

Darifenacine G04BD10, december 2017

Indicatie

Urge-incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de muscarine-antagonisten van november 2016 wordt **darifenacine** door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van urge-incontinentie gelijkwaardig aan de meeste andere muscarine-antagonisten.(1)

Darifenacine is geregistreerd voor symptomatische behandeling van aandrang (urge) incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie en verhoogde aandrang zoals kan optreden bij volwassen patiënten met overactieve blaassyndroom.(2)

Ervaring: darifenacine is bij een middel groot aantal ouderen in RCTs bestudeerd.

Effectiviteit: darifenacine is voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) een middel dat effectiever is dan placebo in het verminderen van urgency incontinentie en urgency episodes. Het placebo-effect is echter wel zeer groot. Derhalve dient in eerste instantie een niet-farmacologische behandeling te worden toegepast.

Bijwerkingen: de meest voorkomende bijwerkingen zijn droge mond en obstipatie.

Interactiepotentieel: middel groot met circa 10 geneesmiddelen(groepen), vooral CYP2D6-remmers, CYP3A4-remmers en -inductoren.

Farmacokinetiek: vermindering van de klaring met het ouder worden (19% per decade vanaf 60 jaar).(2)

Dosering: de aanbevolen startdosering voor ouderen is 7,5 mg.

Gebruiksgemak: eenmaal daagse dosering, Het tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: 472.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 1.041 mannen en 975 vrouwen.

≥ 75 jaar: 1.993 mannen en 1.925 vrouwen.

Effectiviteit

Voor de effectiviteit van darifenacine met verlengde afgifte zijn er twee placebo

gecontroleerde studies verricht. De gemiddelde UUI episodes/dag namen bij ouderen af zowel bij het gebruik van darifenacine (-88,6%) als bij placebo (-77,9%) van baseline tot week 12.(3) Er is derhalve een zeer groot placebo effect. Er is geen statistisch significant verschil aangetoond op week 12. Het aantal urgency episodes per dag verminderde voor zowel darifenacine (7,5 mg gedurende twee weken, gevolgd door 15 mg) (-69,9%) als voor placebo (-55,5%). Het gemiddelde aantal urinelozingen verminderde significant ($p=0,006$) bij het gebruik van darifenacine (7,5 mg gedurende twee weken, gevolgd door 15 mg) (-25,3%) versus placebo (-18,5%).

Een andere studie toonde dat bij de oudere patiënt dat na 12 weken de gemiddelde afname in incontinentie episodes/week groter is voor darifenacine vergeleken met placebo ($p < 0,001$). Dit is van toepassing voor zowel darifenacine 7,5 mg als voor 15 mg vergeleken met placebo (-66,7% vs. -34,8% respectievelijk -75,9% vs. -44,8%).(4) Beide doseringen van darifenacine zijn in vergelijking met placebo significant superieur ($p < 0,001$) in het verbeteren van de urgency episodes (7,5 mg: -26% vs. -7% en 15 mg: -26% vs. -10%). Beide doseringen van darifenacine zijn in vergelijking met placebo significant superieur ($p < 0,001$) in het verminderen van het aantal urinelozingen (7,5 mg: -18% vs. -7% en 15 mg: -17% vs. -9%).

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

De NNT is voor dit middel niet bepaald.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee niet van belang, het effect wordt binnen 12 weken bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Droge mond, obstipatie, dyspepsie, hoofdpijn en cardiovasculaire bijwerkingen.(2-4)

Het NNH is:

Bij behandeling van 4-6 patiënten met darifenacine 7,5-15 mg gedurende 12 weken treedt 1 bijwerking (droge mond) meer op ten opzichte van placebo.(3,4)

Bij behandeling van 6-14 patiënten met darifenacine 7,5-15 mg gedurende 12 weken treedt 1 bijwerking (obstipatie) meer op dan met placebo.(3,4)

Bij bijwerkingencentrum Lareb werd bij patiënten van 70-75 jaar wazig zien en obstipatie en bij patiënten ≥ 75 jaar werden droge mond en droge ogen gemeld als bijwerkingen.(5)

In de Vigibase kwamen droge mond, ineffectiviteit van het medicijn, frequent urineren, duizeligheid, slapeeloesheid en jeuk naar voren.(6)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

Ja, dat is inherent aan het werkingsmechanisme. Vaak (>10%) komen de bijwerkingen droge mond, obstipatie of droge ogen voor.

Delier

Soms (0,1-1%) komt als bijwerking abnormaal denken voor. Hallucinaties (frequentie niet bekend) kunnen voorkomen.

Duizeligheid

Nee.

Valneiging en/of motorische functie

Niet beschreven.

Sedatieve effecten

Soms, (0,1-1%) treedt slaperigheid op.

