

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Darifenacin Aristo 7,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Darifenacin Aristo 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Darifenacin Aristo 7,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 7,5 mg darifenacinu (ve formě hydrobromidu)

Darifenacin Aristo 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 15 mg darifenacinu (ve formě hydrobromidu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Darifenacin Aristo 7,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s průměrem 8 mm, které mají na jedné straně vyraženo „7.5“.

Darifenacin Aristo 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Světle broskvově zbarvené, kulaté, bikonvexní potahované tablety s průměrem 8 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba nutkové inkontinence a/nebo zvýšená frekvence močení a naléhavost močení, která se může vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená zahajovací dávka je 7,5 mg denně. Za dva týdny od zahájení léčby mají být pacienti znovu vyšetřeni. U pacientů, kteří vyžadují větší zmírnění příznaků, je možné podle individuální odpovědi denní dávku zvýšit na 15 mg denně.

##### *Starší pacienti (≥65 let)*

Doporučená zahajovací dávka pro starší pacienty je 7,5 mg denně. Za dva týdny od zahájení léčby mají být pacienti znovu vyšetřeni pro účinnost a bezpečnost. U pacientů, kteří dobře snášejí léčbu, ale

vyžadují větší zmírnění příznaků, je možné podle individuální odpovědi denní dávku zvýšit na 15 mg denně (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Podávání přípravku Darifenacin Aristo dětem do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Avšak při léčbě těchto pacientů je nutno postupovat opatrně (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) není nutná úprava dávkování. U těchto pacientů je však riziko zvýšené expozice (viz bod 5.2).

Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) mají být léčeni pouze v případě, pokud přínos léčby převáží nad jejími riziky a dávka má být omezena na 7,5 mg jednou denně (viz bod 5.2). Darifenacin Aristo je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) (viz bod 4.3).

#### *Pacienti se souběžnou léčbou látkami, které jsou účinnými inhibitory CYP2D6 nebo středně účinnými inhibitory CYP3A4*

U pacientů, kteří jsou současně léčeni účinnými inhibitory CYP2D6, např. paroxetinem, terbinafinem, chinidinem nebo cimetidinem, má léčba začít dávkou 7,5 mg. Dávka může být zvýšena, při dobré snášenlivosti na denní dávku 15 mg, aby bylo dosaženo zlepšení klinické odpovědi. Avšak je nutná zvýšená opatrnost.

U pacientů, kteří současně užívají středně účinné inhibitory CYP3A4, např. flukonazol, grapefruitový džus nebo erythromycin, má být léčba zahájena denní dávkou 7,5 mg. Dávka může být při dobré snášenlivosti zvýšena na denní dávku 15 mg, aby bylo dosaženo zlepšení klinické odpovědi. Je však nutná zvýšená opatrnost.

#### Způsob podání

Darifenacin Aristo je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají jednou denně a zapíjejí se tekutinou. Mohou se užívat s jídlem nebo nalačno, musí se polykat celé, nekoušou se, nedělí se, ani se nedrtí.

### **4.3 Kontraindikace**

Darifenacin Aristo je kontraindikován u pacientů s:

- Hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Retencí moče.
- Žaludeční retencí.
- Nekorigovaným glaukomem s úzkým úhlem.
- Myasthenia gravis.
- Těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C).
- Těžkou ulcerózní kolitidou.
- Toxickým megakolonem.
- Souběžnou léčbou účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Darifenacin Aristo musí být podáván opatrně pacientům s autonomní neuropatií, hiátovou hernií, klinicky významnou obstrukcí vyprazdňování močového měchýře, rizikem retence moče, těžkou zácpou nebo gastrointestinálními obstrukčními poruchami, např. stenózou pyloru.

Darifenacin Aristo musí být podáván s opatrností pacientům, kteří jsou léčeni pro glaukom s úzkým úhlem (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby přípravkem Darifenacin Aristo je nutné vyšetřit jiné případy častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). V případě přítomnosti infekce močových cest je nutné zahájit odpovídající antibakteriální léčbu.

U pacientů s rizikem snížení gastrointestinální motility, gastroezofageálního refluxu a/nebo u pacientů, kteří užívají současně léky (jako např. perorálně podávané bisfosfonáty), které mohou vyvolat nebo exacerbovat ezofagitidu, musí být Darifenacin Aristo podáván velmi opatrně.

