

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Darifenacin Aristo, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 7,5 mg daryfenacyny (w postaci daryfenacyny bromowodorku).

Darifenacin Aristo, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 15 mg daryfenacyny (w postaci daryfenacyny bromowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe do prawie białych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem „7,5” z jednej strony i o średnicy 8 mm.

Darifenacin Aristo, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jasnobrzoskwiniowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nagłego nietrzymania moczu i (lub) zwiększonej częstości oddawania moczu oraz nagłego parcia na mocz, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem nadreaktywnego pęcherza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa to 7,5 mg na dobę. Stan pacjenta należy ponownie ocenić po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów z objawami o większym nasileniu dawkę leku można zwiększyć do 15 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Zalecana dawka początkowa dla pacjentów w podeszłym wieku to 7,5 mg na dobę. Stan pacjenta w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku należy ponownie ocenić po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów z objawami o większym nasileniu, u których profil tolerancji leku jest zadowalający, dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Darifenacin Aristo nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A). Niemniej jednak istnieje ryzyko zwiększenia pola pod krzywą (AUC) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) powinni stosować produkt leczniczy tylko w przypadku, gdy korzyść przewyższa potencjalne ryzyko, a dawkę należy ograniczyć do 7,5 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Darifenacin Aristo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci otrzymujący jednocześnie substancje, które są silnymi inhibitorami CYP2D6 lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

U pacjentów otrzymujących substancje, które są silnymi inhibitorami CYP2D6, takie jak: paroksetyna, terbinafina, chinidyna i cymetydyna, leczenie należy rozpocząć od dawki 7,5 mg na dobę. W celu uzyskania lepszej odpowiedzi na leczenie dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę, pod warunkiem, że dawka ta jest dobrze tolerowana. Należy jednak zachować ostrożność.

U pacjentów otrzymujących substancje, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, takie jak: flukonazol, sok grejpfrutowy i erytromycyna, zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg na dobę. W celu uzyskania lepszej odpowiedzi na leczenie dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę, pod warunkiem, że dawka ta jest dobrze tolerowana. Należy jednak zachować ostrożność.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Darifenacin Aristo jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować raz na dobę, popijając płynem. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez, należy połknąć je w całości, bez żucia, dzielenia ani kruszenia.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Darifenacin Aristo jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zatrzymaniem moczu.
- Zaleganiem treści żołądkowej.
- Niewyrównaną jaskrą z wąskim kątem przesączania.
- Miastenią.
- Ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C),
- Ciężkim wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy.
- Toksycznym rozdęciem okrężnicy.
- Jednoczesnym leczeniem silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Darifenacin Aristo u pacjentów z neuropatią autonomicznego układu nerwowego, przepukliną rozworu przełykowego, klinicznie istotnym zaburzeniem odpływu z pęcherza, ryzykiem zatrzymania moczu, ciężkim zaparciem lub zaburzeniem żołądkowo-jelitowym powodującym niedrożność takim jak zwężenie

odźwiernika.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Darifenacin Aristo u pacjentów leczonych z powodu jaskry z wąskim kątem przesączania (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Darifenacin Aristo należy zbadać pacjenta pod kątem innych przyczyn częstego oddawania moczu (niewydolność serca lub choroba nerek). W przypadku zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Darifenacin Aristo u pacjentów z ryzykiem zmniejszenia motoryki żołądkowo-jelitowej, odpływu żołądkowo-przłykowego i (lub) jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze mogące wywołać lub zaostrzyć zapalenie przełyku (takie jak doustne leki z grupy bisfosfonianów). U pacjentów z nadreaktywnością wypieracza o podłożu neurogennym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały ustalone.

Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu leków przeciwmuskarynowych pacjentom, u których w przeszłości wystąpiły choroby serca.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwmuskarynowych, należy poinstruować pacjentów o konieczności przerywania stosowania produktu leczniczego Darifenacin Aristo i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, w przypadku wystąpienia obrzęku języka lub gardła i krtani lub trudności w oddychaniu (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na daryfenacynę

Daryfenacyna jest metabolizowana głównie przez enzymy cytochromu P450 - CYP2D6 i CYP3A4. Inhibitory tych enzymów mogą zatem zwiększać ekspozycję na daryfenacynę.

