

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DASİN 7,5 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet 7,5 mg darifenasin (hidrobromür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Bir yüzü "7.5" baskılı beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DASİN, aşırı aktif mesane tedavisinde endikedir. Sıkışmak, sıkışıklık hissiyle idrar kaçırmak, miksiyon sıklığında artış ve noktüri; aşırı aktif mesanenin semptomlarıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler için önerilen başlangıç dozu günde 7,5 miligramdır. Tedaviye başladıktan 2 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir. Semptomların giderilmesine daha fazla ihtiyaç duyan hastalarda doz, bireysel terapötik yanıt temel alınarak, günde 15 miligrama artırılabilir.

Uygulama şekli:

DASİN oral yolla kullanılır. Uzatılmış salımlı tabletler günde bir defa, bir miktar sıvıyla yutulurken alınmalıdır. Aç ya da tok karnına alınabilen tabletler, bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Ancak bu popülasyon tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak bu popülasyonda artmış bir maruziyet riski mevcuttur (Bkz. Bölüm 5.2.).

Orta şiddette (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalar sadece yarar riskinden daha fazla ise tedavi edilmelidir ve günlük DASİN dozu, 7,5 miligramı aşmamalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda DASİN kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Pediyatrik popülasyon: Güvenlilik ve etkililikle ilgili veri eksikliği nedeniyle DASİN'in 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: 65 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 7,5 mg'dır. Tedaviye başladıktan 2 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir. Semptomların giderilmesine daha fazla ihtiyaç duyan, tolerabilitesi kabul edilebilir seviyede olan hastalarda bireysel yanıt temel alınarak, doz günde 15 mg'a artırılabilir (Bkz. Bölüm 5.2.).

CYP2D6'nın güçlü inhibitörü veya CYP3A4'ün orta şiddette inhibitörü maddelerle eşzamanlı tedavi gören hastalar:

Paroksetin, terbinafin, kinidin veya simetidin gibi CYP2M inhibitörü maddeleri alan hastaların tedavisine 7,5 mg doz ile başlanmalıdır. Doz iyi tolere edilmişse daha iyi bir klinik cevap elde etmek üzere günlük doz 15 mg'a ayarlanabilir. Ancak dikkatli olunmalıdır.

Flukonazol, greyfurt suyu ve eritromisin gibi orta şiddette CYP3A4 inhibitörü maddeleri alan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 7,5 mg'dır. Doz iyi tolere edilmişse daha iyi bir klinik cevap elde etmek üzere günlük doz 15 mg'a ayarlanabilir. Ancak dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DASİN aşağıdaki hastalıkları olan hastalarda kontrendikedir:

- Etkin madde ya da içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjisi olanlar,
- İdrar retansiyonu,
- Mide retansiyonu,
- Kontrol altında bulunmayan dar açılı glokom,
- Myastenia gravis,
- Ağır karaciğer yetmezliği (Child Pugh C),
- Ağır ülseratif kolit,
- Toksik megakolon,
- Güçlü CYP3A4 inhibitörleri işe eşzamanlı tedavi alan hastalar (Bkz. Bölüm 4.5.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DASİN, otonomik nöropatisi, hiatus hernisi, klinik bakımdan önemli mesane çıkım obstrüksiyonu, idrar retansiyonu riski, şiddetli kabızlığı veya pilor stenozu gibi gastrointestinal obstrüktif hastalıkları olan hastalara ihtiyatla verilmelidir.

DASİN, dar açılı glokom nedeniyle tedavi görmekte olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

DASİN ile tedaviden önce sık idrara çıkmanın diğer sebepleri (kalp yetmezliği veya renal hastalık) değerlendirilmiş olmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu varsa uygun bir antibakteriyal tedavi başlatılmalıdır.

DASİN azalmış gastrointestinal motilite riski, gastroözofageal reflüsü olan ve/veya eşzamanlı olarak ilaç (oral bifosfonatlar gibi) kullanan hastalarda özofajite neden olabilecek veya mevcut olanı şiddetlendirebileceği için ihtiyatla kullanılmalıdır.

