

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darifenacine Aristo 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte
Darifenacine Aristo 15 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darifenacine Aristo 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 7,5 mg darifenacine (als hydrobromide).

Darifenacine Aristo 15 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 15 mg darifenacine (als hydrobromide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Darifenacine Aristo 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte

Witte tot bijna witte, ronde, aan beide zijden bolle, filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm en aan een zijde de inscriptie "7.5".

Darifenacine Aristo 15 mg tabletten met verlengde afgifte

Licht perzikkleurige, ronde, aan beide zijden bolle, filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van aandrang (urge) incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie en verhoogde aandrang zoals kan optreden bij volwassen patiënten met overactieve blaas syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen startdosering is 7,5 mg per dag. Twee weken na het starten van de behandeling dienen patiënten opnieuw geëvalueerd te worden. Voor deze patiënten die een grotere symptoomverlichting nodig hebben, mag de dosering worden verhoogd tot 15 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

De aanbevolen startdosering voor de oudere patiënten is 7,5 mg per dag. Twee weken na starten van de behandeling dienen patiënten opnieuw geëvalueerd te worden voor werkzaamheid en veiligheid.

Voor die patiënten die een aanvaardbaar tolerantieprofiel hebben maar een grotere symptoomverlichting nodig hebben, mag de dosering worden verhoogd tot 15 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Dit middel wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Niettemin is voorzichtigheid geboden wanneer deze populatie wordt behandeld (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child Pugh A). Niettemin is er een risico op verhoogde blootstelling in deze populatie (zie rubriek 5.2). Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B) mogen alleen behandeld worden indien de voordelen opwegen tegen de risico's, en de dosering moet beperkt worden tot 7,5 mg per dag (zie rubriek 4.3). Dit middel is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C) (zie rubriek 4.3).

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met stoffen die krachtige CYP2D6-remmers of matige CYP3A4-remmers zijn

Bij patiënten die stoffen krijgen die krachtige CYP2D6-remmers zijn zoals paroxetine, terbinafine, kinidine en cimetidine, dient de behandeling te starten met de 7,5 mg dosering. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Niettemin is voorzichtigheid geboden.

Bij patiënten die stoffen krijgen die matige CYP3A4-remmers zijn zoals fluconazol, grapefruitsap/pompelmoessap en erytromycine, is de aanbevolen startdosering 7,5 mg per dag. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Niettemin is voorzichtigheid geboden.

Wijze van toediening

Dit middel is voor oraal gebruik. De tabletten dienen eenmaal per dag ingenomen te worden met vloeistof. Ze kunnen met of zonder voedsel worden genomen, en moeten in hun geheel worden doorgeslikt en niet gekauwd, verdeeld of fijn gemalen worden.

4.3 Contra-indicaties

Dit middel is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Urineretentie.
- Gastrische retentie.
- Ongecontroleerd nauwekamerhoekglaucoom.
- Myasthenia gravis.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C).
- Ernstige colitis ulcerosa.
- Toxisch megacolon.
- Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit middel dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met autonome neuropathie, hiatus hernia, klinisch significante obstructie van de blaaslediging, risico voor urineretentie, ernstige constipatie of gastrointestinale obstructie, zoals stenose van de pylorus.

Dit middel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten behandeld voor nauwe kamerhoek glaucoom (zie rubriek 4.3).

Andere oorzaken van frequente mictie (hartfalen of nieraandoeningen) dienen onderzocht te worden alvorens te behandelen met dit middel. In het geval van een infectie van de urinewegen, dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden gestart.

Dit middel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risico op verminderde gastrointestinale motiliteit, gastro-oesofageale reflux en/of die tegelijkertijd geneesmiddelen nemen (zoals orale bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren.

De veiligheid en werkzaamheid werden bij patiënten met een neurogene oorzaak voor detrusor overactiviteit nog niet vastgesteld.

Voorzichtigheid moet worden betracht als antimuscarines worden voorgeschreven aan patiënten met reeds bestaande hartziekten.