Orthostatische effecten

Nee.

Invloed op voedselinname

Vaak (>10%) komt misselijkheid voor. Een smaakstoornis (dysgeusie) komt soms (0,1-1%) voor.

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Soms (0,1-1%) is er sprake van hypertensie.

Cognitie

Soms (0,1-1%) komt als bijwerking abnormaal denken voor.

Neerslachtigheid/veranderingen in humeur en hallucinaties (frequentie niet bekend) kunnen ook voorkomen.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid.

De bijwerkingen droge mond en obstipatie komen vaak voor bij oudere patiënten.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Darifenacine (is zelf een matig sterke CYP2D6-remmer) wordt gemetaboliseerd door cytochroom CYP3A4 en CYP2D6 in de lever en door CYP3A4 in de darmwand.

Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd zoals

proteaseremmers (bijv. ritonavir), ketoconazol en itraconazol. Krachtige P-glycoproteïneremmers zoals ciclosporine en verapamil dienen ook te worden vermeden.

Het interactiepotentieel wordt beoordeeld als middel groot.

Geneesmiddelen die een interactie hebben met darifenacine (2):

- Gelijktijdige toediening met krachtige CYPD6-remmers resulteert in een verhoogde blootstelling (bijv. van 33% met 20 mg paroxetine bij de 30 mg dosering van darifenacine).
- De aanbevolen startdosering van darifenacine dient 7,5 mg per dag te zijn wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met matige CYP3A4-remmers zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine, fluconazol en grapefruitsap/pompelmoessap.
- Stoffen die inductoren zijn van CYP3A4 zoals rifampicine, carbamazepine, barbituraten en Sint- Janskruid (*Hypericum perforatum*) zullen waarschijnlijk de plasmaconcentraties van darifenacine verminderen.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, bij urineretentie, gastrische retentie, ongecontroleerd nauwe kamerhoek glaucoom, myasthenia gravis, ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 10-15), ernstige colitis ulcerosa en toxisch megacolon is darifenacine gecontra-indiceerd.(2)

Farmacokinetiek

Door een groot first-pass effect heeft darifenacine een biologische beschikbaarheid van ongeveer 15% en 19%. Darifenacine wordt beduidend gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6 in de lever en door CYP3A4 in de darmwand. De eliminatiehalfwaardetijd is 13-19 uur.(2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee. Een populatie farmacokinetische analyse gaf een trend weer dat de klaring vermindert met de leeftijd (19% per decade, gebaseerd op fase III populatie farmacokinetische analyse van patiënten van 60-89 jaar).(2)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Darifenacine wordt beduidend gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6 in de lever.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Voor patiënten ≥ 65 jaar is de aanbevolen startdosering eenmaal 7,5 mg per dag.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij verminderde nierfunctie is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. Een kleine studie bij personen (n=24) met verschillende niveaus van nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 ml/min en 136 ml/min) die 15 mg darifenacine eenmaal per dag kregen tot steady-state toonde geen verband tussen de nierfunctie en de darifenacine klaring.(2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij matige leverinsufficiëntie is de maximale dosering 7,5 mg per dag.

Darifenacine is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 10-15).(2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Darifenacine is beschikbaar in tabletten voor orale toediening. Deze kunnen niet worden fijngemaakt. Darifenacine met verlengde afgifte wordt eenmaal per dag gedoseerd. Aanbevolen dosering is 7,5 mg eenmaal per dag, indien nodig verhogen tot 15 mg eenmaal per dag. Voor oudere patiënten ≥ 65 jaar is de aanbevolen startdosering 7,5 mg per dag.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

De aanbevolen startdosis, inclusief voor patiënten ouder dan 65 jaar, is 7,5 mg per dag.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Darifenacine stop te zetten en onmiddellijk medische hulp te zoeken bij oedeem van de tong of larynx, of moeilijkheden met de ademhaling.(2)

Het advies van Ephor is om de balans van werkzaamheid en bijwerkingen na 12 weken behandeling te evalueren.

Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1354/muscarine-antagonisten-rapport-november-2016.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patientenbijsluiter darifenacine: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000554/WC500026900.pdf
3. Chapple C, DuBeau C, Ebinger U, Rebeda L, & Viegas A. (2007). Darifenacin treatment of patients ≥ 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. *Current Medical Research and Opinion*, 23(10), 2347-2358.
4. Foote J, Glavind K, Kralidis G, & Wyndaele JJ. (2005). Treatment of overactive bladder in the older patient: pooled analysis of three phase III studies of

darifenacin, an M 3 selective receptor antagonist. *European Urology*, 48(3), 471-477.

5. www.lareb.nl

6. <http://www.vigiaccess.org>