

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMSELEX 7.5 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Darifenasin hidrobromür 7.5 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Bir yüzünde "DF", diğer yüzünde "7.5" basılı beyaz, dar, yuvarlak, bikonveks 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, bütün hastalarda günde 7.5 miligramdır. Semptomların giderilmesine daha fazla ihtiyaç duyan hastalarda bu doz, her hastada elde edilen bireysel terapötik yanıt temel alınarak, tedavi başlangıcından 2 hafta sonrası kadar erken bir sürede günde 15 miligrama yükseltilebilir.

Uygulama şekli:

EMSELEX 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 (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği: Bu popülasyonda artmış bir maruziyet riski mevcuttur (bkz. Bölüm 5.2), ancak hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta şiddette (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük EMSELEX dozu, 7.5 miligramı aşmamalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda EMSELEX kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle, daha fazla bilgi elde edilene kadar, EMSELEX'in çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde darifenasin hidrobromüre ya da içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda,
- İdrar retansiyonunda,
- Mide retansiyonunda
- Kontrol altında bulunmayan dar açılı glokomu olan hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

EMSELEX, klinik bakımdan önemli mesane çıkım obstrüksiyonu, idrar retansiyonu riski, şiddetli kabızlığı, pilor stenozu gibi gastrointestinal obstrüktif hastalıkları (bkz. Bölüm 4.3) veya düşük gastrointestinal motilite riski olan hastalara ihtiyatla verilmelidir.

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

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 İstenmeyen etkiler)

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 edildiğinden bu enzimlerin inhibitörleri, darifenasin farmakokinetiğini değiştirebilir (ayrıca bkz. Bölüm 5.2).

CYP2D6 inhibitörleri:

CYP2D6 inhibitörlerinin de kullanıldığı hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Günde bir kere 30 mg alımı (önerilen günlük dozun iki misli daha yüksek doz) takiben kararlı durumdaki darifenasin maruziyeti, güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetin 20 mg'ın varlığında %33 daha yüksek bulunmuştur.

CYP3A4 inhibitörleri:

Orta şiddette etkili CYP3A4 inhibitörlerinin de (örneğin flukonazol, eritromisin) kullanıldığı hastalarda, herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Ancak darifenasin, güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (örneğin: ketokonazol, itrakonazol, mikonazol, troleandomisin, nefazodon ve ritonavir) birlikte verildiğinde günlük dozu, 7.5 miligramı aşmamalıdır.

Mikst CYP450 inhibitörü:

Kararlı durumda günde bir kere 30 mg'ı takiben darifenasinin ortalama C_{maks} ve EAA değeri, bir mikst CYP450 enzim inhibitörü olan simetidinin varlığında sırasıyla %42 ve %34 daha yüksek olmuştur.

P-glikoprotein inhibitörleri:

Darifenasin, ilaç eflüks taşıyıcı P-glikoproteinlerin bir substratıdır. P-glikoproteinlerin inhibisyonunun darifenasin maruziyeti üzerindeki in vivo etkisi araştırılmamıştır.

Darifenasinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlar:

Darifenasin; flekainid, tiyoidazin ya da trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin) gibi, başlıca CYP2D6 tarafından metabolize edilen ve terapötik penceresi dar olan ilaçlarla birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır.

CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlar:

Darifenasinin, CYP3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen midazolamın maruziyet değerleri üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur ve levonorgestrel veya etinilestradiol gibi doğum kontrol haplarının farmakokinetiği üzerinde etkili değildir.

Diğer ilaçlar

Varfarin:

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

Digoksin:

Digoksin kullanmakta olan hastalardaki standart terapötik ilaç takibi devam ettirilmelidir. Digoksin ile birlikte uygulanan günde 1 defa 30 mg darifenasin (önerilen günlük dozun iki misli daha yüksek doz), kararlı düzeyde digoksin maruziyetini hafifçe artırmıştır.

Darifenasin dozunun değiştirilmesinin yanı sıra tedavi başlatılırken ve sonlandırılırken digoksin için terapötik ilaç takibi gerçekleştirilmelidir.