U pacientů s neurogení příčinou hyperaktivity detrusoru nebyla zatím bezpečnost a účinnost stanovena.

Antimuskarinika musí být předepisována s obezřetností pacientům s již existujícími srdečními chorobami.

Stejně jako u ostatních antimuskarinik, pacienti mají být poučeni, aby přestali přípravek Darifenacin Aristo užívat a ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví otok jazyka nebo laryngofaryneální oblasti, nebo pokud mají potíže s dýcháním (viz bod 4.8).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Vliv jiných léčivých přípravků na darifenacin

Metabolismus darifenacinu je přednostně zprostředkován cytochromem P450, enzymy CYP2D6 a CYP3A4. Inhibitory těchto enzymů mohou proto zvyšovat expozici k darifenacinu.

##### *Inhibitory CYP2D6*

U pacientů, kteří současně užívají látky, které jsou účinnými inhibitory CYP2D6 (např. paroxetin, terbinafin, cimetidin nebo chinidin) se doporučuje zahájit léčbu denní dávkou 7,5 mg. Při dobré snášenlivosti je možné denní dávku zvýšit na 15 mg, aby bylo dosaženo zlepšení klinické odpovědi. Souběžná léčba účinnými inhibitory CYP2D6 vede ke zvýšení expozice (např. o 33 % s paroxetinem 20 mg při dávce darifenacinu 30 mg).

##### *Inhibitory CYP3A4*

Darifenacin nemá být podáván společně s účinnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.3), jako jsou např. inhibitory proteázy (např. ritonavir), ketokonazol a itrakonazol. Také je třeba se vyvarovat podávání účinných inhibitorů P-glykoproteinu, např. cyklosporinu nebo verapamilu. Společné podávání darifenacinu v dávce 7,5 mg s účinným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem v dávce 400 mg má za následek 5násobné zvýšení AUC darifenacinu v rovnovážném stavu. U jedinců, kteří jsou pomalými metabolizátory, se expozice k darifenacinu zvýšila přibližně 10krát. Vzhledem k většímu příspěvku CYP3A4 po vyšších dávkách darifenacinu je možné očekávat zvýraznění velikosti účinku, pokud je ketokonazol kombinován s darifenacinem v dávce 15 mg.

Při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. erythromycin, klarithromycin, telithromycin, flukonazol a grapefruitový džus, má být doporučená denní zahajovací dávka 7,5 mg. Při dobré snášenlivosti je možné dávku zvýšit na 15 mg denně, aby bylo dosaženo zlepšení klinické odpovědi. U jedinců, kteří jsou rychlými metabolizátory, byla AUC<sub>24</sub> a C<sub>max</sub>

darifenacinu po dávce vyšší než 30 mg jednou denně v případě, že byla podávána společně s erythromycinem (středně silným inhibitorem CYP3A4), o 95 % a 128 % vyšší, než když byl darifenacin podáván samostatně.

#### *Induktory enzymů*

Látky, které indukují CYP3A4, jako např. rifampicin, karbamazepin, barbituráty a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), pravděpodobně sníží plazmatické koncentrace darifenacinu.

#### Vliv darifenacinu na jiné léčivé přípravky

##### *Substráty CYP2D6*

Darifenacin je středně silným inhibitorem enzymu CYP2D6. Při současném podávání darifenacinu s léky, které jsou přednostně metabolizovány CYP2D6 a které mají úzkou terapeutickou šíři, např. flekainid, thioridazin nebo tricyklická antidepresiva, jako je imipramin, je nutná zvýšená opatrnost. Účinky darifenacinu na metabolismus substrátů CYP2D6 jsou klinicky významné především pro substráty CYP2D6, u kterých je individuálně titrována dávka.

##### *Substráty CYP3A4*

Výsledkem léčby darifenacinem je mírné zvýšení expozice midazolamu, který je substrátem pro CYP3A4. Dostupná data však nenaznačují, že by darifenacin měnil clearance nebo biologickou dostupnost midazolamu. Je tedy možné předpokládat, že podání darifenacinu neovlivňuje farmakokinetiku substrátů CYP3A4 *in vivo*. Interakce s midazolamem není klinicky významná, a proto není u substrátů CYP3A4 nutná úprava dávky.

