

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Darifenacin Aristo, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: darifenacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 7,5 mg darifenacina (u obliku darifenacin-hidrobromida).

Darifenacin Aristo, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 15 mg darifenacina (u obliku darifenacin-hidrobromida).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „7.5“ na jednoj strani prečnika 8 mm.

Darifenacin Aristo, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Svetlonarandžaste, okrugle, bikonveksne film tablete prečnika 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatska terapija urgentne inkontinencije i/ili učestalog mokrenja, kao i pojačane hitnosti za mokrenjem, koji se mogu javiti kod odraslih pacijenata sa sindromom prekomerno aktivne mokraćne bešike.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučena početna doza iznosi 7,5 mg dnevno. Nakon 2 nedelje od početka lečenja, pacijenta treba ponovo pregledati. Pacijentima kojima je potrebno izrazitije ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 15 mg dnevno, u zavisnosti od individualnog odgovora.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Preporučena početna doza za starije pacijente iznosi 7,5 mg dnevno. Nakon 2 nedelje od početka lečenja, pacijenta treba ponovo pregledati radi procene dejstva i bezbednosti primene leka. Kod pacijenata sa prihvatljivim profilom podnošljivosti i kod kojih je potrebno izrazitije ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 15 mg dnevno, u zavisnosti od individualnog odgovora (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Lek Darifenacin Aristo se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od 18 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, prilikom lečenja ove grupe pacijenata, potreban je oprez (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh A*) nije potrebno prilagođavanje doze. Međutim, kod ove grupe pacijenata postoji rizik od povećane izloženosti (videti odeljak 5.2).

Pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh B*) treba lečiti samo kada je korist veća od rizika, a dozu treba ograničiti na maksimalno 7,5 mg dnevno (videti odeljak 5.2). Lek Darifenacin Aristo je kontraindikovano za primenu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh C*) (videti odeljak 4.3).

Pacijenti koji se istovremeno leče lekovima koje su snažni inhibitori CYP2D6 ili umereni inhibitori CYP3A4

Kod pacijenata koji uzimaju lekove koje su snažni inhibitori CYP2D6, npr. paroksetin, terbinafin, hinidin i cimetidin, terapiju treba započeti dozom od 7,5 mg. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uslovom da se lek u toj dozi dobro podnosi. Oprez je, međutim, neophodan.

Kod pacijenata koji uzimaju lekove koje su umereni inhibitori CYP3A4, npr. flukonazol, eritromicin a takvo dejstvo ima i sok od grejpfruta, preporučena početna doza je 7,5 mg dnevno. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uslovom da se lek u toj dozi dobro podnosi. Oprez je, međutim, neophodan.

Način primene

Lek Darifenacin Aristo se upotrebljava oralno. Tablete se uzimaju jednom dnevno sa odgovarajućom količinom tečnosti. Mogu se uzimati uz obrok ili nezavisno od njega. Tablete moraju da se progutaju cele i ne smeju se žvakati, lomiti ili drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Lek Darifenacin Aristo je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- retenciju urina;
- retenciju sadržaja želuca;
- glaukom uskog ugla koji nije pod kontrolom;
- miasteniju gravis;
- teži oblik oštećenja funkcije jetre (*Child Pugh C*);
- teži oblik ulceroznog kolitisa;
- toksični megakolon;
- istovremeno lečenje jakim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Darifenacin Aristo treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa neuropatijom autonomnog nervnog sistema, hijatus hernijom, klinički značajnom opstrukcijom pražnjenja mokraćne bešike, rizikom od retencije urina, teškom konstipacijom ili opstruktivnim poremećajima gastrointestinalnog trakta, kao što je stenoza pilorusa.

Lek Darifenacin Aristo treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji koriste lekove za lečenje glaukoma uskog ugla (videti odeljak 4.3).