Nörojenik nedenle detrusör aşırı aktivitesi olan hastalarda güvenlilik ve etkililiği henüz oluşturulmamıştır.

Önceden kardiyak hastalığı olan hastalarda antimuskarinikler reçetelendiğinde dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer antimuskariniklerle olduğu gibi hastalara, dil ya da larofarinkste ödem veya solunum güçlüğü yaşamaları durumunda DASİN'i bırakmaları ve acilen tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların darifenasin üzerindeki etkileri

Darifenasin başlıca, CYP2D6 ve CYP3A4 adlı sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla metabolize edilir. Bu yüzden bu enzimlerin inhibitörleri, darifenasin maruziyetini artırabilir.

CYP2D6 inhibitörleri:

Güçlü CYP2D6 inhibitör maddeleri (örn. paroksetin, terbinafin, simetidin ve kinidin) alan hastalarda önerilen başlangıç dozu 7,5 mg'dır. Doz iyi tolere edilmişse daha iyi bir klinik cevap elde etmek üzere günde 15 mg'a ayarlanabilir. Güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi maruziyeti artırabilir (örneğin 20 mg paroksetin varlığında darifenasinin 30 mg dozunda %33 artış).

CYP3A4 inhibitörleri:

Darifenasin proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir), ketokonazol ve itrakonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri (Bkz. bölüm 4.3.) ile birlikte kullanılmamalıdır. Siklosporin ve verapamil gibi güçlü P-glikoprotein inhibitörlerinden de sakınılmalıdır. Darifenasinin 7,5 mg'ı ile güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazolün 400 mg'ının birlikte kullanımı kararlı hal darifenasin EAA değerinde 5 kat artışla sonuçlanmıştır. Yavaş metabolize edici deneklerde darifenasin maruziyeti yaklaşık 10 kat artmıştır. Darifenasinin daha yüksek dozlarından sonra CYP3A4'ün daha fazla katkıda bulunmasıyla 15 mg darifenasin ile ketokonazol birleştiğinde bilinenden çok daha fazla etki artışı beklenir.

Eritromisin, klaritromisin, telitromisin, flukonazol ve greyfurt suyu gibi orta şiddette etkili CYP3A4 inhibitörleri ile kullanıldığında önerilen başlangıç dozu günde 7,5 mg olmalıdır. Doz iyi tolere edilmişse daha iyi bir klinik cevap elde etmek üzere günlük doz 15 mg'a ayarlanabilir. Eritromisinle (orta şiddette CYP3A4 inhibitörü) birlikte günde bir kez 30 mg darifenasin verildiğinde hızlı metabolize edici deneklerde darifenasinin EAA ve C_{maks} değerleri, sadece darifenasin alınmasına kıyasla %95 ve %128 daha yüksektir.

Enzim indükleyiciler

Rifampisin, karbamazepin, barbitüratlar ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) gibi CYP3A4 tetikleyici maddelerin darifenasinin plazma konsantrasyonlarını azaltması olasıdır.

Darifenasinin diğ er ilaçlar üzerindeki etkileri

CYP2D6 substratları

Darifenasin CYP2D6 enziminin orta şiddette inhibitörüdür. Başlıca CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlar olan flekainid, tiyoidazin ya da trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin) gibi terapötik aralığı dar olan ilaçlarla eşzamanlı tedavi uygulandığında dikkatli olunmalıdır. CYP2D6 substratları için darifenasinin CYP2D6 substratlarının metabolizması üzerine etkileri esas itibariyle klinik öneme sahiptir; doz bireysel olarak ayarlanmalıdır.

CYP3A4 substratları

Darifenasin tedavisi CYP3A4 substratı midazolamın maruziyetinde bir miktar artışla sonuçlanır. Bununla beraber mevcut veriler darifenasinin midazolam klerensinde veya biyoyararlanımında değişikliğ e işaret etmez. Bu yüzden darifenasin uygulaması *in vivo* CYP3A4 substratlarının farmakokinetiğini de ğ iştirmez olarak değerlendirilir. Midazolam ile etkileşimin klinik önemi yoktur, bu nedenle CYP3A4 substratları için doz ayarlaması gerekli de ğ ildir.