##### *Warfarin*

Ve standardním terapeutickém monitorování protrombinového času na warfarin se musí pokračovat. Účinek warfarinu na protrombinový čas nebyl při současné aplikaci darifenacinu změněn.

##### *Digoxin*

Standardní terapeutické monitorování digoxinu musí být provedeno při zahájení i ukončení léčby darifenacinem, stejně tak i při změnách dávkování darifenacinu. Darifenacin v dávce 30 mg jednou denně (toto je dvakrát vyšší dávka, než je doporučena denní dávka) podávaný společně s digoxinem vyvolal v rovnovážném stavu jen malé zvýšení expozice k digoxinu (AUC: 16 % a  $C_{max}$ : 20 %). Zvýšení expozice k digoxinu může být vyvoláno kompeticí mezi darifenacinem a digoxinem o P-glykoprotein. Jiné interakce související s transportními mechanismy nemohou být vyloučeny.

##### *Antimuskarinika*

Obdobně jako ostatní antimuskarinové přípravky může souběžná aplikace léčivých přípravků, které mají antimuskarinové účinky, jako je oxybutynin, tolterodin a flavoxát, vyvolat zesílení terapeutických a nežádoucích účinků. Potenciace anticholinergních účinků antiparkinsoniky a tricyklickými antidepresivy se může objevit při jejich souběžném podávání s antimuskarinovými přípravky. Avšak žádné studie, zahrnující interakce antiparkinsonik a tricyklických antidepresiv, nebyly provedeny.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje o užití darifenacinu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly toxicitu po zabřeznutí (podrobnosti viz bod 5.3). Podávání přípravku Darifenacin Aristo se v těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Darifenacin je vylučován do mléka potkanů. Není známo, zda se darifenacin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Rozhodnutí, zda se zdržet kojení nebo se neléčit Darifenacin Aristo během kojení, musí být založeno na porovnání prospěchu a rizika.

#### Fertilita

Údaje o vlivu darifenacinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Darifenacin nemá vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů ani účinek na reprodukční orgány obou pohlaví u potkanů a psů (podrobnosti viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku je nutné informovat o neexistenci fertilitních údajů a Darifenacin Aristo smí být podán pouze po zvážení individuálních rizik a prospěchu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Obdobně jako u jiných antimuskarinových přípravků může Darifenacin Aristo způsobovat závratě a rozmazané vidění, insomnie nebo somnolence. Pacienti, u kterých se tyto nežádoucí účinky objeví, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

Pro darifenacin byly tyto nežádoucí účinky hlášeny jako méně časté.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

V souladu s farmakologickým profilem byla většina často hlášených nežádoucích účinků následující: sucho v ústech (20,2 % a 35 % po dávce 7,5 a 15 mg, 18,7 % po flexibilní titraci dávky a 8 %-9 % po placebo) a zácpa (14,8 % a 21 % po dávce 7,5 a 15 mg, 20,9 % po flexibilní titraci dávky a 5,4 %-7,9 % po placebo). Anticholinergní účinek je v zásadě závislý na dávce.

Avšak počet pacientů, kteří z důvodu těchto nežádoucích účinků přerušili léčbu, byl nízký (sucho v ústech: 0 %-0,9 % a zácpa: 0,6 %-2,2 % po darifenacinu v závislosti na dávce, sucho v ústech: 0 % a zácpa: 0,3 % po placebo).

##### Tabelární přehled nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí reakce po darifenacinu 7,5 a 15 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním

<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Infekce močových cest
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté	Insomnie, abnormální myšlení
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolest hlavy
Méně časté	Závratě, dysgeuzie, somnolence
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Suché oči
Méně časté	Postižení zraku včetně rozmazaného vidění
<b>Cévní poruchy</b>	
Méně časté	Hypertenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Suchá nosní sliznice

Méně časté	Dyspnoe, kašel, rinitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Zácpa, sucho v ústech
Časté	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie
Méně časté	Flatulence, průjem, ulcerace v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté	Vyrážka, suchá kůže, svědění, hyperhidróza
Není známo	Angioedém
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté	Močová retence, onemocnění močových cest, bolest v oblasti močového měchýře
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté	Erektivní dysfunkce, vaginitida
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté	Periferní otoky, astenie, otok obličeje, otoky
<b>Vyšetření</b>	
Méně časté	Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Méně časté	Poranění

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

V pivotních klinických studiích s dávkami darifenacinu 7,5 mg a 15 mg byly hlášeny nežádoucí účinky, jak jsou prezentovány ve výše uvedené tabulce. Většina nežádoucích účinků byla mírné nebo střední intenzity a u většiny pacientů neměly nežádoucí účinky za následek přerušeni léčby.