Pre početka lečenja lekom Darifenacin Aristo treba proveriti ostale moguće uzroke učestalog mokrenja (srčana ili bubrežna insuficijencija). Ukoliko postoji infekcija urinarnog sistema, potrebno je započeti odgovarajuće antibakterijsko lečenje.

Lek Darifenacin Aristo treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa rizikom od smanjenog gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealnog refluksa i/ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu izazvati ili pogoršati ezofagitis (npr. oralni bifosfonati).

Sigurnost i efikasnost kod pacijenata sa neurogenim uzrokom prekomerne aktivnosti detrusora nisu još ispitani.

Neophodan je oprez prilikom propisivanja antimuskarinskih lekova pacijentima sa već postojećim srčanim bolestima.

Kao i kod drugih antimuskarinskih lekova, pacijente treba savetovati da prekinu primenu leka Darifenacin Aristo i potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se pojave edem jezika ili laringofarinksa ili ukoliko otežano dišu (videti odeljak 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih lekova na darifenacin

U metabolizmu darifenacina prvenstveno učestvuju enzimi citohroma P450 CYP2D6 i CYP3A4. Zbog toga inhibitori ovih enzima mogu povećati izloženost darifenacinu.

CYP2D6 inhibitori

Kod pacijenata koji primaju lekove koje su snažni inhibitori CYP2D6 (npr. paroksetin, terbinafin, cimetidin i hinidin) preporučena početna doza treba da bude 7,5 mg dnevno. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uslovom da pacijent dobro podnosi lek u toj dozi. Istovremeno lečenje snažnim inhibitorima CYP2D6 dovodi do povećanja izloženosti (npr. za 33% pri dozi od 30 mg darifenacina uz 20 mg paroksetina).

CYP3A4 inhibitori

Darifenacin se ne sme primenjivati istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kao što su inhibitori proteaze (npr. ritonavir), ketokonazol i itrakonazol videti odeljak 4.3). Snažne inhibitore P-glikoproteina, kao što su ciklosporin i verapamil, takođe treba izbegavati. Pri istovremenoj primeni 7,5 mg darifenacina i 400 mg snažnog inhibitora CYP3A4 ketokonazola, PIK vrednost darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže povećala se 5 puta. Kod ispitanika koji ga slabo metabolišu, izloženost darifenacinu povećala se otprilike 10 puta. Zbog izrazitijeg doprinosa CYP3A4 nakon primene većih doza darifenacina, očekuje se da taj efekat bude i izraženiji ako se ketokonazol kombinuje sa 15 mg darifenacina.

Pri istovremenoj primeni sa umereno snažnim inhibitorima CYP3A4, kao što su eritromicin, klaritromicin, telitromicin, flukonazol i sok od grejpfruta, preporučena početna doza darifenacina treba da bude 7,5 mg dnevno. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uslovom da se pacijent dobro podnosi lek u toj dozi. Kod ispitanika koji

darifenacin brzo metabolšu, vrednosti PIK_{24} i C_{max} darifenacina pri dozi od 30 mg jednom dnevno bile su za 95%, odnosno za 128% veće kada se uz darifenacin primenjivao i eritromicin (umereno snažan inhibitor CYP3A4), nego kada se darifenacin primenjivao sam.

Induktori enzima

Lekovi koje indukuju CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, barbiturati i proizvodi koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) verovatno će smanjiti koncentraciju darifenacina u plazmi.

Dejstvo darifenacina na druge lekove

Supstrati CYP2D6

Darifenacin je umereni inhibitor enzima CYP2D6. Neophodan je oprez kada se darifenacin primenjuje istovremeno sa lekovima uskog terapijskog opsega, koji se pretežno metabolišu putem CYP2D6, kao što su flekainid, tioridazin ili triciklični antidepresivi, npr. imipramin. Uticaji darifenacina na metabolizam supstrata CYP2D6 su uglavnom klinički značajni kada je reč o supstratima CYP2D6 čije se doze individualno prilagođavaju.