Inhibitory CYP2D6

U pacjentów otrzymujących substancje, które są silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyna, terbinafina, cymetydyna i chinidyna) zalecaną dawką początkową powinno być 7,5 mg na dobę. Dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę w celu uzyskania lepszej odpowiedzi na leczenie, pod warunkiem, że dawka ta jest dobrze tolerowana. Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2D6 powoduje zwiększenie ekspozycji na daryfenacynę (np. 33% wzrost w przypadku paroksetyny w dawce 20 mg przy dawce daryfenacyny wynoszącej 30 mg).

Inhibitory CYP3A4

Nie należy stosować daryfenacyny jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.3), takimi jak inhibitory proteazy (np. rytonawir), ketokonazol i itrakonazol. Należy również unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami glikoproteiny P, takimi jak cyklosporyna i werapamil. Jednoczesne podawanie 7,5 mg daryfenacyny z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, w dawce 400 mg, spowodowało pięciokrotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) daryfenacyny w stanie równowagi. U osób słabo metabolizujących, pole pod krzywą (AUC) daryfenacyny zwiększyło się w przybliżeniu dziesięciokrotnie. Z powodu większego udziału CYP3A4 po podaniu dużych dawek daryfenacyny, można się spodziewać, że działanie będzie silniejsze po jednoczesnym zastosowaniu ketokonazolu z daryfenacyną w dawce 15 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak: erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, flukonazol i sok grejpfrutowy, zalecaną dawką początkową daryfenacyny jest 7,5 mg na dobę. Dawkę można zwiększyć do 15 mg na dobę w celu uzyskania lepszej odpowiedzi na leczenie, pod warunkiem, że dawka ta jest dobrze tolerowana. W przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny (umiarkowany inhibitor CYP3A4) z daryfenacyną, wartości AUC₂₄ i C_{max} daryfenacyny stosowanej u osób dobrze metabolizujących w dawkach wynoszących 30 mg raz na dobę, były większe odpowiednio o 95% i 128% w porównaniu

do przypadku, gdy stosowano samą daryfenacynę.

Substancje pobudzające enzymy

Substancje pobudzające CYP3A4, takie jak: ryfampicyna, karbamazepina, barbiturany oraz dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) prawdopodobnie mogą zmniejszać stężenie daryfenacyny w osoczu.

Wpływ daryfenacyny na inne produkty lecznicze

Substraty CYP2D6

Daryfenacyna jest umiarkowanym inhibitorem enzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność, podając daryfenacynę jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 i mającymi wąski przedział terapeutyczny, takimi jak: flekainid, tiorydazyna lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne takie jak imipramina. Wpływ daryfenacyny na metabolizm substratów CYP2D6 jest istotny klinicznie głównie w przypadku tych substratów CYP2D6, które wymagają indywidualnego dostosowania dawki.

Substraty CYP3A4

Leczenie daryfenacyną powoduje niewielkie zwiększenie ekspozycji (AUC) substratu CYP3A4 - midazolamu. Jednakże, z dostępnych danych nie wynika, że daryfenacyna zmienia klirens i biodostępność midazolamu. Można zatem wnioskować, że przyjmowanie daryfenacyny nie wpływa na farmakokinetykę substratów CYP3A4 *in vivo*. Interakcja z midazolamem nie ma znaczenia klinicznego, dlatego też nie jest wymagane dostosowanie dawki dla substratów CYP3A4.

Warfaryna

Należy kontynuować standardowe monitorowanie czasu protrombinowego podczas stosowania warfaryny. Wpływ warfaryny na wartości czasu protrombinowego nie ulegał zmianie podczas jednoczesnego podawania z daryfenacyną.

Digoksyna

Należy monitorować działanie leku na początku leczenia, po jego zakończeniu, jak również w przypadku zmiany dawkowania daryfenacyny. Stosowanie daryfenacyny w dawce 30 mg raz na dobę (jest to dawka dwa razy większa niż zalecana dawka dobową) jednocześnie z digoksyną w stanie równowagi spowodowało niewielkie zwiększenie ekspozycji digoksyny (AUC: 16% i C_{max} : 20%). Zwiększenie pola pod krzywą digoksyny mogło być spowodowane współzawodnictwem pomiędzy daryfenacyną i digoksyną względem glikoproteiny P. Nie można wykluczyć innych interakcji związanych z transportem substancji.