Léčba přípravkem Darifenacin Aristo může někdy maskovat projevy související s onemocněním žlučníku. Avšak u pacientů léčených darifenacinem nebyla s přibývajícím věkem nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky vztahujícími se k žlučovým duktům.

Výskyt nežádoucích účinků po darifenacinu v dávkách 7,5 mg a 15 mg klesal až do 6. měsíce léčby. Podobný trend byl také pozorován při přerušeni léčby.

#### Postmarketingové zkušenosti

V celosvětovém postmarketingovém sledování byly hlášeny ve spojení s užíváním darifenacinu následující nežádoucí účinky: celkové reakce hypersenzitivity zahrnující angioedém, depresivní nálada/změny nálad, halucinace. Protože jsou tyto účinky odvozeny ze spontánních hlášení v celosvětovém postmarketingovém sledování, nelze frekvenci nežádoucích účinků z dostupných údajů určit.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Darifenacin byl podáván v klinických studiích v dávkách až do 75 mg (5násobek maximální terapeutické dávky). Nejčastější vyskytující se nežádoucí reakce byly sucho v ústech, zácpa, bolest hlavy, dyspepsie a sucho v nose. Avšak předávkování darifenacinem může potenciálně vést k závažným anticholinergním účinkům, které musí být léčeny adekvátně. Léčba musí být zaměřena na odstranění anticholinergních projevů a musí být prováděna pod pečlivým lékařským dohledem. Použití přípravků, např. fysostigminu, může pomoci tyto projevy odstranit.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence, ATC kód: G04BD10

#### Mechanismus účinku

Darifenacin je selektivní antagonist muskarinových M3 receptorů (M3 SRA) *in vitro*. Receptor M3 je hlavním subtypem, který řídí kontrakce svaloviny močového měchýře. Není známo, zda tato selektivita pro M3 receptory se projevuje jakoukoliv klinickou výhodností při léčbě příznaků syndromu dráždivého močového měchýře.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Cystometrické studie provedené s darifenacinem u pacientů s mimovolně se kontrahujícím měchýřem prokázaly po léčbě darifenacinem zvýšenou kapacitu měchýře, zvýšení prahu objemu při nestabilních kontrakcích a snížení frekvence kontrakcí nestabilního detrusoru.

Léčba darifenacinem v dávce 7,5 mg a 15 mg denně byla hodnocena ve čtyřech dvojitě slepých randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích fáze III u mužů a žen s projevy dráždivého močového měchýře. Jak je uvedeno v následující tabulce č. 2, souhrnná analýza údajů ze 3 studií při léčbě darifenacinem v dávce 7,5 mg a 15 mg prokázala statisticky signifikantní zlepšení primárních koncových ukazatelů, snížení inkontinenčních epizod ve srovnání s placebem.

Tabulka č. 2: Analýza souhrnných dat ze 3 klinických studií fáze III hodnotící fixní dávky 7,5 mg a 15 mg darifenacinu

Dávka	N	Inkontinenční epizody za týden				95% CI	P hodnota <sup>2</sup>
		Výchozí hodnota (medián)	Týden 12 (medián)	Změny od výchozí hodnoty (medián)	Rozdíl od placeba <sup>1</sup> (medián)		
Darifenacin 7,5 mg jednou denně	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 jednou denně	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 %)	--	--	--

<sup>1</sup> Hodges Lehmannův odhad: střední diference od placeba ve změnách od výchozí hodnoty

<sup>2</sup> Stratifikovaný Wilcoxonův test na rozdíl od placeba

Darifenacin v dávkách 7,5 mg a 15 mg významně snižuje jak závažnost, tak i počet urgentního nucení na močení, tak i počet močení. Současně došlo k významnému zvýšení objemu moči ve srovnání s výchozími hodnotami.