Supstrati CYP3A4

Lečenje darifenacinom dovelo je do umerenog povećanja izloženosti supstratu CYP3A4 midazolamu. Međutim, dostupni podaci ne ukazuju da darifenacin menja klirens niti bioraspoloživost midazolama. Zato se može zaključiti da primena darifenacina ne menja farmakokinetiku supstrata CYP3A4 *in vivo*. Interakcija sa midazolamom nije klinički značajna, zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze za CYP3A4 supstrate.

Varfarin

U slučaju primene varfarina treba nastaviti sa standardnim praćenjem protrombinskog vremena. Uticaj varfarina na protrombinsko vreme nije se promenilo u slučaju istovremene primene darifenacina.

Digoksin

Na početku i na kraju lečenja darifenacinom, kao i pri promeni doze darifenacina, neophodno je terapijsko praćenje digoksina. Darifenacin u dozi od 30 mg jednom dnevno (dvostruko veća doza od preporučene dnevne), primenjen istovremeno sa digoksinom, u stanju dinamičke ravnoteže je malo povećao izloženost digoksinu (PIK : 16% i C_{max} : 20%). Povećana izloženost digoksinu mogla bi biti posledica nadmetanja između darifenacina i digoksina za P-glikoprotein. Ne mogu se isključiti ni druge interakcije povezane s transporterima.

Antimuskarinski agensi

Kao i kod svih drugih antimuskarinskih agenasa, istovremena primena sa lekovima koji poseduju antimuskarinska svojstva, poput oksibutinina, tolterodina i flavoksata može dovesti do izraženijeg terapijskog efekta, ali i neželjenih dejstava. Do pojačanja antiholinergičkih efekata može doći i kada se antimuskarinski agensi primene zajedno sa lekovima za lečenje Parkinsonove bolesti i tricikličkim antidepresivima. Međutim, nisu urađena ispitivanja interakcija sa lekovima za lečenje parkinsonizma i tricikličkim antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni darifenacina kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su toksičnost na potomstvo (za detaljnije podatke videti odeljak 5.3). Primena leka Darifenacin Aristo za vreme trudnoće se ne preporučuje.

Dojenje

Darifenacin se izlučuje u mleko pacova. Nije poznato da li se darifenacin izlučuje u majčino mleko. Rizik za odojče ne može se isključiti. Odluku o tome da li izbegavati dojenje ili se

suzdržati od terapije lekom Darifenacin Aristo tokom dojenja treba da se zasniva na odnosu koristi i rizika.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu darifenacina na plodnost kod ljudi. Darifenacin nije uticao na plodnost muškaka ili ženki pacova niti bilo kakav učinak na reproduktivne organe oba pola kod pacova i pasa (za detaljnije podatke videti odeljak 5.3). Ženama u reproduktivnom periodu treba ukazati na nedostatak podataka o uticaju na plodnost, a lek Darifenacin Aristo treba propisivati samo nakon razmatranja individualnih rizika i koristi.

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kao i drugi antimuskarinski agensi, lek Darifenacin Aristo može izazvati dejstva kao što su vrtoglavica, zamućen vid, nesаница i pospanost. Pacijenti koji osećaju navedena neželjena dejstva ne bi trebalo da upravljaju vozilima niti rukuju mašinama. Ova neželjena dejstva su za darifenacin prijavljena kao povremena.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U skladu s farmakološkim profilom, najčešće prijavljivana neželjena dejstva bila su: suva usta (20,2% i 35% pri dozi od 7,5 mg, odnosno 15 mg, 18,7% nakon fleksibilne titracije doze i 8%-9% za placebo) i konstipacija (14,8% i 21% pri dozi od 7,5 mg, odnosno 15 mg, 20,9% nakon fleksibilne titracije doze, i 5,4%-7,9% za placebo). Antiholinergička dejstva u principu zavise od doze.

