

Darifenacine + CYP3A4-remmers

M 805

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kerbusch T. Br J Clin Pharmacol 2003;56:639-52.	darifenacine + ketoconazol, erytromycine	ketoconazol: afname klaring darifenacine 67.5%, ↑ bioavailability darifenacine met 100%; erytromycine: ↑ bioavailability darifenacine met 97%, geen effect op Cl darifenacine. Data afkomstig uit model van gecombineerde analyse van 18 studies.	3A
SPC en Scientific Discussion Emselex	darifenacine + ketoconazol, erytromycine	5-voudige toename van AUC darifenacine bij steady state, bij combinatie darifenacine 7.5 mg en ketoconazol 400 mg. Bij darifenacine 15 en 30 mg was dit 10-voudig. Bij trage metaboliseerders toename darifenacine blootstelling ongeveer 10x. Bij snelle metaboliseerders op darifenacine 30 mg 1 dd waren AUC en Cmax 95% en 128% hoger bij combinatie met erytromycine.	2A 2A
Data on file Novartis	darifenacine + ketoconazol	10.6-voudige toename AUC en 9.5-voudige toename Cmax darifenacine bij combinatie darifenacine 30 mg/dag en ketoconazol 400 mg 1dd gedurende 6 dagen tov darifenacine en placebo bij 16 gezonde mannen.	1A
Data on file Novartis	erytromycine	toename Cmax en AUC darifenacine met 128% resp. 95% bij combinatie darifenacine 30 mg 1dd en erytromycine 500 mg 1 dd tov darifenacine en placebo bij 30 gezonde mannen.	
Data on file Novartis,	fluconazol	toename Cmax en AUC darifenacine met 88% resp. 84% bij combinatie darifenacine 30 mg/dag en fluconazol (start 200 mg, daarna 100 mg 1dd) tov darifenacine en placebo in studie onder 17 gezonde mannen.	

Overig	Stof	Effect
SPC Emselex	darifenacine + CYP3A4-remmers	niet combineren met krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol en itraconazol. Aanbevolen startdosering van darifenacine is 7.5 mg per dag bij combinatie met matige CYP3A4-remmers zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine, fluconazol. Dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed wordt verdragen. → Extra informatie fabrikant: dosering darifenacine bij onderzoek trage metaboliseerders was 7.5 mg, het ging om CYP2D6 metaboliseerders. → GIC: indeling fabrikant van krachtige en matige CYP3A4-remmers lijkt niet op indeling GIC/WFG. Reactie fabrikant op vraag hierover: niet waarschijnlijk dat algemene lijsten worden gebruikt door EMEA voor indeling krachtige en matige CYP3A4-remmers. Indeling WFG aanhouden. Het SPC noemt ook ciclosporine en verapamil, hierover is geen informatie te vinden. De fabrikant heeft alleen farmacokinetische gegevens uit dierproeven.
SPC Emselex	darifenacine	rubriek overdosering: in klinische studies werd Emselex toegediend in doseringen tot 75 mg (5x maximale therapeutische dosering). De meest gerapporteerde ongewenste effecten waren droge mond, constipatie, hoofdpijn, dyspepsie en droge neus. Nochtans kan overdosering met darifenacine mogelijk leiden tot ernstige anticholinerge effecten. → Opmerking WFG: verschijnselen zijn niet ernstig, maar patiënt kan er wel veel last van hebben hetgeen kan leiden tot slechte therapietrouw.

Data on file Novartis	darifenacine + ketoconazol, erytromycine, fluconazol	data on file zijn niet in bezit GIC, gegevens konden niet worden vrijgegeven. Geciteerd in Skerjanec A. The clinical pharmacokinetics of darifenacin. Clin Pharmacokinet 2006;45:325-50. → GIC: dosering darifenacine was hoog, normaal 7.5-15 mg 1 dd. Bij hogere dosering relatief meer omzetting via CYP3A4 omdat CYP2D6 verzadigbaar is. Gebruikte dosering erytromycine was laag, normaal 250-500 mg 2-4 dd. Auteur: given the results with ketoconazole, the maximum daily dose of darifenacin should not exceed 7.5 mg when coadministered with potent CYP3A4 inhibitors. → GIC: studie volgens SPC uitgevoerd bij snelle metaboliseerders. Bij trage CYP2D6 metaboliseerders toename blootstelling darifenacine ongeveer 10x icm ketoconazol, vergeleken met 5x bij normale metaboliseerders (beiden dosering darifenacine 7.5 mg). Bij trage metaboliseerders vindt waarschijnlijk meer omzetting plaats via CYP3A4, dus sterker effect CYP3A4-remmers. SPC meldt toename steady state blootstelling darifenacine 66% trage tov snelle CYP2D6 metaboliseerders, maar wegens aanzienlijke overlap tussen blootstellingsintervallen wordt geen aanpassing in darifenacine dosering op basis van CYP2D6 genotype aanbevolen. Toename steady state blootstelling geeft aan dat tragere omzetting via CYP2D6 in ieder geval niet geheel wordt gecompenseerd door omzetting via CYP3A4.
-----------------------	--	---

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig.
Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer.

Risicofactoren	trage CYP2D6 metaboliseerders
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019