Léčba darifenacinem 7,5 mg a 15 mg byla ve srovnání s placebem doprovázena statisticky významným zlepšením v některých aspektech kvality života, stanoveno pomocí Kings Health dotazníku, zahrnujícím důsledky inkontinence (osobní omezení, sociální omezení a závažnosti příznaků).

Procento mediánu hodnoty snížení počtu inkontinencí za týden od výchozího stavu bylo po dávkách 7,5 mg a 15 mg podobné u mužů i u žen. Pozorované rozdíly, v porovnání s placebem, byly v procentech i v absolutním poklesu počtu inkontinencí nižší u mužů než u žen.

Účinek léčby darifenacinem 15 mg a 75 mg na QT/QTc interval byl hodnocen ve studii u 179 zdravých dobrovolníků (44 % mužů, 56 % žen) ve věku od 18 do 65 let po dobu 6 dnů (dosažení rovnovážného stavu). Terapeutické a supra terapeutické dávky darifenacinu nevedly ke zvýšenému prodloužení od výchozích hodnot QT/QTc intervalu ve srovnání s placebem, při maximální expozici k darifenacinu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Darifenacin je metabolizován CYP3A4 a CYP2D6. Vzhledem ke genetické rozdílnosti, přibližně 7 % bělochů nemá enzym CYP2D6, proto jsou uváděni jako slabí metabolizátoři. Několik procent populace má zvýšenou hladinu enzymu CYP2D6 (velmi rychlí metabolizátoři). Následující informace se vztahují k jedincům s normální aktivitou CYP2D6 (silní metabolizátoři), pokud není uvedeno jinak.

### Absorpce

Vzhledem k extenzivnímu first pass metabolismu je biologická dostupnost darifenacinu v ustáleném stavu přibližně 15 % po denní dávce 7,5 mg a 19 % po denní dávce 15 mg. Maximálních hladin v plazmě je dosaženo přibližně za 7 hodin po podání tablet s prodlouženým uvolňováním a rovnovážného stavu je dosaženo šestý den aplikace. V rovnovážném stavu je kolísání mezi vrcholovou a minimální hladinou darifenacinu malé (Peak-to-Trough Fluctuations = PTF: 0,87 pro dávku 7,5 mg a 0,76 pro 15 mg), a tak je mezi jednotlivými dávkami dobře udržovaná terapeutická koncentrace v plazmě. Při opakovaném podávání tablet s prodlouženým uvolňováním nemá potrava vliv na farmakokinetiku darifenacinu.

### Distribuce

Darifenacin je lipofilní povahy a z 98 % se váže na proteiny plazmy (primárně na kyselý alfa-1-glykoprotein). Distribuční prostor ( $V_{ss}$ ) stanovený v ustáleném stavu je odhadován na 163 litrů.

### Metabolismus

Po perorálním podání je darifenacin extenzivně metabolizován v játrech.

Darifenacin je významně metabolizován cytochromy CYP3A4 a CYP2D6 v játrech a CYP3A4 ve stěně střevní. Tři hlavní metabolické cesty jsou:

- monohydroxylace v dihydrobenzofuranovém kruhu;
- otevření dihydrobenzofuranového kruhu;
- N-dealkylace pyrolidinového dusíku.

Výchozími produkty hydroxylace a N-dealkylačního procesu jsou především cirkulující metabolity, ale žádný významně nepřispívá k celkovému klinickému účinku darifenacinu.

Farmakokinetika darifenacinu v ustáleném stavu je závislá na dávce vzhledem k saturaci enzymu CYP2D6.



Zdvojení dávky darifenacinu ze 7,5 mg na 15 mg má za následek zvýšení expozice v ustáleném stavu na 150 %. Tato závislost na dávce je pravděpodobně vyvolána saturací katabolického metabolismu enzymem CYP2D6 s určitou saturací metabolismu CYP3A4 ve stěně střevní.

#### Vylučování

Po perorálním podání dávky roztoku <sup>14</sup>C-darifenacinu zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 60 % radioaktivity nalezeno v moči a 40 % ve stolici. Pouze malé procento (3 %) vyloučené dávky darifenacinu bylo nalezeno nezměněno. Odhadovaná clearance darifenacinu je 40 litrů/hodinu. Eliminační poločas darifenacinu po dlouhodobém podávání je přibližně 13-19 hodin.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Pohlaví*

Populační farmakokinetická analýza dat pacientů naznačila, že expozice k darifenacinu byla o 23 % nižší u mužů než u žen (viz bod 5.1).