Varfarin

Varfarin kullanmakta olan hastalardaki standart protrombin zamanı izlenmesine devam edilmelidir. Darifenasinle birlikte kullanıldığında varfarinin protrombin zamanı üzerindeki etkisinde de ğ işiklik olmamıştır.

Digoksin

Digoksin için terapötik ilaç takibi darifenasin tedavisinin başlangıcında, sonlandırılmasında ve dozu de ğ iştirildiğinde yapılmalıdır. Karalı düzeydeki digoksin ile birlikte uygulanan günde 1 defa 30 mg darifenasin (önerilen günlük dozun iki misli daha yüksek doz), digoksin maruziyetini (EAA: %16 ve C_{maks} : %20) hafifçe artırmıştır. Digoksin maruziyetindeki artış P-glikoprotein için darifenasin ile digoksin arasındaki yarışmanın sonucu olabilir. Diğ er taşıyıcı ilintili etkileşimler de düşünölmelidir.

Antimuskarinik ajanlar

Diğ er antimuskarinik ajanlarla birlikte antimuskarinik özelliklere sahip, oksibutinin, tolterodin ve flavoksan gibi ilaçların eşzamanlı kullanımı belirtilenden daha fazla terapötik ve yan etkiyle sonuçlanabilir. Antiparkinson ajanlar ve trisiklik antidepresanlar ile antikolinerjik etkilerin güçlenmesi de bu tip ilaçlarla eşzamanlı olarak antimuskarinik ajanların kullanılması halinde görölebilir. Ancak, antiparkinson ajanlar ve trisiklik antidepresanlarla yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Darifenasinin 50 mg/kg/gün'e dek olan oral dozlarının uygulandığı erkek ve dişi sıçanlarda doğurganlık üzerine herhangi bir etki bulunmamıştır (Bkz. Bölüm 4.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Doğurma potansiyeli olan kadınlar DASİN ile tedavi edilmeden önce bu konuda bilgilendirilmeli ve tedaviye bireysel yarar/zarar de ğ erlendirilmesinden sonra karar verilmelidir.

Gebelik dönemi

Darifenasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin az sayıda veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları doğurma üzerine toksik etki göstermektedir (detaylar için Bkz. Bölüm 5.3.). DASİN'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Darifenasin sığan sütüyle atılmaktadır. Darifenasinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emen çocuğun maruz kalacağı risk dikkate alınmalıdır. Emzirmeye devam etme ya da DASİN tedavisinden vaz geçme kararı yarar/risk karşılaştırması esas alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Darifenasin için insan doğurganlık verisi bulunmamaktadır. Darifenasinin sığanlarda erkek ve dişi doğurganlığı üzerine ya da sığanlar ve köpeklerde her iki cinsiyet için üreme organlarına herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DASİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Diğer antimuskarinik ajanlarda olduğu gibi DASİN, baş dönmesi, bulanık görme, uykusuzluk ve uyuşukluk gibi etkilere yol açabilir. Hastalar bu yan etkileri yaşarlarsa, araç ya da makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İlacın farmakolojik profili ile tutarlı olarak, en sık bildirilen advers olaylar ağız kuruması (7,5 mg ve 15 mg dozları için sırasıyla %20.2 ve %35, esnek doz ayarından sonra %18.7 ve plasebo için ise %8-9) ve kabızlıktır (7,5 mg ve 15 mg dozları için sırasıyla %14.8 ve %21.0, esnek doz ayarından sonra %20.9 ve plasebo için ise %5.4-7.9). Antikolinergik etkiler genellikle doza bağlıdır.

Bununla birlikte, bu advers etkilere bağlı olarak hastaların ilaca devam etmeme oranları düşük olmuştur (doza bağlı olarak darifenasin için ağız kuruması: %0 ve %0.9, kabızlık: %0.6 ve %2.2 ve plasebo için ağız kuruması ve kabızlık sırasıyla %0 ve %0.3).