Antimuskarinik ajanlar:

EMSELEX'in diğer antimuskarinik ajanlarla eş zamanlı kullanımını ağız kuruluğu, kabızlık ve görüş bulanıklığı gibi antimuskarinik farmakolojik etkilerin sıklığını ve/veya şiddetini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

EMSELEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Darifenasinin gebe kadınlarda incelendiği herhangi bir çalışma yoktur. Gebelik sırasında EMSELEX yalnızca, anne adayında elde edilmesi beklenen faydalar, fetusun karşılaşacağı risklerden daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Darifenasinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, darifenasinin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EMSELEX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EMSELEX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Emzirmeye karar verilirse dikkatli bir şekilde izleme gereklidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlarda günde 50mg/kg'a kadar dozlarda fertilite üzerine hiçbir etki görülmemiştir (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. Ancak EMSELEX, baş dönmesi ya da görüş bulanıklığı gibi etkiler yaratabilirler. Hastalar bu advers olayları yaşarlarsa, araç ya da makine kullanmamalı ya da dikkat gerektiren diğer işleri yapmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İlacın farmakolojik profili ile tutarlı olarak, üç adet Faz III çalışmasında (n=1069) en sık bildirilen advers olaylar ağız kuruması (7,5 mg ve 15 mg dozları için sırasıyla %20.2 ve %35, plasebo için ise %8'dir) ve kabızlıktır (7,5 mg ve 15 mg dozları için sırasıyla %14.8 ve %21.0, plasebo için ise %5.4'tür). Ancak, bu advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak hastaların ilaca devam etmeme oranları düşük olmuştur (ağız kuruması: 7,5 mg ve 15 mg dozları için sırasıyla %0 ve %0.9, kabızlık: 7,5 mg ve 15 mg dozları için sırasıyla %0.6 ve %1.2).

7,5 ve 15 miligramlık darifenasin 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bu advers ilaç reaksiyonlarının çoğu hafif ve orta şiddettedir ve hastaların çoğunda tedavinin bırakılmasıyla sonuçlanmamıştır. Günde 1 defa 7,5 mg veya 15 mg darifenasine eşlik eden ciddi advers olay insidansının, plaseboya eşlik edene benzer olduğu görülmüştür.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan:
İdrar yolu infeksiyonu

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:
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, barsaklarda aşırı gaz bulunması, ağız ülserasyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:

Deri kuruması, deri döküntüsü, kaşıntı, hiperhidroz.

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

Kaza sonucu yaralanma.

Pazarlama için onaylanan doz rejimini değerlendiren bir esnek doz titrasyon çalışmasında (n=395) en anlamlı farklılık, çok yaygın advers olaylarda olmak üzere, genel advers olay profili üç temel sabit doz çalışmasının birleştirilmiş analizinde gözlenenle benzer bulunmuştur. Darinefasin ile tedavi edilen hastaların %18.7'sinde ve plasebo verilenlerin %8.7'sinde ağız kuruluğu bildirilmiştir. Kabızlık, darifenasin ve plasebo ile tedavi edilenlerin sırasıyla %20.9 ve %7.9'unda bildirilmiştir. Darifenasin ile tedavi edilen hastalarda bu advers olaylara bağlı ilaca devam etmeme oranları düşük bulunmuştur (ağız kuruluğu: %0.7; kabızlık: %2.2).

EMSELEX 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

Pazarlama sonrası spontan raporlara dayalı olarak aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları olaylar tanımlanmıştır:

- Jeneralize aşırı duyarlılık reaksiyonları.
- Solunum yolu obstrüksiyonu ile birlikte ya da tek başına anjiyödem (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) bildirilmiştir

Bu reaksiyonlar belirsiz bir büyüklüğe sahip bir popülasyondan gönüllülük esasına dayalı

olarak bildirildiğinden bunların sıklığını güvenli bir şekilde tahmin etmek (sıklık bilinmiyor) her zaman olası değildir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Darifenasin doz aşımı, şiddetli antikolinergik etkilere yol açabilir ve buna göre tedavi edilmelidir. Tedavide antikolinergik 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, insanlardaki M3 reseptörlerine insanlardaki M1, M2, M4 ve M5 reseptörlerine göre 9 ila 59 kat selektivite gösteren potent bir M3 selektif reseptör antagonistidir. M3, mesanedeki detrusor kasının kasılmalarını kontrol altında tutan başlıca muskarinik reseptör alt tipidir.