Zoals met andere antimuscarinica, dienen patiënten te worden geïnstrueerd om dit middel stop te zetten en onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij oedeem van de tong of larynx, of moeilijkheden met de ademhaling ervaren (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op darifenacine

Het darifenacine metabolisme wordt voornamelijk gemedieerd door de cytochroom P450 enzymen CYP2D6 en CYP3A4. Daarom kunnen remmers van deze enzymen de blootstelling aan darifenacine verhogen.

CYP2D6-remmers

Bij patiënten die stoffen krijgen die krachtige CYP2D6-remmers zijn (bijv. paroxetine, terbinafine, cimetidine en kinidine) dient de behandeling te starten met een dosering van 7,5 mg. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers resulteert in een verhoogde blootstelling (bijv. van 33% met 20 mg paroxetine bij de 30 mg dosering van darifenacine).

CYP3A4-remmers

Darifenacine mag niet tegelijkertijd met krachtige CYP3A4-remmers gebruikt worden (zie rubriek 4.3) zoals proteaseremmers (bijv. ritonavir), ketoconazol en itraconazol. Krachtige P-glycoproteineremmers zoals ciclosporine en verapamil dienen ook te worden vermeden. Gelijktijdige toediening van darifenacine 7,5 mg met de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol 400 mg resulteerde in een 5-voudige toename van de darifenacine AUC bij steady-state. Bij personen die trage metabolisatoren zijn, nam de darifenacine blootstelling ongeveer 10 keer toe. Omwille van een grotere bijdrage van CYP3A4 na hogere darifenacine doseringen, verwacht men dat de grootte van het effect nog meer uitgesproken zal zijn wanneer ketoconazol wordt gecombineerd met darifenacine 15 mg.

De aanbevolen startdosering van darifenacine dient 7,5 mg per dag te zijn wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met matige CYP3A4-remmers zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine, fluconazol en grapefruitsap/pompelmoessap. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. De darifenacine

AUC₂₄ en C_{max} voor de dosering van 30 mg éénmaal per dag bij personen die snelle metaboliseerders zijn, waren 95% en 128% hoger wanneer erytromycine (matige CYP3A4-remmer) samen met darifenacine werd toegediend, dan wanneer darifenacine alleen werd ingenomen.

Enzyminductoren

Stoffen die inductoren zijn van CYP3A4 zoals rifampicine, carbamazepine, barbituraten en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) zullen waarschijnlijk de plasmaconcentraties van darifenacine verminderen.

Effecten van darifenacine op andere geneesmiddelen

CYP2D6-substraten

Darifenacine is een matige remmer van het CYP2D6 enzym. Voorzichtigheid is geboden wanneer darifenacine tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en die een nauw therapeutisch venster hebben, zoals flecaïnide, thioridazine, of tricyclische antidepressiva zoals imipramine. De effecten van darifenacine op het metabolisme van CYP2D6-substraten zijn voornamelijk klinisch relevant voor CYP2D6-substraten waarvan de dosis individueel getitreerd wordt.

CYP3A4-substraten

Darifenacine behandeling resulteerde in een bescheiden toename van de blootstelling van het CYP3A4-substraat midazolam. De beschikbare gegevens tonen echter niet aan dat darifenacine de klaring of de biologische beschikbaarheid van midazolam verandert. Daarom kan worden aangenomen dat de toediening van darifenacine de farmacokinetiek van CYP3A4-substraten *in vivo* niet wijzigt. Voor de interactie met midazolam ontbreekt klinische relevantie en daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor CYP3A4-substraten.

Warfarine

De standaard therapeutische monitoring van de protrombinetijd voor warfarine moet worden voortgezet. Het effect van warfarine op de protrombinetijd veranderde niet wanneer tegelijkertijd darifenacine werd toegediend.