Darifenasinin 7,5 ve 15 mg'lık dozlarının kullanıldığı temel çalışmalar sırasında gözlenen advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre sıralanmakta ve en sık olay birinci sırada bulunmaktadır. Her bir sıklık gruplaması içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyete göre sunulmaktadır. Ayrıca her bir advers ilaç reaksiyonu için aşağıdaki sistem (CIOMS III) kullanılarak ilgili sıklık sunulmuştur: çok yaygın (>1/10); yaygın (> 1/100, <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000, <1/100); seyrek (>1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, düşünce anormallikleri.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tat alma duygusundaki bozukluk (disguzi), uykuya meyil.

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kuruması.

Yaygın olmayan: Bulanık görme dahil görme bozukluğu.

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hipertansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Burunda kuruma.

Yaygın olmayan: Rinit, öksürük, dispne.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Ağız kuruması, kabızlık.

Yaygın: Karın ağrısı, dispepsi, bulantı

Yaygın olmayan: İshal, bağırsaklarda aşırı gaz bulunması, ağız ülserasyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri kuruması, deri döküntüsü, kaşıntı, hiperhidroz.

Bilinmeyen: Anjiyoödem

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar yolu bozuklukları, mesane ağrısı.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, vajinit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Periferik ödem, asteni, yüz ödemi, ödem.

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz (SGPT) yükselmesi, aspartat aminotransferaz (SGOT) yükselmesi

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle bağlantılı komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Kaza sonucu yaralanma.

Darifenasinin 7,5 mg ve 15 mg'lık dozları ile yapılan pivotal klinik çalışmalarda yukarıda belirtilen advers etkiler bildirilmiştir. Advers etkilerin çoğu hafif ve orta şiddettedir ve hastaların çoğunda tedavinin bırakılmasıyla sonuçlanmamıştır.

DASİN ile tedavi, safra kesesi hastalığına eşlik eden olası semptomları maskeleyebilir. Ancak darifenasin ile tedavi gören hastalarda ve yaşlılarda safra sistemi ile ilgili advers olayların görülmesi arasında bir ilişki bulunmamaktadır.

Darifenasinin 7,5 mg ve 15 mg dozlarıyla gözlenen advers olayların insidansı 6 aya kadar olan tedavi sürecinde azalmıştır. İlaça devam etmeme oranları için de benzer bir eğilim gözlenmektedir.

Pazarlama sonrası deneyim

Tüm dünyada pazarlama sonrası deneyimde darifenasin kullanımı ile ilişkili olarak aşağıdaki olaylar bildirilmiştir. Anjiyoödem dahil genel aşırı duyarlılık reaksiyonları, depresif ruh hali/duygu durum değişiklikleri, halüsinasyon. Dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimde bildirilen olayların spontan olması nedeniyle, olayların sıklığı mevcut verilerden tahmin edilememektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 75 mg'a kadar darifenasin uygulanmıştır (maksimum terapötik dozun beş katı). Görülen en yaygın advers etkiler ağız kuruması, kabızlık, baş ağrısı, dispepsi ve burun kurumasıdır. Ancak darifenasin doz aşımı, şiddetli antikolinerjik etkilere yol açabilir ve buna göre tedavi edilmelidir. Tedavide antikolinerjik semptomların, dikkatli tıbbi gözetim altında ortadan kaldırılması hedef alınmalıdır. Fizostigmin gibi ilaçlar, bu gibi semptomların tersine çevrilmesinde yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner antispazmodik.

ATC kodu: G04B D10

Darifenasin *in vitro* seçici muskarinik M3 reseptör antagonistidir (M₃SRA). M3 reseptörü, mesane kasının kasılmasını kontrol eden başlıca muskarinik reseptör alt tipidir. Bu M3 reseptör seçiciliğinin aşırı aktif mesane sendromu semptomlarının tedavisinde herhangi bir klinik avantaja dönüşüp dönüşmediği bilinmemektedir.