İstem dışı mesane kontraksiyonları olan hastalarda darifenasin kullanılarak yapılan sistometri çalışmalarında, darifenasin tedavisinden sonra stabil olmayan kontraksiyonlar için hacim eşliğinde artışla gösterilen mesane kapasitesindeki artış ve stabil olmayan detrusor kontraksiyonlarının sıklığında azalma gösterilmiştir. Bu bulgular, darifenasinin mesane kapasitesini arttırdığını, üriner sıkışmayı ve hem idrar kaçırma sıklığını hem de miksiyon sıklığını azalttığını gösteren klinik gözlemlerle uyumludur.

Selektivite profiline uygun olarak, darifenasinle santral sinir sistemine ait advers olay insidansı tüm dozlarda plaseboya benzer bulunmuştur. Taşikardi gibi kardiyovasküler advers olayların insidansı tüm dozlarda % 1'den azdır ve dozla birlikte artış gösterilmemiştir. Bu ilaç sınıfının bütün üyelerinden beklendiği gibi; kolondan geçiş süresinin uzaması ve tükürük salgısının azalması, dozla bağlantılı olarak saptanmıştır.

Üç faz III klinik çalışmadan elde edilen birleştirilmiş analiz sonuçları, aşağıdaki çalışmalarda tarif edilmektedir.

Klinik öncesi çalışmalar terapötik konsantrasyonlara eşdeğer konsantrasyonlarda darifenasinin kardiyak iyon kanalları üzerinde herhangi bir etki yapmadığına dair kanıtlar sunmaktadır. Diğer yandan, supra terapötik konsantrasyonlarda darifenasin, mikst iyon kanalı blokerine benzer bir profil sergilemiştir. Anestezi uygulanmış köpekler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, aksiyon potansiyeli sürelerinde izlenen değişiklikler; MRHD'de (maksimum tavsiye edilen insan dozunda) Cmaks'ın yaklaşık 83 katına tekabül eden 25 nMlik serbest plazma seviyeleri şeklinde gözlenmiştir.

Aşağıdaki tablo, 12 hafta boyunca günde 1 defa kullanılan 7,5 ve 15 miligramlık sabit darifenasin dozlarını takiben birleştirilmiş primer ve sekonder etkinlik sonuçlarını göstermektedir.

	N	Başlangıçta ki medyan	Başlangı ca kıyasla medyan değişikli k	Plaseboy a kıyasla medyan fark	%95 güven aralığı	P değeri
Haftalık idrar kaçırma epizodu sayısı						
Plasebo (1002 ve 1041)	271	16.6	- 7.0	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 7.5 mg)	335	16.0	- 8.8	- 2.0*	(- 3.6, - 0.7)	0.004
Plasebo (1002, 1001 ve 1041)	384	16.6	- 7.5	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 15 mg)	330	16.9	- 10.6	- 3.2*	(- 4.5, - 2.0)	< 0.001
Günlük sıkışma ataklarının sayısı						
Plasebo (1002 ve 1041)	271	8.2	- 1.0	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 7.5 mg)	335	8.0	- 2.0	- 0.8*	(- 1.3, - 0.4)	< 0.001
Plasebo (1002, 1001 ve 1041)	384	8.4	- 1.2	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 15 mg)	330	8.4	- 2.3	- 0.9*	(- 1.3, - 0.5)	< 0.001
Günlük miksiyon sayısı						
Plasebo (1002 ve 1041)	271	10.1	- 0.9	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 7.5 mg)	335	10.2	- 1.6	0.8*	(- 1.1, - 0.4)	< 0.001
Plasebo (1002, 1001 ve 1041)	385	10.2	- 1.0	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 15 mg)	330	10.6	- 1.9	0.8*	(- 1.1, - 0.4)	< 0.001
Her miksiyon sırasındaki idrar hacmi (ml)						
Plasebo (1002 ve 1041)	255	162	8	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 7.5 mg)	322	161	15	10*	(3, 17)	0.007
Plasebo (1002, 1001 ve 1041)	366	157	6	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 15 mg)	320	155	27	20*	(14, 27)	< 0.001
Çamaşır veya pet değiştirilmesine yol açan haftalık inkontinans atağı sayısı						
Plasebo (1002 ve 1041)	270	7.4	- 2.0	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 7.5 mg)	333	8.1	- 4.0	- 1.8*	(- 2.8, - 0.9)	< 0.001
Plasebo (1002, 1001 ve 1041)	378	7.2	- 2.7	--	--	--
Darifenasin (günde 1 defa 15 mg)	324	8.0	- 4.8	- 2.0*	(- 3.0, - 1.1)	< 0.001

