

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMSELEX 15 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 15 mg darifenasin (hidrobromür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Bir yüzünde "DF", diğer yüzünde "15" basılı açık şeftali rengi, yuvarlak, konveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

EMSELEX oral yolla kullanılır. Uzatılmış salımlı tabletler günde bir defa, bir miktar sıvıyla yutularak 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 ihtiyaç yoktur. Ancak bu popülasyonda artmış bir maruziyet riski mevcuttur (bkz. Bölüm 5.2).

Orta şiddette (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalar sadece yararı riskinden daha fazla ise tedavi edilmelidir ve günlük EMSELEX dozu, 7,5 mg'ı aşmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda EMSELEX kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenilirlik ve etkililik ilgili veri eksikliği nedeniyle EMSELEX'in 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Altmış beş yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda önerilen başlangıç dozu günde 7,5 mg'dır. Tedaviye başladıktan 2 hafta sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir. Semptomlarının 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 eş zamanlı tedavi gören hastalar:

Paroksetin, terbinafin, kinidin veya simetidin gibi güçlü CYP2D6 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

EMSELEX 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 ile eş zamanlı tedavi alan hastalar (Bkz.Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

EMSELEX azalmış gastrointestinal motilite riski, gastro-öfagal reflüsü olan ve/veya eş zamanlı olarak ilaç (oral bifosfonatlar gibi) kullanan hastalarda ösefajite neden olabileceği veya

mevcut olanı şiddetlendirebileceği için ihtiyatla kullanılmalıdır.

Nörojenik nedenle detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarda güvenilirlik ve etkililik 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 EMSELEX'i bırakmaları ve acilen tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim 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 günde 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 eş zamanlı tedavi maruziyeti artırabilir (örn. 20 mg paroksetin varlığında darifenasinin 30 mg dozunda %33 artış).

CYP3A4 inhibitörleri:

Darifenasin proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir), ketokonazol ve itraconazol 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 birleştğinde 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 İndükleyiciler

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

Darifenasinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

CYP2D6 substratları

Darifenasin CYP2D6 enziminin orta şiddette inhibitörüdür. Başlıca CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlar olan flekainid, tiyoridazin veya trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin) gibi terapötik aralığı dar olan ilaçlarla eş zamanlı tedavi uygulandığında dikkatli olunmalıdır. CYP2D6 substratları için darifenasinin CYP2D6 substratlarının metabolizması üzerine etkileri esas itibarıyla 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 değişikliğe işaret etmez. Bu yüzden darifenasin uygulaması *in vivo* CYP3A4 substratlarının farmakokinetiğini değiştirmez olarak değerlendirilir. Midazolam ile etkileşimin klinik önemi yoktur, bu nedenle CYP3A4 substratları için doz ayarlaması gerekli değildir.

Varfarin

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

Digoksin

Digoksin için terapötik ilaç takibi darifenasin tedavisinin başlangıcında, sonlandırılmasında ve dozu değiştirildiğinde yapılmalıdır. Kararlı düzeyde 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 ve digoksin arasındaki yarışmanın sonucu olabilir. Diğer taşıyıcı-ilintili etkileşimler de düşünülmelidir.

Antimuskarinik ajanlar

Diğer antimuskarinik ajanlarla birlikte antimuskarinik özelliklere sahip, oksibutinin, tolterodin ve flavoksanat gibi ilaçların eş zamanlı kullanımı belirtilenden daha fazla terapötik ve yan etkiyle sonuçlanabilir. Antiparkinson ajanlar ve trisiklik antidepresanlar ile antikolinergik etkilerin güçlenmesi de bu tip ilaçlarla eş zamanlı olarak antimuskarinik ajanların kullanılması halinde görülebilir. Ancak, antiparkinson ajanlar ve trisiklik antidepresanlarla yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bulunmamaktadır.

Pediyatrik Popülasyon

Bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

EMSELEX'in 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 EMSELEX ile tedavi edilmeden önce bu konuda bilgilendirilmeli ve tedaviye bireysel yarar/zarar değerlendirilmesinden sonra karar verilmelidir.

Gebelik dönemi:

Darifenasinin gebe kadınlarda ki kullanımına dair az sayıda veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları doğurma üzerine toksik etki göstermektedir (detaylar için bkz. Bölüm 5.3).

EMSELEX'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Darifenasin sıçan sütüyle atılmaktadır. Darifenasinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emen çocuğun maruz kalacağı risk dikkate alınmalıdır. Emzirmeye devam etme veya EMSELEX tedavisinden vazgeçme kararı yarar- risk mukayesesi esas alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EMSELEX'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Diğer antimuskarinik ajanlarla olduğu gibi EMSELEX 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 etkiler 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, esnek doz ayarından sonra %20,9 ve plasebo için ise %5,4-%7,9). Antikolinerjik etkiler genellikle doza bağlıdır.

Bununla beraber, bu advers etkilere bağlı olarak hastaların ilaca devam etmeme oranları düşük olmuştur (doza bağlı olarak darifenasin için ağız kuruması: %0-%0,9 ve kabızlık: %0,6-%2,2 ve plasebo için ağız kuruması ve kabızlık sırasıyla %0 ve %0,3).

Darifenasinin 7,5 mg 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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 hastalıklar:

Yaygın: Burunda kuruma

Yaygın olmayan: Rinit, öksürük, dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

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 yolu hastalıkları:

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, vajinit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

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

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz yükselmesi, aspartat aminotransferaz yükselmesi

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar:

Yaygın olmayan: Kaza sonucu yaralanma

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

EMSELEX 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.