İstem dışı mesane kontraksiyonları olan hastalarda darifenasin kullanılarak yapılan sistometri çalışmalarında, stabil olmayan kontraksiyonlar için hacim eşliğinde artışla gösterilen mesane kapasitesindeki artış ve stabil olmayan detrusör kontraksiyonlarının sıklığında azalma görülmüştür.

Dört çift kör, Faz III randomize, kontrollü klinik çalışmada aşırı aktif mesane sendromu olan erkek ve kadın hastalara günde 7.5 mg ve 15 mg dozlarında darifenasin uygulanarak tedavi edilmeleri araştırılmıştır. Hastaların darifenasin 7.5 mg ve 15 mg ile tedavi edildiği bu çalışmaların üçünün sonuçları birleştirilerek analiz edildiğinde primer son noktada idrar kaçırma krizlerinde azalma sağlanmıştır. Aşağıdaki tabloda da görüldüğü üzere bu azalma plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmedir.

Tablo: Darifenasinin 7,5 mg ve 15 mg sabit dozlarının değerlendirildiği üç klinik çalışmadan elde edilen birleştirilmiş verilerin analizi

| Doz | N | Haftalık idrar kaçırma krizi | | | | %95 GA | P değeri ² |
|---|-----|------------------------------|-----------------------|---|---|------------------|--------------------------|
| | | Başlangıç (medyan) | 12. hafta (medyan) | Başlangıca kıyasla değişiklik (medyan) | Plaseboya kıyasla değişiklik ¹ (medyan) | | |
| Günde bir kez darifenasin 7,5 mg | 335 | 16.0 | 4.9 | -8.8 (-%68) | -2.0 | (-3.6,- 0.7) | 0.004 |
| Plasebo | 271 | 16.6 | 7.9 | -7.0 (-%54) | - | - | - |
| Günde bir kez darifenasin 15 mg | 330 | 16.9 | 4.1 | -10.6 (-%77) | -3.2 | (-4.5, - 2.0) | <0.001 |
| Plasebo | 384 | 16.6 | 6.4 | -7.5 (-%58) | - | - | - |

¹ Hodges Lehmann tahmini: başlangıca kıyasla plasebodan medyan farkı

² Kademeli Wilcoxon testi, plasebo farkı için

Darifenasinin 7,5 mg ve 15 mg'lık dozları başlangıca nazaran ortalama boşaltım hacminde önemli artış sağlayarak idrar kaçırma ataklarının şiddetini ve sayısını anlamlı şekilde azaltmıştır.

Darifenasinin 7,5 mg ve 15 mg'lık dozları ile tedavi uygulanması, idrarını tutamamanın etkisi, davranış kısıtlamaları, sosyal kısıtlamalar ve güçlükler ölçümleri dahil "King's Health Questionnaire" kullanılarak değerlendirilen yaşam kalitesinin bazı göstergelerinde plaseboya nazaran istatistiksel olarak anlamlı bulunan iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir.

Her iki doz 7.5 mg ve 15 mg için idrar kaçırma ataklarının sayısında başlangıca göre azalma yüzdesi kadın ve erkeklerde benzerdir. Erkeklerde yüzde olarak plaseboya göre gözlenen farklılıklar ve idrar kaçırma ataklarındaki mutlak azalma kadınlara nazaran daha düşüktür.

15 mg ve 7,5 mg darifenasin ile altı günlük tedavinin (kararlı hale dek) QT/QTc aralığı üzerindeki etkisi 18 ila 65 yaş arası 179 sağlıklı yetişkinde (%44 erkek ve %56 kadın) gerçekleştirilen bir çalışmada değerlendirilmiştir. Darifenasinin terapötik ve supra-terapötik dozları maksimum darifenasin maruziyetinde plaseboya kıyasla QT-QTc aralığı uzamasında artışla sonuçlanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Darifenasin CYP3A4 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilir. Genetik farklılıklar sebebiyle beyaz ırkın yaklaşık %7'sinde CYP2D6 enzimi eksiktir ve yavaş metabolize ediciler olarak tanımlanır. Popülasyonun az bir yüzdesinde CYP2D6 enzim seviyeleri artmıştır (ultra hızlı metabolize ediciler). Aşağıdaki bilgi aksi bildirilmediği sürece normal CYP2D6 aktivitesine sahip kişilere (hızlı metabolize ediciler) uygulanır.

