

Darifenacine G04BD10, maart 2019

Indicatie

Symptomatische behandeling van aandrang (urge) incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie en verhoogde aandrang zoals kan optreden bij volwassen patiënten met overactieve blaassyndroom.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Darifenacine wordt door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van urge-incontinentie wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen en een bijwerkingenprofiel dat vergelijkbaar is met de meeste andere muscarine-antagonisten.(3) Het placebo-effect is zeer groot. Derhalve dient in eerste instantie een niet-farmacologische behandeling te worden toegepast.

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

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

Stopinformatie: bij oedeem van de tong of laropharynx, of moeilijkheden met de ademhaling darifenacine direct stop zetten.(1)

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

Ervaring: darifenacine is bij een middel groot (>400) aantal ouderen in RCTs bestudeerd.

Effectiviteit: darifenacine is bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) een middel dat effectiever is dan placebo in het verminderen van urgency incontinentie en urgency episodes.(4,5) Het placebo-effect is echter groot.

Bijwerkingen: de meest voorkomende bijwerkingen zijn droge mond en obstipatie.(1,4,5) De number-needed to harm voor droge mond is 4-6.

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: vermindering van de klaring met het ouder worden (19% per decade vanaf 60 jaar).(1)

Uitgebreide tekst

Dosis

Voor patiënten ≥ 65 jaar is de aanbevolen startdosering eenmaal 7,5 mg per dag. Indien nodig verhogen tot 15 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 éénmaal per dag kregen tot steady-state toonde geen verband tussen de nierfunctie en de darifenacine klaring.(1)

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).(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Darifenacine met verlengde afgifte wordt éénmaal per dag gedoseerd. De tabletten mogen niet worden fijngemaakt.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Darifenacine stop zetten en onmiddellijk medische hulp te zoeken bij oedeem van de tong of laropharynx, of moeilijkheden met de ademhaling.(1)

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

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 2017)

65-74 jaar: 977 mannen en 982 vrouwen.

≥75 jaar: 1.993 mannen en 1.864 vrouwen.

Darifenacine is sinds 2014 in de handel.

Effectiviteit

Placebo gecontroleerde studies

De gemiddelde urge urinaire incontinentie (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. 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%).(4)

Een andere studie toonde dat bij oudere patiënten 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%). 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%).(5)

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.(1-5)

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.(4,5)

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

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.(6)

In de internationale bijwerkingen database (Vigibase) kwamen droge mond, ineffectiviteit van het medicijn, frequent urineren, duizeligheid, slapeloosheid en jeuk naar voren.(7)

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.

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.

Versterking van het effect van darifenacine

Gelijktijdige toediening met matige CYP3A4-remmers zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine, fluconazol en grapefruitsap/ pompelmoessap versterkt het effect van darifenacine. De aanbevolen startdoserings dient 7,5 mg per dag te zijn. Bij krachtige CYPD6-remmers zijn (bijv. paroxetine, terbinafine, cimetidine en kinidine) dient de behandeling te starten met een dosering van 7,5 mg. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt.

Vermindering van het effect van darifenacine

Stoffen die inductoren zijn van CYP3A4 zoals rifampicine, carbamazepine, barbituraten en Sint- Janskruid (*Hypericum perforatum*) zullen waarschijnlijk de plasmaconcentraties van darifenacine verminderen.

Versterking van het effect door darifenacine

Het effect van geneesmiddelen, die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en die een nauw therapeutisch breedte hebben, zoals flecaïnide, thioridazine of tricyclische antidepressiva zoals imipramine, kunnen worden versterkt.

Het interactiepotentieel is groot met circa 10-20 geneesmiddelen(groepen).

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

Darifenacine is een selectieve muscarine (M₃)-receptorantagonist. Het vergroot de blaascapaciteit, vertraagt de eerste aandrang tot urineren en vermindert de mictiefrequentie bij symptomen van een overactieve blaas.

Door een groot first-pass effect heeft darifenacine een biologische beschikbaarheid van ongeveer 15-19%. Darifenacine wordt beduidend gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6 in de lever en door CYP3A4 in de darmwand. De eliminatiehalfwaardetijd is 13-19 uur.(1)

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).(1)

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Ja, darifenacine heeft een groot first-pass effect met een biologische beschikbaarheid van ongeveer 15-19%. Het wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 in de darmwand en de lever en door CYP2D6 in de lever. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan de biologische beschikbaarheid groter worden. Dit is niet bestudeerd.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

De aanbevolen startdosis, inclusief voor patiënten ouder dan 65 jaar, is 7,5 mg per dag.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [darifenacine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [darifenacine](#).
3. Ephorrapport [muscarine-antagonisten](#).
4. Chapple C, DuBeau C, Ebinger U, Rekedal L, & Viegas A. (2007). Darifenacin treatment of patients \geq 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. *Current Medical Research and Opinion*, 23(10), 2347-2358.
5. 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 M3 selective receptor antagonist. *European Urology*, 48(3), 471-477.
6. www.lareb.nl
7. <http://www.vigiaccess.org>