* Darifenasin ile plasebo arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p < 0.05, kademeli Wilcoxon testi)

Etkili tedavi, 2 hafta içerisinde beklenebilir.

İkinci haftada, her iki darifenasin dozu da (günde 1 defa 7,5 veya 15 mg), haftalık idrar kaçırma ataklarının sayısında plaseboya kıyasla istatistik anlam taşıyacak şekilde daha fazla düzelme sağlamış ve bu fark, çalışma süresince devam etmiştir.

12 ay süreli bir klinik çalışmada, haftalık idrar kaçırma epizodlarının sayısında çalışma başlangıcına göre düzelme sürekli olmuştur. Günlük miksiyon sayısı, günlük sıkışma

episodları ve her miksiyonda çıkan ortalama idrar miktarı şeklindeki sekonder etkinlik parametrelerinde de başlangıca göre düzelmeler yine 12 ay süresince devam etmiştir.

Yaşam kalitesi ölçümlerinde darifenasin 7,5 mg ve 15 mg King's Health Questionnaire (KHQ) sorgulamasında tanımlanan inkontinansın etkisi, görev kısıtlamaları, sosyal kısıtlamalar ve şiddet ölçüm alanlarında plaseboya göre istatistiksel ve klinik olarak anlamlı düzelme sağlamıştır. Darifenasin 15 mg aynı zamanda KHQ'nun duygudurum bölümünde düzelme ile de ilişkili bulunmuştur.

Elektrofizyoloji

15 mg ve 75 mg EMSELEX ile altı günlük tedavinin QT/QTc aralığı üzerindeki etkisi 18 ila 65 yaş arası 179 sağlıklı yetişkinde (%44 erkek, %56 kadın) gerçekleştirilen çoklu doz, çift kör, randomize, plasebo ve aktif kontrollü (moxifloxacin 400 mg) bir paralel grup çalışmasında değerlendirilmiştir. Gönüllülerin %18'ini kötü bir metabolizasyon ve %82'sini kapsamlı bir metabolizasyon gözlenenler oluşturmuştur. QT aralığı hem dozdan önce hem de kararlı durumda 24 saatlik bir süreçte ölçülmüştür.

75 mg'lık EMSELEX dozu, güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün varlığında önerilen en yüksek darifenasin dozunun verildiği (15 mg), zayıf CYP2D6 metabolize edici gözlenen kişilerde görülene benzer bir maruziyete ulaştığı için seçilmiştir. İncelenen dozlarda, EMSELEX kararlı durumda herhangi bir zamanda QT/QTc aralığı uzamasına yol açmazken, moksifloksasin tedavisi plaseboya kıyasla başlangıç QTcF değerinde yaklaşık 7.0 milisaniyelik ortalama bir artışa neden olmuştur.

Bu çalışmada, darifenasin 15 mg ve 75 mg dozları plaseboya kıyasla sırasıyla 3.1 ve 1.3 bpm'lik bir ortalama kalp hızı değişimi ortaya koymuştur. Bununla birlikte, faz II/III klinik çalışmalarda, EMSELEX ile tedaviyi takiben medyan kalp hızındaki değişim plasebodan farklı bulunmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Darifenasin hidrobromür, beyaz ila beyazımsı arası renkli bir tozdur.