Leki przeciwmuskarynowe

Tak jak w przypadku innych leków przeciwmuskarynowych, jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych o właściwościach przeciwmuskarynowych, takich jak: oksybutynina, tolterodyna i flawoksat, może spowodować nasilenie działania leczniczego i działań niepożądanych. Może również nastąpić nasilenie działania przeciwocholinergicznego leków stosowanych w chorobie Parkinsona i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jeśli stosuje się je jednocześnie z lekami o właściwościach przeciwmuskarynowych. Niemniej jednak, jak dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących stosowania daryfenacyny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na przebieg porodu (szczegóły, patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Darifenacin Aristo nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Daryfenacyna przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy daryfenacyna przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Decyzja

o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem leczniczym Darifenacin Aristo podczas laktacji powinna zostać podjęta na podstawie oceny korzyści ze stosowania dla kobiety i ryzyka dla dziecka.

Płodność

Brak danych o daryfenacynie dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Daryfenacyna nie miała wpływu na płodność u samców lub samic szczura ani nie wykazała wpływu na narządy płciowe szczurów i psów obu płci (szczegóły, patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o braku danych dotyczących wpływu na płodność, a produkt leczniczy Darifenacin Aristo powinien być zalecany wyłącznie po rozważeniu indywidualnego ryzyka i korzyści.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych leków przeciwmuskarynowych, produkt leczniczy Darifenacin Aristo może powodować objawy, takie jak: zawroty głowy, zamazane widzenie, bezsenność i senność. Pacjenci, u których wystąpią takie działania niepożądane, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. W przypadku daryfenacyny działania te występowały niezbyt często.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zgodnie z profilem farmakologicznym, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: suchość w jamie ustnej (20,2% i 35% odpowiednio dla dawek 7,5 mg i 15 mg, 18,7% po dostosowaniu dawkowania i 8% - 9% dla placebo) oraz zaparcia (14,8% i 21% odpowiednio dla dawek 7,5 mg i 15 mg, 20,9% po dostosowaniu dawkowania i 5,4% - 7,9% dla placebo). Zazwyczaj działania przeciwocholinergiczne zależą od dawki.

Niemniej jednak, częstość odstawienia leku z powodu tych działań niepożądanych była mała (suchość w jamie ustnej: 0% - 0,9% i zaparcia: 0,6% – 2,2% dla daryfenacyny, w zależności od dawki; 0% i 0,3% dla placebo, odpowiednio - suchość w jamie ustnej i zaparcia).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii, działania niepożądane wymieniono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela nr 1: Działania niepożądane występujące po zastosowaniu daryfenacyny 7,5 mg i 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenność, zaburzenia toku myślowego
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Niezbyt często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność
Zaburzenia oka	
Często	Zespół suchego oka
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, w tym zamazane widzenie

Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Suchość nosa
Niezbyt często	Duszność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaparcia, suchość w jamie ustnej
Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność
Niezbyt często	Wzdęcia, biegunka, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka, sucha skóra, świąd, nadmierne pocenie się
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zatrzymanie moczu, zaburzenia dróg moczowych, ból pęcherza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia erekcji, zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy, osłabienie, obrzęk twarzy, obrzęk
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	Uraz ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

W głównych badaniach klinicznych z zastosowaniem daryfenacyny 7,5 mg i 15 mg zgłaszano działania niepożądane zamieszczone w powyższej tabeli. Większość z działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany i u większości pacjentów nie było konieczności przerwania leczenia.

Leczenie produktem leczniczym Darifenacin Aristo może prawdopodobnie maskować objawy choroby pęcherzyka żółciowego. Niemniej jednak nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z lekami żółciowymi a wiekiem pacjentów, którym podawano daryfenacynę.

Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu daryfenacyny 7,5 mg i 15 mg zmniejszała się w okresie leczenia trwającego do 6 miesięcy. Podobną tendencję obserwuje się także w odniesieniu do częstości przerywania leczenia.