Međutim, stope prekida lečenja pacijenata zbog tih neželjenih dejstava bile su male (suva usta: 0%-0,9% i konstipacija: 0,6%-2,2% za darifenacin, u zavisnosti od doze; kao i 0% za suva usta i 0,3% za konstipaciju za placebo).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva su navedena prema učestalosti koristeći sledeće kategorije: veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek); retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek); veoma retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjena dejstva darifenacina primenjenog u dozama od 7,5 mg i 15 mg, u obliku tableta sa produženim oslobađanjem

Infekcije i infestacije	
Povremeno	infekcija mokraćnih puteva
Psihijatrijski poremećaji	
Povremeno	pospanost, neuobičajen tok misli
Poremećaji nervnog sistema	
Često	glavobolja
Povremeno	vrtoglavica, disgeuzija, somnolencija
Poremećaji oka	
Često	suvo oko
Povremeno	poremećaj vida, uključujući zamućen vid
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	visok krvni pritisak
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	

Često	suv nos
Povremeno	dispneja, kašalj, rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	konstipacija, suva usta
Često	bolovi u stomaku, mučnina, dispepsija
Povremeno	flatulencija, proliv, ulceracija u ustima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Povremeno	osip na koži, suva koža, svrab, hiperhidroza
Nije poznato	angioedem
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Povremeno	zadržavanje mokraće, oboljenje mokraćnih puteva, bolovi u bešici
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno	erektilna disfunkcija, vaginitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	periferni edemi, astenija, edemi na licu, edemi
Ispitivanja	
Povremeno	povećana vrednost aspartat aminotransferaze, povećana vrednost alanin aminotransferaze
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	
Povremeno	povrede

Opis odabranih neželjenih reakcija

U prethodnoj tabeli navedena su neželjena dejstva prijavljena u glavnim kliničkim ispitivanjima darifenacina u dozama od 7,5 i 15 mg. Većina neželjenih dejstava bila su blaga ili umerena i kod većine pacijenata nisu prouzrokovala prekid lečenja.

Lečenje lekom Darifenacin Aristo može potencijalno prikriti simptome povezane s bolešću žučne kese. Međutim, kod pacijenata lečenih darifenacinom nije uočena veza između pojave neželjenih dejstava koja se odnose na žučni sistem i povećanog starenja.

Incidencija neželjenih dejstava pri dozama darifenacina od 7,5 mg i 15 mg smanjila se tokom perioda lečenja od 6 meseci. Sličan trend uočen je i u stopama prekida lečenja.

Postmarketinška iskustva

Sledeći neželjeni događaji povezani sa primenom darifenacina prijavljeni su nakon stavljanja darifenacina u promet u celom svetu: generalizovane reakcije preosetljivosti uključujući angioedem, depresivno raspoloženje/promene raspoloženja, halucinacije. Budući da su te spontane prijave dobijene nakon stavljanja leka u promet u celom svetu, učestalost tih događaja se ne može proceniti iz dostupnih podataka.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Darifenacin se u kliničkim ispitivanjima primjenjivao u dozama do 75 mg (pet puta većim od najveće terapijske doze). Najčešće uočena neželjena dejstva bila su suva usta, konstipacija, glavobolja, dispepsija i suvoća nosa. Međutim, predoziranje darifenacinom može dovesti do ozbiljnih antiholinergičkih dejstava koje treba na odgovarajući način lečiti. Lečenje treba usmeriti na ublažavanje antiholinergičkih simptoma, uz pažljiv medicinski nadzor. U ublažavanju ovih simptoma može pomoći primena lekova kao što je fizostigmin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi, Lekovi za lečenje učestalog mokrenja i inkontinencije

ATC šifra: G04BD10

Mehanizam dejstva

Darifenacin je selektivni antagonist muskarinskog receptora M3 (M3-SRA) *in vitro*. Receptor M3 je glavna podvrsta muskarinskih receptora koji kontroliše kontrakcije mišića mokraćne bešike. Nije poznato da li selektivnost za receptor M3 predstavlja ikakvu kliničku prednost pri lečenju simptoma sindroma prekomerno aktivne bešike.