Emilim:

Darifenasinin kararlı durumdaki ortalama oral biyoyararlanımı 7,5 ve 15 mg'lık tabletler için sırasıyla %15 ve %19 olarak hesaplanmaktadır. Darifenasinin oral yolla alındıktan sonra, hızla ve tam olarak (dozun %98'inden fazlası) emilmesine rağmen, ilk geçiş metabolizması, oral biyoyararlanımı sınırlar (bkz Biyotransformasyon ve Metabolizma). 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:

Lipofil bir baz olan darifenasinin %98'i, öncelikle alfa-1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Kararlı plazma düzeylerindeki dağılım hacminin (Vss) 163 litre olduğu hesaplanmıştır.

Hayvanların beyin-omurilik sıvılarındaki ve plazmalarındaki serbest ilaç düzeyleri, darifenasinin kan-beyin bariyerine ihmal edilebilir miktarda geçtiğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Darifenasin oral uygulamadan sonra karaciğerde metabolize edilir.

Darifenasin metabolizması, CYP2D6 ve CYP3A4 adlı sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Bu sırada izlenen başlıca 3 metabolik yol:

- i dihidrobenzofuran halkasında monohidroksilasyon,
- ii dihidrobenzofuran halkasının açılması,
- iii Pyrolidin azotunun N-dealkilasyonu.

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

Eliminasyon:

Karbon-14 (¹⁴C-) ile işaretlenmiş oral darifenasin 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/saat, yavaş metabolize edenlerde 32 litre/saat olduğu hesaplanmıştır. Kronik doz uygulamasını takiben darifenasinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 13-19 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir doza ihtiyaç yoktur. 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 göstermemiştir.

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. Plazma proteinleriyle ilgili ayarlamaların yapılmasından sonra proteinlere bağlanmamış darifenasin maruziyetinin, orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karaciğer fonksiyonu normal hastalardakinin 4.7 katı olduğu hesaplanmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Darifenasinin pediatrik hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir özel doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

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. Etkinlik ve güvenlilik profilleri, hastanın yaşından etkilenmemiştir.

Cinsiyet:

Erkeklerde ve kadınlarda farklı dozlar kullanılması gerekmemektedir. Hastalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetiği analizi, erkeklerde darifenasine maruz kalmanın kadınlardakinden %23 daha düşük olduğunu göstermiştir.

Cinsiyet, klinik çalışmalardaki güvenlilik ve etkinlik profilleri üzerinde etkili olmamıştır.

Metabolizmadaki değişkenlik:

Bir grup kişide (beyaz ırka mensup insanların yaklaşık %7'sinde), CYP2D6 enzim aktivitesi yoktur. Bu nedenle darifenasinin yavaş metabolize eden bu kişilerdeki metabolizması başlıca CYP3A4 üzerinden gerçekleşir. CYP2D6 aktivitesi tam olarak mevcut bireyler, normal metabolize edenler olarak tanımlanır. Kararlı durumda günde bir kere 15 mg darifenasini takiben C_{max} ve EAA (eğri altı alan) için darifenasin oranları (yavaş metabolize edenler: normal metabolize edenler) sırasıyla 1.9 ve 1.7 bulunmuştur.

Faz III verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizleri, ortalama olarak kararlı düzeylerdeki ilaca maruz kalmanın ilacı yavaş metabolize edenlerde ilacı normal metabolize edenlerdekenden %66 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bu iki popülasyondaki ilaca maruziyet çoğu zaman birbiriyle çakışır (bkz. Bölüm 4.2) ve ilacı yavaş metabolize edilenlerde özel bir pozolojiye ihtiyaç duyulmadığı, klinik deneyimlerle doğrulanmıştır.

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.