Digoxine

De standaard therapeutische geneesmiddelenmonitoring voor digoxine moet worden uitgevoerd bij het starten en beëindigen van een behandeling met darifenacine alsook bij het veranderen van de darifenacine dosering. Darifenacine 30 mg eenmaal per dag (twee keer groter dan de aanbevolen dagelijkse dosis), tegelijkertijd toegediend met digoxine bij steady-state, resulteerde in een kleine toename in de digoxine blootstelling (AUC:16% en C_{max}:20%). De toename van de digoxine blootstelling kan veroorzaakt zijn door competitie tussen darifenacine en digoxine voor P-glycoproteïne. Andere transporter-gerelateerde interacties kunnen niet worden uitgesloten.

Antimuscarine geneesmiddelen

Zoals met elk ander antimuscarine geneesmiddel kan gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die antimuscarine eigenschappen bezitten, zoals oxybutynine, tolterodine en flavoxaat resulteren in meer uitgesproken therapeutische en neveneffecten. De versterking van anticholinerge effecten met antiparkinson geneesmiddelen en tricyclische antidepressiva kan ook optreden wanneer antimuscarine geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met zulke geneesmiddelen. Niettemin werden geen studies uitgevoerd met betrekking tot de interactie met anti-parkinson geneesmiddelen en tricyclische antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van darifenacine bij zwangere vrouwen. Uit

dieronderzoek is toxiciteit gebleken ter hoogte van de bevalling (voor details zie rubriek 5.3). Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Darifenacine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of darifenacine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Een beslissing om borstvoeding te vermijden of om af te zien van therapie met dit middel gedurende borstvoeding dient gebaseerd te zijn op een vergelijking van voordeel en risico.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane vruchtbaarheidsdata voor darifenacine. Darifenacine had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten of enig effect op de reproductieve organen van beide geslachten bij ratten en honden (voor details zie rubriek 5.3). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bewust gemaakt worden van het gebrek aan vruchtbaarheidsgegevens en dit middel mag alleen gegeven worden na afweging van de individuele risico's en voordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zoals met andere antimuscarine geneesmiddelen, kan dit middel effecten zoals duizeligheid en wazig zicht, slaperigheid en slapeloosheid veroorzaken. Patiënten die deze bijwerkingen ondervinden, zouden niet moeten rijden of machines gebruiken. Voor darifenacine werden deze bijwerkingen soms gerapporteerd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In overeenstemming met met het farmacologisch profiel waren de meest gerapporteerde ongewenste effecten droge mond (respectievelijk 20,2% en 35% voor de 7,5 mg en 15 mg dosis, 18,7% na flexibele dosis titratie, en 8% - 9% voor placebo) en constipatie (respectievelijk 14,8% en 21% voor de 7,5 mg en 15 mg dosis, en 20,9% na flexibele dosis titratie, en 5,4% - 7,9% voor placebo). Anticholinerge effecten zijn over het algemeen dosisafhankelijk.

Nochtans waren de stopzettingpercentages bij patiënten omwille van deze ongewenste effecten laag (droge mond: respectievelijk 0% en 0,9% en constipatie: 0,6% - 2,2% voor darifenacine, afhankelijk van de dosis, en respectievelijk 0% en 0,3% voor placebo, voor droge mond en constipatie).

Lijst in tabelvorm met bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 1: Bijwerkingen met darifenacine 7,5 mg en 15 mg tabletten met verlengde afgifte

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Urineweginfecties
Psychische stoornissen	
Soms	Slapeloosheid, abnormaal denken
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn
Soms	Duizeligheid, dysgeusie, slaperigheid
Oogaandoeningen	
Vaak	Droge ogen

Soms	Visuele verstoring, waaronder wazig zicht
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Droge neus
Soms	Dyspneu, hoest, rhinitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Constipatie, droge mond
Vaak	Abdominale pijn, nausea, dyspepsie
Soms	Flatulentie, diarree, mondulceratie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Huiduitslag, droge huid, pruritus, hyperhidrose
Niet bekend	Angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Urineretentie, urinewegaandoening, blaaspijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Erectiele disfunctie, vaginitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Perifeer oedeem, asthenie, gelaatsoedeem, oedeem
Onderzoeken	
Soms	Verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	Letsels

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

In de pivotale klinische studies met doses van darifenacine van 7,5 mg en 15 mg werden ongewenste effecten waargenomen zoals in de tabel hierboven weergegeven. De meeste van de ongewenste effecten waren mild of matig van intensiteit en leidden niet tot stopzetten in het merendeel van de patiënten.