Klinička efikasnost i bezbednost

Cistometrijska ispitivanja darifenacina sprovedena kod pacijenata s nevoljnim kontrakcijama bešike pokazala su povećanje kapaciteta bešike, povećanje praga popunjenosti bešike pri nestabilnim kontrakcijama i smanjenje učestalosti nestabilnih kontrakcija detrusora.

Lečenje darifenacinom u dozama od 7,5 mg i 15 mg dnevno ispitivano je u četiri dvostruko slepa, randomizovana, kontrolisana klinička ispitivanja faze III kod muškaraca i žena sa simptomima prekomerno aktivne mokraćne bešike. Kao što se vidi u tabeli 2 u nastavku, zajednička analiza rezultata tri ispitivanja pokazala je da se lečenjem darifenacinom u dozi od 7,5 mg i 15 mg postiglo statistički značajno poboljšanje primarnog parametra praćenja, tj. smanjenje broja epizoda inkontinencije u odnosu na placebo.

Tabela 2: Objedinjena analiza rezultata tri klinička ispitivanja faze III koja su procenjivala fiksne doze od 7,5 mg i 15 mg darifenacina

Doza	N	Epizode inkontinencije nedeljno				95 % KI	P-vrednost ²
		Početna vrednost (medijana)	Nedelja 12 (medijana)	Promene u odnosu na početnu vrednost (medijana)	Razlika u odnosu na placebo ¹ (medijana)		
Darifenacin 7,5 mg jednom dnevno	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 %)	--	--	--
Darifenacin 15 mg jednom dnevno	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 Procena prema *Hodges-Lehmann*-u: medijana razlike u odnosu na placebo u poređenju sa početnom vrednošću

² Stratifikovani *Wilcoxon* test za razliku u odnosu na placebo

Darifenacin je u dozama od 7,5 mg i 15 mg značajno smanjio i težinu i broj epizoda u kojima se javljala hitnost za mokrenjem, kao i broj mokrenja, a znatno je povećao srednju vrednost izmokrenog volumena u odnosu na početnu vrednost.

Prema proceni Kingsovog upitnika o zdravstvenom stanju (engl. *Kings Health Questionnaire*), primena darifenacina u dozama od 7,5 mg i 15 mg su u odnosu na placebo je bila povezana sa statistički značajnim poboljšanjem određenih pokazatelja kvaliteta života, uključujući uticaj inkontinencije, ograničenja u aktivnostima, ograničenja u društvenom životu i težine stanja.

Za obe doze od 7,5 mg i 15 mg, medijana udela smanjenja broja epizoda inkontinencije nedeljno u odnosu na početne vrednosti bila je slična kod muškaraca i žena. Uočene razlike u odnosu na placebo, u smislu smanjenja udela i ukupnog broja epizoda inkontinencije bile su kod muškaraca manje nego kod žena.

Dejstvo lečenja darifenacinom u dozama od 15 mg i 75 mg na QT/QTc interval procenjeno je u ispitivanju sprovedenom kod 179 zdravih odraslih osoba (44% muškaraca: 56% žena) starosti od 18 do 65 godina, tokom 6 dana (do stanja dinamičke ravnoteže). Terapijske i supratapijske doze darifenacina nisu rezultirale produžavanjem QT/QTc intervala u odnosu na početno stanje, pri najvećoj izloženosti darifenacinu u poređenju sa placebo.

5.2 Farmakokinetički podaci

Darifenacin se metaboliše preko CYP3A4 i CYP2D6. Usled genetskih razlika, enzim CYP2D6 nedostaje kod otprilike 7% pripadnika bele rase, zbog čega se nazivaju osobama koje su spori metabolizeri. Nekoliko procenata populacije ima povećanu vrednost enzima CYP2D6 (ultrabrizi metabolizeri). Podaci navedeni u nastavku se odnose na ispitanike sa normalnom aktivnošću CYP2D6 (ekstenzivni metabolizeri), osim ako nije drugačije navedeno.