Darifenasinin kullanıldığı karsinojenite çalışmaları; farelerde ve sıçanlarda yapılmıştır. Fareler üzerinde yapılan 24 ay süreli bir çalışmada hayvanlara, diyet aracılığıyla günde 100 mg/kg'a varan dozlar veya insanlarda önerilen en yüksek günlük doz olan 15 mg kullanıldığında elde edildiği hesaplanan serbest EAA_{0-24 saat} (Eğri Altındaki Alan) değerinin yaklaşık 32 katına varan dozlar ve sıçanlarda günde 15 mg/kg'a kadar olan dozlarda yapılan 24 ay süreli bir çalışmada veya dişi sıçanlarda insanlarda önerilen en yüksek günlük doz olan 15 mg kullanıldığında elde edildiği hesaplanan serbest EAA_{0-24 saat} değerinin yaklaşık 12 katına ve erkek sıçanlarda insanlarda önerilen en yüksek doz olan 15 mg kullanıldığında elde edildiği hesaplanan serbest EAA_{0-24 saat} değerinin yaklaşık 8 katına varan dozlar kullanılmış ve ilaca bağlı karsinojen etkiye ilişkin hiç bir kanıt rastlanmamıştır.

Darifenasin, bakteriyel mutasyon testlerinde (Ames) ve Çin hamsteri over testinde mutajenik etki; insan lenfosit testinde ve in vivo fare kemik iliği sitogenetik testinde klastojen etki göstermemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda günde 50 mg/kg'a kadar dozlarda fertilitte üzerine hiçbir etki görülmemiştir. Bu çalışmadaki maruziyet değeri insanlarda önerilen en yüksek günlük doz kullanıldığında elde edildiği hesaplanan EAA'nın yaklaşık 78 katıdır.

Erkek ve dişi sıçanlarda günde 50mg/kg'a kadar dozlarda fertilitte üzerine hiçbir etki görülmemiştir. Bu çalışmadaki maruziyet insanlarda önerilen en yüksek günlük doz kullanıldığında elde edildiği hesaplanan EAA'nın yaklaşık 78 katıdır.

Sıçanlara ve tavşanlara günde sırasıyla 50 ve 30 mg/kg'a varan dozlarda verilen darifenasin, teratojen etki göstermemiştir. Günde 50/mg/kg darifenasin verilen sıçanlarda, sakral ve kaudal omurların kemikleşmesinde gecikme saptanmış; daha düşük günlük dozlar (günde 3 ve 10 mg/kg) kullanıldığında ise böyle bir etki görülmemiştir. Bu çalışmada 50 mg/kg ile maruz kalma insanlarda önerilen en yüksek günlük doz olan 15 mg kullanıldığında elde edildiği hesaplanan EAA değerinin yaklaşık 59 katıdır. Tavşanlara günde 30 mg/kg dozunda verilen darifenasinin, uterus implantasyon-sonrası kayıpları artırdığı, daha düşük dozların (3 ve 10 mg/kg) ise bu etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 30 mg/kg dozu ile ulaşılan proteine bağlanmamış ilaca maruziyet değeri, insanlarda önerilen en yüksek günlük doz olan 15 mg kullanıldığında elde edildiği hesaplanan EAA değerinin yaklaşık 28 katıdır. Sıçanlarda yapılan perinatal ve postnatal çalışmalarda, MRHD'de serbest plazma konsantrasyonunun EAA0-24h'sininin 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

Cekirdek tablet:

Susuz kalsiyum hidrojen fosfat / Dibazik kalsiyum fosfat
Hipromelloz / Hidroksipropil metilselüloz
Magnezyum stearat

Kaplama (Opadry Beyaz):

Hipromelloz
Makrogol / Polietilen glikol 4000
Talk
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PCV + baskılı Alüminyum folyo blister

Arka kısmı ısı ile mühürlenebilen lake alüminyum folyo bulunan PVC/PVDC blister

Arka kısmı ısı ile mühürlenebilen lake alüminyum folyo bulunan OPA/Alu/PVC blister

28 adet film kaplı tablet içeren 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 Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - İstanbul

Tel no: 0216 560 10 00

Faks no:0216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

119/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2006

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-