De behandeling met dit middel kan symptomen geassocieerd met galblaasziekte maskeren. Niettemin was er geen verband tussen het optreden van bijwerkingen met betrekking tot de gal bij patiënten behandeld met darifenacine en toenemende leeftijd.

De incidentie van ongewenste reacties met de darifenacine doses van 7,5 mg en 15 mg nam af tijdens de behandelingsperiode tot 6 maanden. Een vergelijkbare trend werd ook waargenomen voor het stopzettingpercentage.

Postmarketing ervaring

De volgende gevallen werden gemeld in samenhang met het gebruik van darifenacine uit wereldwijde postmarketing ervaring: gegeneraliseerde hypersensitiviteitsreacties, waaronder angio-oedeem, neerslachtigheid/veranderingen van humeur, hallucinaties. Omdat deze spontaan gemelde gevallen komen uit wereldwijde postmarketing ervaring, kan de frequentie van de gevallen niet bepaald worden met de beschikbare gegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische studies werd darifenacine toegediend aan doseringen tot 75 mg (vijf keer de maximale therapeutische dosering). De meest gerapporteerde ongewenste reacties waren droge mond, constipatie, hoofdpijn, dyspepsie en droge neus. Nochtans kan overdosering met darifenacine mogelijk leiden tot ernstige anticholinerge effecten die op gepaste wijze behandeld moeten worden. De behandeling moet gericht zijn op het omkeren van de anticholinerge symptomen onder zorgvuldig medisch toezicht. Het gebruik van middelen zoals fysostigmine kan helpen in het omkeren van deze symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urologische producten, geneesmiddelen voor urinefrequentie en incontinentie; ATC-code: G04BD10

Werkingsmechanisme

Darifenacine is een selectieve muscarine M3 receptor antagonist (M3 SRA) *in vitro*. De M3 receptor is het belangrijkste subtype dat de contracties controleert van de urineblaaspier. Het is niet bekend of deze selectiviteit voor de M3 receptor zich vertaalt in enig klinisch voordeel bij het behandelen van symptomen van het overactieve blaas syndroom.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cystometrische studies uitgevoerd met darifenacine bij patiënten met onvrijwillige blaascontracties toonden toegenomen blaascapaciteit, hogere volumedrempel voor onstabiele contracties en verminderde frequentie van onstabiele detrusorcontracties.

De behandeling met darifenacine, toegediend aan doses van 7,5 mg en 15 mg per dag, werd onderzocht in vier dubbelblinde, fase III, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met symptomen van overactieve blaas. Zoals blijkt uit tabel 2 hieronder, toonde een gepoolde analyse van 3 van de studies voor de behandeling met zowel darifenacine 7,5 mg als 15 mg een statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt, reductie in incontinentie episodes, versus placebo.

Tabel 2: Gepoolde analyse van gegevens van drie fase III klinische studies waarin de vaste doses van 7,5 mg en 15 mg darifenacine werden onderzocht

Dosis	N	Incontinentie episodes per week				95% CI	P waarde ²
		Basislijn (mediaan)	Week 12 (mediaan)	Verandering t.o.v. basislijn (mediaan)	Verschillen versus placebo ¹ (mediaan)		
Darifenacine 7,5 mg éénmaal/dag	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%)	--	--	--
Darifenacine 15 mg éénmaal/dag	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%)	--	--	--

¹ Hodges Lehmann schatting: mediaan verschil versus placebo in verandering t.o.v. basislijn

² Gestratificeerde Wilcoxon test voor verschil versus placebo.

Darifenacine 7,5 mg en 15 mg doses verminderden significant de ernst van en het aantal episodes van verhoogde aandrang en het aantal micties, terwijl het gemiddelde uitgescheiden volume significant toenam, versus de basislijn.