##### *Starší pacienti*

Populační farmakokinetická analýza dat pacientů naznačila tendenci snížení clearance v závislosti na věku (19 % na dekádu na základě populační farmakokinetické analýzy studií fáze III u pacientů ve věku 60 až 89 let), viz bod 4.2.

##### *Pediatrická populace*

V pediatrické populaci nebyla farmakokinetika darifenacinu stanovena.

##### *CYP2D6 slabí metabolizátoři*

Metabolismus darifenacinu u slabých metabolizátorů CYP2D6 je v zásadě zprostředkován CYP3A4. V jedné farmakokinetické studii byla expozice v ustáleném stavu u slabých metabolizátorů o 164 % a 99 % vyšší v průběhu léčby dávkami 7,5 mg a 15 mg jednou denně. Avšak údaje získané v populační farmakokinetické analýze fáze III ukazují, že průměrná expozice v ustáleném stavu je o 66 % vyšší u slabých metabolizátorů ve srovnání se silnými metabolizátory. Bylo zde však významné překrytí v rozmezí expozic pozorovaných u těchto dvou populací (viz bod 4.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

V malé studii jedinců (n=24) s různým stupněm poškození ledvin (clearance kreatininu mezi 10 a 136 ml/min), kterým byl podáván darifenacin 15 mg jednou denně až do dosažení rovnovážného stavu, nebyl prokázán vztah mezi funkcí ledvin a clearance darifenacinu (viz bod 4.2).

##### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika darifenacinu byla studována u jedinců s lehkou (Child Pugh A) nebo středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater, kterým byl podáván darifenacin 15 mg jednou denně do dosažení rovnovážného stavu. Mírně zhoršená funkce jater neměla vliv na farmakokinetiku darifenacinu. Avšak středně těžká porucha funkce jater měla vliv na vazbu darifenacinu na proteiny. Expozice k nenavázanému darifenacinu byla 4,7krát vyšší u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater než u jedinců s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly pozorovány účinky na fertilitu samců a samic potkanů léčených perorálními dávkami až do 50 mg/kg/den (78násobek AUC<sub>0-24h</sub> volné plazmatické koncentrace při maximální doporučené dávce u člověka [MRHD]). Nebyly ovlivněny reprodukční orgány u psů obou pohlaví

lěčených darifenacinem po dobu 1 roku perorálními dávkami až 6 mg/kg/den (82násobek AUC<sub>0-24h</sub> volné plazmatické koncentrace při MRHD). Darifenacin nebyl teratogenní u potkanů a králíků v dávkách do 50, respektive 30 mg/kg/den. U potkanů byla při dávce 50 mg/kg/den (59násobek AUC<sub>0-24h</sub> volné plazmatické koncentrace při MRHD) pozorována opožděná osifikace křížových a ocasních obratlů. U králíků byla při dávce 30 mg/kg/den (28násobek AUC<sub>0-24h</sub> volné plazmatické koncentrace při MRHD) pozorována toxicita pro matku a plod (zvýšené postimplantační ztráty a snížený počet životaschopných plodů ve vrhu). V peri- a postnatálních studiích u potkanů byla pozorována dystonie, zvýšená úmrtnost plodů *in utero* a toxicita v postnatálním vývoji (tělesná hmotnost mláďat a vývojové znaky) při systémové expozici dosahující až 11násobku AUC<sub>0-24h</sub> volné plazmatické koncentrace při MRHD.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety

hydrogenfosforečnan vápenatý (E341(ii))

hypromelóza (E464)

magnesium-stearát (E470b)

#### Potahová vrstva Darifenacin Aristo 7,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

hypromelóza (E464)

oxid titaničitý (E171)

makrogol

mastek (E553b)

#### Potahová vrstva Darifenacin Aristo 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

hypromelóza (E464)

oxid titaničitý (E171)

makrogol

mastek (E553b)

žlutý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

4 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVdC/Al blistr v krabičce obsahující 14, 28, 49 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlín  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Darifenacin Aristo 7,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 73/318/21-C  
Darifenacin Aristo 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 73/317/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 4. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 4. 2022