15 mg una vez al día, respectivamente. Sin embargo, un análisis farmacocinético de la población de datos de Fase III indican que la exposición media en el estado estacionario es un 66% mayor en metabolizadores lentos que en metabolizadores rápidos. Se observó una considerable superposición entre los intervalos de exposición observados en estas dos poblaciones (ver sección 4.2).

### *Insuficiencia renal*

Un estudio pequeño (n=24) con individuos con varios grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 10 ml/min y 136 ml/min) que habían recibido 15 mg de darifenacina una vez al día hasta el estado estacionario, no mostró relación entre la función renal y el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Insuficiencia hepática Se investigó la farmacocinética de darifenacina en individuos con alteración de la función hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) que recibieron 15 mg de darifenacina una vez al día hasta el estado estacionario. La disfunción hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la darifenacina. Sin embargo, la unión de darifenacina a proteínas se vio afectada por una insuficiencia hepática moderada. Se estimó que la exposición a la darifenacina libre era 4,7 veces mayor en individuos con disfunción hepática moderada que en individuos con función hepática normal (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se detectaron efectos sobre la fertilidad en ratas machos ni en ratas hembras a dosis de hasta 50 mg/kg/día por vía oral (78 veces la  $AUC_{0-24h}$  de la concentración plasmática libre con la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]). Tampoco se observó ningún efecto en los órganos reproductores de ambos sexos en perros tratados con dosis de hasta 6 mg/kg/día por vía oral durante un año (82 veces la  $AUC_{0-24h}$  de la concentración plasmática libre con la DMRH). Darifenacina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 50 y 30 mg/kg/día, respectivamente. Se observó retraso en la osificación de las vértebras sacras y caudales a dosis de 50 mg/kg/día en ratas (59 veces la  $AUC_{0-24h}$  de la concentración plasmática libre con la DMRH). En conejos, a dosis de 30 mg/kg/día (28 veces la  $AUC_{0-24h}$  de la concentración plasmática libre con la DMRH) se observó toxicidad maternal y fetotoxicidad (pérdida creciente de la post-implantación y menor número de fetos viables por camada). En estudios peri y post natales en ratas, se observó distocia, aumento de muertes de fetos en el útero, y toxicidad en el desarrollo post natal (peso corporal de las crías y desarrollo de signos de maduración) a niveles de exposición sistémica de hasta 11 veces la  $AUC_{0-24h}$  de la concentración plasmática libre con la DMRH.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341(ii))

Hipromelosa (E464)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Recubrimiento

*Darifenacina 7,5 mg:*

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Talco (E553b)

*Darifenacina 15 mg:*

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PVdC-Al en cajas de cartón con 14, 28, 49 o 98 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlín  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Abril 2022

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>