Darifenacine 7,5 mg en 15 mg werden geassocieerd met statistisch significante verbeteringen versus placebo wat betreft sommige aspecten van kwaliteit van leven, gemeten met behulp van de “Kings Health Questionnaire”, waaronder invloed van incontinentie, rollen beperkingen, sociale beperkingen en maatregelen met betrekking tot de ernst.

Tussen mannen en vrouwen was het percentage mediane reductie van het aantal incontinentie episodes per week versus de basislijn vergelijkbaar voor beide doseringen van 7,5 mg en 15 mg. De waargenomen verschillen versus placebo voor mannen in termen van percentage en absolute reducties in incontinentie episodes waren kleiner dan voor vrouwen.

De effecten van een behandeling met 15 mg en 75 mg darifenacine op het QT/QTc interval werd bestudeerd in een studie bij 179 gezonde volwassenen (44% mannen: 56% vrouwen) van 18 tot 65 jaar oud, gedurende 6 dagen (tot steady-state). Therapeutische en supra-therapeutische doses van darifenacine resulteerden niet in een toename in QT/QTc interval verlenging t.o.v. de basislijn versus placebo bij de maximale darifenacine blootstelling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Darifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6. Omwille van genetische verschillen ontbreekt bij ongeveer 7% van de caucasische populatie het CYP2D6 enzym en worden zij trage metabolisierders genoemd. Een klein percentage van de populatie heeft verhoogde CYP2D6 enzymniveaus (ultra snelle metabolisierders). De onderstaande informatie is van toepassing op personen die een normale CYP2D6 activiteit hebben (snelle metabolisierders), tenzij anders vermeld.

Absorptie

Omwille van een belangrijk first-pass metabolisme heeft darifenacine een biologische beschikbaarheid van ongeveer 15% en 19% na dagelijkse doses van 7,5 mg en 15 mg bij steady-state. Maximale plasmawaarden worden bereikt ongeveer 7 uur na toediening van de tabletten met verlengde afgifte en steady-state plasmawaarden worden bereikt rond de zesde dag van gebruik. Bij steady-state zijn de piek-dal fluctuaties (PTF) in darifenacine concentraties klein (PTF: 0,87 voor 7,5 mg en 0,76 voor 15 mg), waardoor de therapeutische plasmawaarden behouden blijven over het doseringsinterval. Voedsel had geen invloed op de darifenacine farmacokinetiek bij toediening van meervoudige doses van de tabletten met verlengde afgifte.

Distributie

Darifenacine is een lipofiele base en wordt voor 98% gebonden aan plasmaproteïnen (voornamelijk aan alfa-1-glycoproteïnezuur). Het verdelingsvolume bij steady-state (V_{SS}) wordt geschat op 163 liter.

Biotransformatie

Darifenacine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever na orale toediening.

Darifenacine wordt beduidend gemetaboliseerd door cytochroom CYP3A4 en CYP2D6 in de lever en door CYP3A4 in de darmwand. De drie voornaamste metabole routes zijn de volgende:

- monohydroxylering in de dihydrobenzofuraanring;
- opening van de dihydrobenzofuraanring en
- N-dealkylering van het pyrrolidine stikstof.

De initiële producten van de hydroxylerings- en N-dealkyleringsroutes zijn metabolieten die in belangrijke mate circuleren, maar geen enkele draagt op significante wijze bij tot de algemene klinische effecten van darifenacine.

De farmacokinetiek van darifenacine bij steady-state is ook dosisafhankelijk, omwille van verzadiging van het CYP2D6 enzym.

Het verdubbelen van de darifenacine dosis van 7,5 mg tot 15 mg resulteerde in een toename van de steady-state blootstelling met 150%. Deze dosisafhankelijkheid wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verzadiging van het CYP2D6 gekatalyseerde metabolisme, mogelijk samen met enige verzadiging van CYP3A4 gemedieerd metabolisme in de darmwand.

Excretie

Na toediening van een orale dosis van ¹⁴C-darifenacine oplossing aan gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 60% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 40% in de feces. Enkel een klein percentage van de uitgescheiden dosis was onveranderd darifenacine (3%). De geschatte darifenacine klaring is 40 liter/uur. De eliminatiehalfwaardetijd van darifenacine bij chronische dosering is ongeveer 13-19 uur.