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

Pazarlama sonrası deneyim

Tüm dünyadaki pazarlama sonrası deneyimde darifenasin kullanımı ile ilişkili olarak aşağıdaki olaylar rapor edilmiştir: Anjiyoödem dahil genel aşırı duyarlılık reaksiyonları, depresif ruh hali/duygu durum değişiklikleri, halüsinasyon. Dünya çapındaki pazarlama sonrası deneyimde raporlanan 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 (TUFAM)'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 (maksimum terapötik dozun beş katı) EMSELEX uygulanmıştır. Görülen en yaygın advers etkiler ağız kuruması, kabızlık, baş ağrısı, dispepsi ve burun kurumasıdır. Ancak darifenasinle doz aşımı, şiddetli antikolinergik etkilere yol açabilir ve buna göre tedavi edilmelidir. Tedavide antikolinergik semptomların dikkatli bir 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 : Aşırı aktif mesane acil işeme hissi için ilaçlar

ATC kodu : G04B D10

Darifenasin *in vitro* seçici muskarinik M3 reseptör antagonistidir (M₃SRA). M3 reseptörü, mesane kasının kasılmasını kontrol altında tutan başlıca muskarinik reseptör alt tipidir. Bu M3 reseptör seçiciliğinin aşırı 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 eşiğinde artış, mesane kapasitesindeki artış ve stabil olmayan detrusor 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 EMSELEX uygulanarak tedavi edilmeleri araştırılmıştır. Hastaların EMSELEX 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 istatistiki olarak anlamlı bir iyileşmedir.

Tablo: EMSELEX'in 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 EMSELEX 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 EMSELEX 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

EMSELEX'in 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.

EMSELEX'in 7,5 mg ve 15 mg'lık dozları ile tedavi uygulanması, idrarını tutamamanın etkisi, davranış kısıtlamaları, sosyal kısıtlamalar ve güçlükler dahil "King's Health Questionnaire" kullanılarak ölçülen yaşam kalitesinin bazı göstergelerinde plaseboya nazaran istatistiki 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 75 mg darifenasin ile altı günlük tedavinin (kararlı hale dek) QT/QTc aralığı üzerindeki etkisi 18 ila 65 yaş arası 179 sağlıklı yetişkinde (%44 erkek, %56 kadın) gerçekleştirilen bir çalışmada değerlendirilmiştir. Darifenasinin terapötik ve supra-terapötik dozları maksimum darifenasin maruziyetinde plaseboya kıyaslandığında QT-QTc aralık uzamasında artışla sonuçlanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 (ultrahızlı 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 mg 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 uygulandığı çalışmalar sırasında besinlerin, darifenasin farmakokinetiği üzerine etkisi olmamıştır.

Dağılım:

Darifenasin lipofilik bazdır ve %98'i plasma proteinlerine bağlanır (başlıca alfa-1-asit glikoprotein). Kararlı plazma düzeylerindeki dağılım hacminin (Vss) 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. Üç ana metabolik yol aşağıda verilmiştir:

- dihidrobenzofuran halkasında monohidroksilasyon,
- dihidrobenzofuran halkasının açılması,
- pirolidin 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

radioaktivitenin %60 kadarı idrarda, %40 kadarı dışkıda saptanmıştır. Vücuttan atılan darifenasinin yalnızca küçük bir bölümü (%3) değişmemiş darifenasin şeklindedir. Hesaplanan darifenasin klerensi 40 litre/saat'dir. 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 ulaşmasının ortak sonucudur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Darifenasinin farmakokinetiği; kararlı halde 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 darifenasin metabolizması başlıca CYP3A4 üzerinden gerçekleşir. Bir farmakokinetik çalışmada yavaş metabolize edicilerin günde bir kez 7.5 mg ve 15 mg ile tedavisi esnasında kararlı hal maruziyetleri sırasıyla %164 ve %99 daha fazla bulunmuştur. Bununla beraber 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 güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak insanlar için herhangi bir özel zararı olduğunu göstermemektedir. 50 mg/kg/gün'e dek olan oral dozlar uygulanan erkek ve dişi

sıçanlarda doğurganlık üzerine herhangi bir etkileşim yoktur (maksimum önerilen insan dozunda [MRHD] serbest plazma konsantrasyonunun $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ 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 (MRHD'de serbest plazma konsantrasyonunun $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ değerinin 82 katı). Sıçanlara ve tavşanlara günde sırasıyla 50 mg/kg/gün ve 30 mg/kg/gün'e dek olan dozlarda verilen darifenasin teratojenik değildir. Sıçanlarda 50/mg/kg/gün dozunda (MRHD'de serbest plazma konsantrasyonunun $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ değerinin 59 katı) sakral ve kaudal omurların kemikleşmesinde gecikme saptanmıştır. Tavşanlara 30 mg/kg/gün (MRHD'de serbest plazma konsantrasyonunun $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ 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 $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ 'inin 11 katına kadar olan sistemik maruziyet düzeylerinde distosi, artmış *in utero* fetüs ölümleri ve postnatal gelişimde toksisite (yavru vücut ağırlığı ve gelişimsel işaretler) gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Kalsiyum hidrojen fosfat, anhidr
Hipromelloz
Magnezyum stearat

Kaplama:

Polietilen glikol
Hipromelloz
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Blister paketlerini ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 28 adet film kaplı tablet içeren berrak PVC/CTFE/alüminyum veya PVC/PVDC/alüminyum blister ambalaj.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Büyükdere Cad. No. 127
Astoria İş Merkezi A Blok K 8
Esentepe Şişli- İstanbul
Tel. No: 0-212-340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

04.03.2013-135/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.03.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