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu

Po wprowadzeniu daryfenacyny do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane występujące na świecie, które były związane z jej stosowaniem: uogólnione reakcje nadwrażliwości - w tym obrzęk naczynioruchowy, nastrój depresyjny i (lub) zmienność nastroju, halucynacje. Ponieważ zdarzenia te zgłaszane były spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu, nie jest możliwe określenie częstości ich występowania na podstawie dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Daryfenacyna była podawana w badaniach klinicznych w dawkach do 75 mg (pięciokrotnie większych niż maksymalna dawka lecznicza). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: suchość jamy ustnej, zaparcia, ból głowy, niestrawność i suchość błony śluzowej nosa. Przedawkowanie daryfenacyny może potencjalnie prowadzić do ciężkich działań antycholinergicznym, które należy odpowiednio leczyć. Leczenie, które spowoduje ustąpienie objawów antycholinergicznym, należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską. Pomocne w zniesieniu tych objawów może być zastosowanie takich środków, jak fizostygmina.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, produkty lecznicze stosowane w częstomoczu i nietrzymaniu moczu, kod ATC: G04BD10

Mechanizm działania

Daryfenacyna jest selektywnym antagonistą receptorów muskarynowych M3 (M₃SRA) *in vitro*. Receptor M3 jest głównym podtypem kontrolującym skurcze mięśni pęcherza moczowego. Nie wiadomo, czy selektywność w stosunku do receptorów M3 jest klinicznie korzystna podczas leczenia zespołu nadreaktywnego pęcherza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania cystometryczne dotyczące stosowania daryfenacyny u pacjentów z mimowolnymi skurczami pęcherza, wykazały zwiększoną pojemność pęcherza, wyższy próg objętości pęcherza, przy którym obserwowano mimowolne skurcze oraz mniejszą częstość skurczów mięśni wypieracza.

Leczenie daryfenacyną podawaną w dawkach dobowych 7,5 mg i 15 mg oceniono w czterech badaniach klinicznych podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych, fazy III, z udziałem pacjentów mężczyzn i kobiet, u których wystąpiły objawy nadreaktywnego pęcherza. Jak widać w poniższej tabeli nr 2 zbiorcza analiza trzech badań dotyczących leczenia daryfenacyną zarówno w dawce 7,5 mg jak i w dawce 15 mg, wykazuje statystycznie znaczącą - w porównaniu do placebo - poprawę w pierwotnym punkcie końcowym oraz zmniejszenie liczby epizodów nietrzymania moczu.

Tabela nr 2: Zbiorcza analiza danych z badań klinicznych III fazy oceniających stałe dawki 7,5 mg i 15 mg daryfenacyny

Dawka	Liczba pacjentów	Ilość epizodów nietrzymania moczu na tydzień				95% CI	Wartość p ²
		Wartości wyjściowe (mediana)	Tydzień 12 (mediana)	Zmiana w porównaniu do wartości wyjściowych (mediana)	Różnice w porównaniu do placebo ¹ (mediana)		

daryfenacyna 7,5 mg, raz na dobę	335	16,0	4,9	-8,8 (-68%)	-2,0	(-3,6, -0,7)	0,004
Placebo	271	16,6	7,9	-7 (-54%)	--	--	--
daryfenacyna 15 mg, raz na dobę	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 Estymator Hodgesa-Lehmana: mediana różnic w porównaniu do placebo w zakresie zmian względem wartości wyjściowych.

² Warstwowany test Stratifieda Wilcoxa dla różnic w porównaniu do placebo.

Daryfenacyna w dawkach 7,5 mg i 15 mg znacząco zmniejszyła zarówno ciężkość i liczbę epizodów nagłego parcia na mocz, jak i częstość oddawania moczu, natomiast znacząco zwiększyła średnią objętość wydalanego moczu w porównaniu do wartości wyjściowych.

Podawanie daryfenacyny w dawkach 7,5 mg i 15 mg było związane ze statystycznie istotnym polepszeniem w stosunku do placebo różnych aspektów jakości życia ocenionych według KHQ (ang. *Kings Health Questionnaire*), w tym: nietrzymania moczu, ograniczenia pełnionych ról, ograniczenia społecznego oraz nasilenia objawów.

W przypadku obu dawek, 7,5 mg i 15 mg, średnie zmniejszenie liczby epizodów nietrzymania moczu na tydzień wyrażone w procentach, w porównaniu do stanu wyjściowego było podobne dla obu płci. Stwierdzone różnice w porównaniu do placebo, przeliczone na procenty i bezwzględną liczbę epizodów nietrzymania moczu, były mniejsze u mężczyzn niż u kobiet.