Emilim:

Darifenasinin ilk geçiş etkisinin fazla olması nedeniyle kararlı durumda 7,5 ve 15 mg dozlarından sonra sahip olduğu biyoyararlanım yaklaşık %15 ve %19'dur. Maksimum plazma düzeyleri, uzatılmış salımlı tabletlerin alınmasından yaklaşık 7 saat sonra; kararlı plazma düzeyleri ise altıncı günde elde edilir. Kararlı plazma düzeylerindeki

darifenasin maksimal ve minimal düzeyleri arasındaki flüktüasyonlar küçük (maksimal ve minimal düzeyler arasındaki flüktüasyonlar: 7,5 mg için 0.87 ve 15 mg için 0.76) olduğundan terapötik plazma düzeyleri, doz aralığı boyunca devam eder. Uzatılmış salımlı tabletlerin çoklu dozlar şeklinde kullanıldığı çalışmalar sırasında besinlerin, darifenasin farmakokinetiği üzerine etkisi olmamıştır.

Dağılım:

Darifenasin lipofilik bazdır ve %98'i plazma proteinlerine bağlanır (başlıca alfa-1-asit glikoprotein). Kararlı plazma düzeylerindeki dağılım hacminin (V_{ss}) 163 litre olduğu hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

Darifenasin oral uygulamadan sonra büyük oranda karaciğerde metabolize edilir.

Darifenasin karaciğerde sitokrom CYP2D6 ve CYP3A4 ve bağırsak çeperinde CYP3A4 tarafından metabolize edilir. 3 ana metabolik yol aşağıda verilmiştir:

- dihidrobenzofuran halkasında monohidroksilasyon,
- dihidrobenzofuran halkasının açılması,
- piroolidin azotunun N-dealkilasyonu.

Hidroksilasyon ve N-dealkilasyon yollarının ilk ürünleri, darifenasinin dolaşımında bulunan başlıca metabolitleridir ama hiçbirisi, darifenasinin genel klinik etkisine önemli bir katkıda bulunmaz.

Eliminasyon:

¹⁴C-darifenasin çözeltisinin oral dozunun sağlıklı gönüllülere verilmesinin ardından, dozdaki radyoaktivitenin %60 kadarı idrarda, %40 kadarı dışkıda saptanmıştır. Vücuttan atılan darifenasinin yalnızca küçük bir bölümü (%3) değişmemiş darifenasin şeklindedir. Darifenasin klerensinin, hızlı metabolize edenlerde 40 litre/saattir. Kronik doz uygulamasını takiben darifenasinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 13-19 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kararlı halde darifenasin farmakokinetiği CYP2D6 enziminin doygunluğu nedeniyle doza bağlıdır.

Darifenasin dozunun 7,5 mg'dan 15 mg'a iki kat artırılması kararlı hal maruziyetinde %150'lik bir artışla sonuçlanır. Bu büyük olasılıkla CYP2D6'nın doygunluğa ulaşması ve bağırsak çeperindeki CYP3A4-aracılı metabolizmanın kısmen doygunluğa ulaşmasını ortak sonucudur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Değişik derecelerde böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi dakikada 10-136 ml arasında değişen) hastalarda, kararlı plazma düzeylerine ulaşıncaya kadar günde 1 defa 15 mg darifenasin verilerek yapılan bir çalışma (n=24), böbrek fonksiyonuyla darifenasin klerensi arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Darifenasinin farmakokinetiği; kararlı plazma düzeylerine ulaşıncaya kadar günde 1 defa 15 mg darifenasin verilen hafif (Child Pugh A) veya orta şiddette (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde incelenmiştir. Hafif karaciğer yetmezliğinin darifenasinin farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmamıştır. Ancak orta şiddette karaciğer yetmezliği olanlarda darifenasinin proteine bağlanması etkilenmiştir. Proteinlere bağlanmamış darifenasin maruziyetinin, orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karaciğer fonksiyonu normal hastalardakinin 4.7 katı olduğu hesaplanmıştır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Pediyatrik popülasyon:

Darifenasinin pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Hastalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetiği analizi klerensin, yaşlandıkça (60-89 yaş arasındaki hastalarda gerçekleştirilen Faz III popülasyon farmakokinetiği analizine göre her 10 yıl için %19) azalma eğilimine sahip olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.2.).

Cinsiyet:

Hastalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetiği analizi, erkeklerde darifenasine maruz kalmanın kadınlardakinden %23 daha düşük olduğunu göstermiştir.

Metabolizmadaki değişkenlik: CYP2D6 yavaş metabolize edici kişiler

CYP2D6 yavaş metabolize edicilerde darifenasinin metabolizması başlıca CYP3A4 üzerinden gerçekleşir. Bir farmakokinetik çalışmada yavaş metabolize edicilerin günde bir kez 7.5 mg ve 15 mg ile tedavisi sırasında kararlı hal maruziyetleri sırasıyla %164 ve %99 daha fazla bulunmuştur. Bununla birlikte Faz III verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizleri, ortalama kararlı hal maruziyetinde hızlı metabolize edicilere nazaran yavaş metabolize edicilerde %66 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu iki popülasyonda maruziyet aralıkları arasında belirgin bir örtüşme olduğu görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.2.).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler; geleneksel tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksik etki, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanarak insanlarda hiç bir özel zararı göstermemektedir.

50 mg/kg/gün'e dek uygulanan oral dozlar -erkek ve dişi sıçanlarda doğurganlık üzerine herhangi bir etkileşim yoktur (maksimum önerilen insan dozunda [MRHD] serbest plazma konsantrasyonunun EAA_{0-24 saat} değerinin 78 katı). Bir yıl boyunca 6 mg/kg/gün'e dek olan dozlar uygulanan köpeklerde her iki cinsiyette de üreme organları üzerine herhangi bir etki yoktur (maksimum önerilen insan dozunda [MRHD] serbest plazma konsantrasyonunun EAA_{0-24 saat} değerinin 82 katı). Sıçanlara ve tavşanlara günde sırasıyla 50 ve 30 mg/kg'a varan dozlarda verilen darifenasin, teratojenik değildir. Sıçanlarda 50/mg/kg/gün dozunda (maksimum önerilen insan dozunda ([MRHD] serbest plazma konsantrasyonunun EAA_{0-24 saat} değerinin 59 katı) sakral ve kaudal omurların kemikleşmesinde gecikme saptanmıştır. Tavşanlarda 30 mg/kg/gün (maksimum önerilen insan dozunda [MRHD] serbest plazma konsantrasyonunun EAA_{0-24 saat} değerinin 28 katı) dozunda maternal toksisite ve fetal toksisite (implantasyon

sonrası kayıpta artış ve her bir doğumda canlı fetüs sayısında azalma) gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan perinatal ve postnatal çalışmalarda, MRHD'de serbest plazma konsantrasyonunun EAA_{0-24 saat} değerinin 11 katına kadar olan sistemik maruziyet düzeylerinde distosi, artmış *in utero* fötüs ölümleri ve postnatal gelişimde toksisite (yavru vücut ağırlığı ve gelişimsel işaretler) gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz kalsiyum hidrojen fosfat (Dibazik kalsiyum fosfat)

Hipromelloz (Hidroksipropil metilselüloz)

Magnezyum stearat

Talk

Polivinil alkol

Makrogol (Polietilen glikol)

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Aclar/ Al (PVC/ACLAR/PVC/Al) 14, 28, 56 veya 98 adet blister ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No:193 Levent 34394-İstanbul

Telefon: (212) 339 39 00

Faks: (212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

2014 / 856

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