Resorpcija

Zbog obimnog metabolizma prvog prolaza, bioraspoloživost darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže iznosi otprilike 15% nakon dnevne doze od 7,5 mg, a oko 19% nakon dnevne doze od 15 mg. Maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se otprilike 7 sati nakon primene tableta sa produženim oslobađanjem, a stanje dinamičke ravnoteže u plazmi postiže se do šestog dana nakon primene. U stanju dinamičke ravnoteže kolebanja između najveće i najmanje koncentracije (engl. *peak-to-trough fluctuations*, PTF) su mala (PTF: 0,87 za 7,5 mg i 0,76 za 15 mg), zbog čega se terapijske vrednosti u plazmi održavaju tokom intervala doziranja. Hrana nema dejstvo na farmakokinetiku darifenacina u slučaju primene višestrukih doza tableta sa produženim oslobađanjem

Distribucija

Darifenacin je lipofilna baza i 98% je vezan za proteine plazme (prvenstveno za alfa-1-kiseli glikoprotein). Volumen distribucije (V_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže procenjen je na 163 litra.

Biotransformacija

Darifenacin se nakon oralne primene intenzivno metaboliše u jetri.

Darifenacin se u velikoj meri metaboliše u jetri preko citohroma CYP3A4 i CYP2D6, a u zidovima creva preko CYP3A4. Postoje tri glavna metabolička puta:

- monohidroksilacija u dihidrobenzofuranskom prstenu;
- otvaranje dihidrobenzofuranskog prstena i
- N-dealkilacija pirolidinskog azota.

Početni proizvodi metaboličkih procesa hidroksilacije i N-dealkilacije su glavni cirkulišući metaboliti. Međutim, nijedan od njih značajno ne doprinosi sveukupnom kliničkom dejstvu darifenacina.

Farmakokinetika darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže zavisi od doze, zbog zasićenja enzima CYP2D6.

Ako se udvostruči doza darifenacina sa 7,5 mg na 15 mg, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže povećava se za 150%. Ova zavisnost od doze verovatno je uzrokovana zasićenjem metabolizma posredovanog enzimom CYP2D6, verovatno u kombinaciji sa zasićenjem metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4 u zidu creva.

Eliminacija

Nakon oralne primene ¹⁴C-darifenacin rastvora kod zdravih dobrovoljaca, približno 60% radioaktivnosti nađeno je u urinu, a oko 40% u stolici. Samo mali procenat darifenacina izlučio se u nepromenjenom obliku (3%). Procenjeni klirens darifenacina iznosi 40 litara/sat. Poluvreme eliminacije darifenacina nakon dugotrajnog doziranja iznosi približno 13-19 sati.

Posebne grupe pacijenata

Pol

Farmakokinetička analiza u populaciji pacijenata pokazala je da je izloženost darifenacinu kod muškaraca bila 23% manja nego kod žena (videti odeljak 5.1).

Stariji pacijenti

Farmakokinetička analiza u populaciji pacijenata pokazala je trend smanjenja klirensa sa povećanjem starosti (za 19% na svakih 10 godina, na osnovu faze III farmakokinetičke analize u populaciji pacijenata starosti 60 do 89 godina), videti odeljak 4.2.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika darifenacina nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji.

Spori metabolizatori CYP2D6

Metabolizam darifenacina kod osoba koje su spori CYP2D6 metabolizeri, uglavnom je posredovan enzimom CYP3A4. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, izloženost darifenacinu u stanju dinamičke ravnoteže kod osoba koje su spori metabolizeri bila je 164% veća tokom lečenja sa 7,5 mg, odnosno 99% tokom lečenja sa 15 mg jednom dnevno. Međutim, farmakokinetička analiza faze III ispitivanja u populaciji, pokazala je da je izloženost u stanju dinamičke ravnoteže kod osoba koje su spori metabolizeri u proseku 66% veća nego kod osoba koje su ekstenzivni metabolizeri. Rasponi izloženosti te dve grupe značajno su se preklapali (videti odeljak 4.2).

Bubrežna insuficijencija

Ispitivanje s malim brojem ispitanika (n=24) s različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina od 10 mL/min do 136 mL/min), koji su uzimali 15 mg darifenacina jednom dnevno do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, pokazalo je da nema povezanosti između klirensa darifenacina i funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika darifenacina ispitana je kod ispitanika sa blagim (*Child Pugh A*) ili umerenim (*Child Pugh B*) oštećenjem funkcije jetre, koji su uzimali 15 mg darifenacina jednom dnevno do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Blago oštećenje funkcije jetre nije uticalo na farmakokinetiku darifenacina. Međutim, umereno oštećenje funkcije jetre uticalo je na vezivanje darifenacina za proteine. Procenjeno je da je izloženost nevezanom darifenacinu kod osoba sa umerenim oštećenjem jetre bila 4,7 puta veća nego kod osoba sa očuvanom funkcijom jetre (videti odeljak 4.2).

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Nije bilo dejstva na plodnost kod mužjaka i ženki pacova koji su primali oralne doze do 50 mg/kg/dan (što je 78 puta više od PIK_{0-24h} koncentracije slobodnog leka u plazmi pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD]). Nije bilo dejstva na reproduktivne organe oba pola kod pasa koji su 1 godinu primali oralne doze do 6 mg/kg/dan (što je 82 puta više od PIK_{0-24h} koncentracije slobodnog leka u plazmi u slučaju najveće preporučene doze za ljude). Darifenacin nije bio teratogen kod pacova i kunića pri dozama do 50, odnosno 30 mg/kg/dan. Pri dozi od 50 mg/kg/dan kod pacova (što je 59 puta više od PIK_{0-24h} koncentracije slobodnog leka u plazmi u slučaju najveće preporučene doze za ljude), uočen je zastoj u okoštavanju sakralnog i kaudalnog dela kičme. Pri dozi od 30 mg/kg/dan kod kunića (što je 28 puta više od PIK_{0-24h} koncentracije slobodnog leka u plazmi u slučaju najveće preporučene doze za ljude), uočene su maternalna toksičnost i fetotoksičnost (povećani postimplantacijski gubitak i smanjen broj vitalnih fetusa po leglu). U ispitivanjima dejstava na perinatalni i postnatalni razvoj kod pacova, pri vrednostima sistemske izloženosti do 11 puta većim od PIK_{0-24h} koncentracije slobodnog leka u plazmi u slučaju najveće preporučene doze za ljude, uočeni su distocija, povećana smrtnost fetusa u materici i toksičnost tokom postnatalnog razvoja (telesna masa mladunčadi i pokazatelji razvoja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jezgro tablete

Kalcijum hidrogenfosfat

Hipromeloza

Magnezijum stearat

Film (obloga) tablete

Hipromeloza

Titan-dioksid (E 171)

Makrogol 4000

Talk

Darifenacin Aristo, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jezgro tablete

Kalcijum hidrogenfosfat

Hipromeloza

Magnezijum stearat

Film (obloga) tablete

Hipromeloza

Titan-dioksid (E 171)

Makrogol 6000

Talk

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

4 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Aluminijumski blister u kome se nalazi 14 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 28 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ARISTO PHARMA GMBH NIŠ-MEDIJANA
Dimitrija Dragovića 47, Niš – Medijana

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
515-01-04488-21-001

Darifenacin Aristo, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
515-01-04489-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Datum prve dozvole: 22.05.2023.

Darifenacin Aristo, 15 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Datum prve dozvole: 22.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2023.