Wpływ leczenia daryfenacyną w dawkach 15 mg i 75 mg na wydłużenie odstępu QT/QT_c oceniano w badaniu z udziałem 179 zdrowych, dorosłych osób (44% mężczyzn i 56% kobiet) w wieku od 18 do 65 lat, przez 6 dni (do osiągnięcia stanu równowagi). Terapeutyczne i większe niż terapeutyczne dawki daryfenacyny nie spowodowały wydłużenia odstępu QT/QT_c w odniesieniu do stanu wyjściowego w porównaniu do placebo, przy maksymalnej ekspozycji na daryfenacynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Daryfenacyna jest metabolizowana przy udziale CYP3A4 i CYP2D6. Ze względu na różnice genetyczne u ok. 7% osobników rasy kaukaskiej enzym CYP2D6 nie wykazuje aktywności i osoby te nazywa się słabo metabolizującymi. Niewielki procent populacji ma zwiększony poziom enzymu CYP2D6 (osobnicy bardzo szybko metabolizujący). Wszystkie poniższe informacje odnoszą się do osób z normalną aktywnością CYP2D6 (osoby dobrze metabolizujące), o ile nie nastąpi zmiana stanowiska.

Wchłanianie

Ze względu na znaczny metabolizm pierwszego przejścia, biodostępność daryfenacyny w stanie równowagi po podaniu dawek 7,5 mg i 15 mg na dobę w przybliżeniu wynosi odpowiednio 15% i 19%. Po podaniu daryfenacyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po około 7 godzinach, a stężenia daryfenacyny w stanie równowagi dynamicznej osiągane są najpóźniej szóstego dnia po rozpoczęciu terapii. W stanie równowagi, wahania stężeń daryfenacyny od wartości najwyższych do najniższych (ang. PTF) są niewielkie (PTF: 0,87 dla dawki 7,5 mg i 0,76 dla dawki 15 mg), dzięki czemu terapeutyczne stężenia leku w osoczu utrzymują się przez cały okres leczenia. Pokarm nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne daryfenacyny podawanej wielokrotnie w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Dystrybucja

Daryfenacyna jest lipofilną zasadą i wiąże się z białkami osocza w 98% (głównie z alfa-1-glikoproteiną kwaśną). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) szacuje się na 163 litry.

Metabolizm

Po podaniu doustnym daryfenacyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie.

Daryfenacyna jest metabolizowana głównie przez enzymy CYP2D6 i CYP3A4 cytochromu P450 w wątrobie i przez enzym CYP3A4 w ścianie jelita. Trzy główne szlaki metaboliczne to: monohydroksylacja w pierścieniu dwuhydrobenzofuranu, otwarcie pierścienia dwuhydrobenzofuranu i N-dezalkilacja azotu pirolidyny.

W wyniku hydroksylacji i N-dezalkilacji powstają główne metabolity daryfenacyny, jednak żaden z nich nie ma istotnego wpływu na działanie daryfenacyny.

Właściwości farmakokinetyczne daryfenacyny w stanie równowagi z powodu wysycenia enzymu CYP2D6 zależą od dawki.

Podwojenie dawki daryfenacyny z 7,5 mg na 15 mg spowodowało zwiększenie ekspozycji o 50% w stanie równowagi. Ta zależność od dawki prawdopodobnie jest wynikiem wysycenia reakcji metabolizmu katalizowanych przez CYP2D6, w tym być może reakcji metabolizmu zachodzących w ścianie jelita pod wpływem CYP3A4.

Eliminacja

Po doustnym podaniu roztworu daryfenacyny znakowanej ^{14}C zdrowym ochotnikom, około 60% radioaktywności stwierdzano w moczu, a 40% w kale. Daryfenacyna w postaci niezmienionej stanowiła jedynie niewielki odsetek wydalonej dawki (3%). Szacuje się, że klirens daryfenacyny wynosi 40 l/h. Po przewlekłym dawkowaniu, okres półtrwania daryfenacyny w fazie eliminacji wynosi około 13-19 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych daryfenacyny na podstawie danych pacjentów wykazała, że ekspozycja na daryfenacynę była o 23% mniejsza u mężczyzn niż u kobiet (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych na podstawie danych pacjentów wskazuje na tendencję klirensu daryfenacyny do spadku wraz z wiekiem (19% spadek na każde 10 lat, na podstawie analizy właściwości farmakokinetycznych z badania III fazy, z udziałem populacji pacjentów w wieku od 65 do 89 lat), patrz punkt 4.2.