Bijzondere patiëntenpopulatie

Geslacht

Een populatie farmacokinetische analyse van patiëntengegevens toonde aan dat de blootstelling aan darifenacine 23% lager was bij mannen dan bij vrouwen (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten

Een populatie farmacokinetische analyse van patiëntengegevens gaf een trend weer dat de klaring vermindert met de leeftijd (19% per decade, gebaseerd op fase III populatie farmacokinetische analyse van patiënten van 60-89 jaar), zie rubriek 4.2.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van darifenacine is niet vastgesteld bij pediatrische patiënten.

CYP2D6 trage metaboliseerders

Het metabolisme van darifenacine in CYP2D6 trage metaboliseerders wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. In één farmacokinetische studie was de steady-state blootstelling bij trage metaboliseerders 164% en 99% hoger tijdens behandeling met respectievelijk 7,5 mg en 15 mg éénmaal per dag. Niettemin toonde een populatie farmacokinetische analyse van fase III gegevens dat gemiddeld de steady-state blootstelling 66% hoger is bij de trage dan bij de snelle metaboliseerders. Er was een aanzienlijke overlap tussen de blootstellingsintervallen waargenomen in deze twee populaties (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Een kleine studie bij personen (n=24) met verschillende niveaus van nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 ml/min en 136 ml/min) die 15 mg darifenacine eenmaal per dag kregen tot steady-state toonde geen verband tussen de nierfunctie en de darifenacineklaring (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van darifenacine werd bestudeerd bij personen met milde (Child Pugh A) of matige (Child Pugh B) insufficiëntie van de leverfunctie die 15 mg darifenacine eenmaal per dag kregen tot steady-state. Milde leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van darifenacine. Echter, de eiwitbinding van darifenacine werd beïnvloed door matige leverinsufficiëntie. De niet-gebonden darifenacine blootstelling werd geschat 4,7 keer hoger te zijn in personen met matige leverinsufficiëntie dan in personen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid bij

mannelijke en vrouwelijke ratten die behandeld waren met orale doses tot 50 mg/kg/dag (78 keer de AUC_{0-24h} van de vrije plasmaconcentratie bij de maximum aanbevolen humane dosis [MRHD]). Er waren geen effecten op de reproductieve organen bij beide geslachten bij honden die gedurende 1 jaar behandeld waren met orale doses tot 6 mg/kg/dag (82 keer de AUC_{0-24h} van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD). Darifenacine was niet teratogeen in ratten en konijnen bij doses tot respectievelijk 50 en 30 mg/kg/dag. Bij de dosis van 50 mg/kg/dag in ratten (59 keer de AUC_{0-24h} van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD) werd een vertraging in de ossificatie van de sacrale en caudale wervels gezien. Bij de dosis van 30 mg/kg/dag in konijnen (28 keer de AUC_{0-24h} van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD) werd maternale en foetotoxiciteit (verhoogd postimplantatieverlies en een afgenomen aantal levensvatbare foetussen per worp) gezien. In peri- en postnataal onderzoek bij ratten werden dystocia, toegenomen foetale sterfte *in utero* en toxiciteit op postnatale ontwikkeling (pup lichaamsgewicht en ontwikkelingsmijlpalen) waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus die tot 11 keer hoger waren dan de AUC_{0-24h} van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumwaterstoffsfaat (E341 (ii))
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling van Darifenacine Aristo 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk (E553b)

Filmomhulling van Darifenacine Aristo 15 mg tabletten met verlengde afgifte:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Darifenacine Aristo 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte:
4 jaar

Darifenacine Aristo 15 mg tabletten met verlengde afgifte:
4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC-Al-blisterverpakking met 14, 28, 49 of 98 tabletten met verlengde afgifte in kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Darifenacine Aristo 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte - RVG 126979
Darifenacine Aristo 15 mg tabletten met verlengde afgifte - RVG 123120

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 2019
Datum van laatste verlenging: 11 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 9 februari 2024