Dzieci

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych daryfenacyny u dzieci.

Pacjenci słabo metabolizujący CYP2D6

W metabolizmie daryfenacyny u pacjentów słabo metabolizujących CYP2D6 pośredniczy głównie CYP3A4. W jednym z badań właściwości farmakokinetycznych ekspozycja na daryfenacynę w stanie równowagi u osób słabo metabolizujących, po stosowaniu dawek 7,5 mg i 15 mg raz na dobę zwiększyła się w trakcie leczenia odpowiednio o 164% i 99%. Natomiast analiza właściwości farmakokinetycznych populacji na podstawie danych otrzymanych z badania III fazy wykazała, że ekspozycja w stanie równowagi jest o 66% większa u osób słabo metabolizujących niż u osób dobrze metabolizujących. U obu tych populacji wystąpiła znaczna różnica pomiędzy zaobserwowanymi wartościami pola pod krzywą - AUC (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

W niewielkim badaniu z udziałem pacjentów (n=24) z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (klirens kreatyniny od 10 ml/min do 136 ml/min) leczonych daryfenacyną w dawce 15 mg raz na dobę do uzyskania stanu równowagi nie stwierdzono związku pomiędzy czynnością nerek a klirensiem daryfenacyny (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Właściwości farmakokinetyczne daryfenacyny badano u pacjentów z łagodnymi (Child-Pugh A) do umiarkowanych (Child-Pugh B) zaburzeniami czynności wątroby, leczonych daryfenacyną w dawce 15 mg raz na dobę do uzyskania stanu równowagi. Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały żadnego wpływu na farmakokinetykę daryfenacyny. Niemniej jednak, umiarkowane zaburzenia wątroby wpływały na wiązanie daryfenacyny z białkami. Ekspozycja na daryfenacynę w postaci niezwiązanej była 4,7 razy większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u pacjentów z prawidłową czynnością tego narządu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic szczura, którym podawano dawki doustne do 50 mg/kg mc./dobę (78 razy większe od wartości AUC_{0-24h} stężenia postaci niezwiązanej leku w osoczu, po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi [ang. *maximum recommended human dose*, MRHD]). Nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze psów obu płci, którym przez 1 rok podawano dawki doustne do 6 mg/kg mc./dobę (82 razy większe od wartości AUC_{0-24h} stężenia postaci niezwiązanej leku w osoczu, po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi). Daryfenacyna nie działała teratogennie na szczury i króliki w dawkach odpowiednio do 50 i 30 mg/kg mc./dobę. U szczurów obserwowano opóźnienie kostnienia kręgów krzyżowych i ogonowych po podaniu dawki 50 mg/kg mc./dobę (59 razy większe od wartości AUC_{0-24h} stężenia postaci niezwiązanej leku w osoczu, po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi). U królików zaobserwowano toksyczny wpływ na matkę i płód (częstsza utrata cięż po zagnieżdżeniu się zapłodnionej komórki jajowej oraz mniejsza liczba zdolnych do przeżycia płodów w miocie) po podaniu dawki 30 mg/kg mc./dobę (28 razy większe od wartości AUC_{0-24h} stężenia postaci niezwiązanej leku w osoczu, po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi). W badaniach na szczurach przeprowadzonych w okresie przedurodzeniowym i pourodzeniowym obserwowano dystocję, zwiększoną śmiertelność płodów w macicy (*in utero*) oraz toksyczne działanie na rozwój w okresie pourodzeniowym (masa ciała młodych szczurów i cechy rozwoju) obserwowano przy wartościach AUC do 11 razy większych od wartości AUC_{0-24h} stężenia postaci niezwiązanej leku w osoczu, po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan, bezwodny

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Otoczka Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek

Makrogol 4000

Talk

Otoczka Darifenacin Aristo, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek

Makrogol 6000

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Darifenacin Aristo, 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
4 lata

Darifenacin Aristo, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 14, 28, 49 lub 98 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Darifenacin Aristo 7,5 mg pozwolenie nr
Darifenacin Aristo 15 mg pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO