

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține darifenacin 7,5 mg (sub formă de bromhidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimat albe, rotunde, convexe, inscripționate cu "DF" pe o parte și cu "7.5" pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al incontinenței prin micțiuni imperioase și/sau al frecvenței urinare crescute și al necesității imperioase care poate apărea la pacienții adulți cu sindromul de vezică urinară hiperactivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, pacienții trebuie reevaluați. În cazul pacienților care necesită o ameliorare substanțială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcție de reactivitatea individuală.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Doza inițială recomandată pentru pacienții vârstnici este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, pacienții trebuie reevaluați, pentru a se determina eficacitatea și siguranța. În cazul pacienților care prezintă un profil de tolerabilitate acceptabil, dar necesită o ameliorare substanțială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcție de reactivitatea individuală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Emselex nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale. Cu toate acestea, tratamentul la acest grup de pacienți trebuie realizat cu precauție (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A). Cu toate acestea, la acest grup de pacienți, există un risc de expunere crescută (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B), tratamentul trebuie efectuat numai dacă beneficiul depășește riscul, iar doza administrată trebuie să fie limitată la 7,5 mg pe zi (vezi pct. 5.2). Emselex este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3).

Pacienții cărora li se administrează un tratament concomitent cu substanțe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 sau inhibitori moderați ai CYP3A4

În cazul pacienților cărora li se administrează substanțe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6, cum ar fi paroxetina, terbinafina, chinidina și cimetidina, tratamentul trebuie început cu doza de 7,5 mg. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acționat cu precauție.

În cazul pacienților cărora li se administrează substanțe care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4, cum ar fi fluconazolul, suc de grepfrut și eritromicina, doza inițială recomandată este de 7,5 mg pe zi. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acționat cu precauție.

Mod de administrare

Emselex trebuie administrat oral. Comprimatele trebuie luate o dată pe zi, cu lichid. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente și trebuie înghițite întregi, nu mestecate, rupte în bucăți sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Emselex este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Retenție urinară.
- Retenție gastrică.
- Glaucom cu unghi închis necontrolat.
- Miastenie gravis.
- Insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).
- Colită ulceroasă severă.
- Megacolon toxic.
- Tratament concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Emselex trebuie administrat cu precauție la pacienții cu neuropatie autonomă, hernie hiatală, obstrucție subvezicală a fluxului urinar semnificativă din punct de vedere clinic, risc de retenție urinară, constipație severă sau tulburări obstructive gastro-intestinale, cum ar fi stenoza pilorică.

Emselex trebuie administrat cu precauție pacienților tratați pentru glaucom cu unghi închis (vezi pct. 4.3).

Înainte de începerea tratamentului cu Emselex trebuie evaluate alte cauze de micțiuni frecvente (insuficiență cardiacă sau boli renale). Dacă există o infecție a căilor urinare, trebuie început un tratament antibacterian adecvat.

Emselex trebuie administrat cu precauție la pacienții cu risc de motilitate gastro-intestinală scăzută, reflux gastro-esofagian și/sau cărora le sunt administrate concomitent medicamente (cum ar fi bifosfonați cu administrare orală) care pot determina sau agrava esofagita.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienții care prezintă o cauză neurogenă a hiperactivității mușchiului detrusor.

Este necesară prudență în prescrierea antimuscarinicelelor la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente.

Ca și în cazul altor medicamente antimuscarinice, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă administrarea Emselex și să solicite asistență medicală dacă prezintă edem la nivelul limbii sau laringelui sau dacă au dificultăți de respirație (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra darifenacinului

Metabolizarea darifenacinului este mediată în primul rând de către enzimele citocromului P450 CYP2D6 și CYP3A4. De aceea, inhibitorii acestor enzime pot crește expunerea la darifenacin.

Inhibitori CYP2D6

La pacienții cărora li se administrează substanțe ce sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 (de exemplu paroxetina, terbinafina, cimetidina și chinidina), doza inițială recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2D6 conduce la o creștere a expunerii (de exemplu de 33% în cazul administrării a 20 mg paroxetină la o doză de 30 mg darifenacin).

Inhibitori CYP3A4

Darifenacinul nu trebuie utilizat împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3), precum inhibitorii de proteinază (de exemplu ritonavir), ketoconazolul și itraconazolul. Inhibitori puternici ai glicoproteinei-P, precum ciclosporina și verapamilul trebuie, de asemenea, evitați. Administrarea concomitentă de darifenacin 7,5 mg cu ketoconazol 400 mg, inhibitor puternic al CYP3A4, a avut ca rezultat creșterea de 5 ori a ASC a darifenacinului la starea de echilibru. În cazul subiecților metabolizatori lenți, expunerea la darifenacin a crescut de aproximativ 10 ori. Datorită rolului mai mare al CYP3A4 în cazul dozelor mai mari de darifenacin, se așteaptă ca magnitudinea efectului să fie încă și mai pronunțată în cazul asocierii ketoconazolului cu 15 mg darifenacin.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4, precum eritromicina, claritromicina, telitromicina, fluconazolul și sucul de grepfrut, doza inițială de darifenacin recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Valorile ASC_{24} și C_{max} ale darifenacinului pentru doza de 30 mg administrată o dată pe zi subiecților metabolizatori rapizi au fost cu 95% și 128% mai mari atunci când eritromicina (inhibitor moderat al CYP3A4) a fost administrată concomitent cu darifenacinul, decât atunci când darifenacinul a fost administrat singur.

Inductori enzimatici

Este probabil ca substanțele care sunt inductori ai enzimei CYP3A4, precum rifampicina, carbamazepina, barbituricele și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) să scadă concentrațiile plasmatice ale darifenacinului.

Efecte ale darifenacinului asupra altor medicamente

Substraturi CYP2D6

Darifenacinul este un inhibitor moderat al enzimei CYP2D6. Este necesară prudență atunci când darifenacinul este utilizat concomitent cu medicamente care sunt predominant metabolizate de către CYP2D6 și care prezintă un indice terapeutic îngust, precum flecainida, tioridazina sau antidepresivele triciclice, precum imipramina. Efectele darifenacinului asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 sunt în principal relevante din punct de vedere clinic pentru substraturile CYP2D6 a căror doză este crescută treptat individual.

Substraturi CYP3A4

Tratamentul cu darifenacin a avut ca rezultat o creștere modestă a expunerii la midazolam, substrat CYP3A4. Totuși, datele disponibile nu indică faptul că darifenacinul modifică clearance-ul sau biodisponibilitatea midazolamului. Așadar, se poate trage concluzia că administrarea de darifenacin nu modifică farmacocinetica substraturilor CYP3A4, *in vivo*. Interacțiunea cu midazolamul nu prezintă relevanță clinică, așadar nu este necesară modificarea dozei pentru substraturile CYP3A4.

Warfarină

Pentru warfarină, trebuie continuată monitorizarea terapeutică standard a timpului de protrombină. Efectul warfarinei asupra timpului de protrombină nu a fost modificat în cazul administrării concomitente a darifenacinului.

Digoxină

În cazul digoxinei, trebuie efectuată monitorizarea terapeutică a medicamentului la începutul și la sfârșitul tratamentului cu darifenacin, precum și în momentul modificării dozei de darifenacin. Darifenacin în doză de 30 mg o dată pe zi (de două ori mai mult decât doza zilnică recomandată), administrat concomitent cu digoxina la starea de echilibru, a avut ca rezultat o creștere mică a expunerii la digoxină (ASC: 16% și C_{max} : 20%). Creșterea expunerii la digoxină ar putea fi determinată de competiția dintre darifenacin și digoxină pentru glicoproteina-P. Alte interacțiuni legate de transportator nu pot fi excluse.

Antimuscarinice

Ca și în cazul altor antimuscarinice, utilizarea concomitentă a medicamentelor cu proprietăți antimuscarinice, precum oxibutinina, tolterodina și flavoxatul poate avea ca rezultat efecte terapeutice și secundare mai pronunțate. În cazul administrării concomitente de antimuscarinice cu anti-parkinsoniene și antidepressiv tricyclice poate să apară potențarea efectelor anticolinergice. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu anti-parkinsoniene și antidepressiv tricyclice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea de darifenacin la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra nașterii (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Darifenacin se excretă în laptele șobolanilor. Nu se cunoaște dacă darifenacinul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat natural. Decizia de a evita alăptarea sau de a nu se efectua terapia cu Emselex în timpul alăptării trebuie să se bazeze pe o comparație a beneficiilor și riscurilor.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la darifenacin privind fertilitatea la om. Darifenacin nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani, masculi sau femele, sau niciun efect asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la șobolani și câini (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Femeile cu potențial fertil trebuie informate cu privire la lipsa datelor referitoare la fertilitate, iar Emselex trebuie administrat numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor individuale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ca și în cazul altor antimuscarinice, Emselex poate produce reacții cum sunt amețelă, vedere încețoșată, insomnie și somnolență. Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje. În cazul Emselex, aceste reacții adverse au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Conform profilului farmacologic, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost xerostomie (20,2% și 35% pentru doza de 7,5 mg și, respectiv 15 mg, 18,7% după o ajustare flexibilă a dozei și 8% – 9% pentru placebo) și constipația (14,8% și 21% pentru doza de 7,5 mg și, respectiv 15 mg, 20,9% după o ajustare flexibilă a dozei și 5,4% – 7,9% pentru placebo). Efectele anticolinergice sunt, în general, dependente de doză.

Cu toate acestea, procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul datorită acestor reacții adverse a fost mic (xerostomie: 0% – 0,9% și constipație: 0,6% – 2,2% pentru darifenacin, în funcție de doză; și 0% și 0,3% pentru placebo pentru xerostomie și, respectiv constipație).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse ale Emsalex, comprimate cu eliberare prelungită, 7,5 mg și 15 mg

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Infecții ale căilor urinare
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie, gândire anormală
Cu frecvență necunoscută	Stare de confuzie*
Cu frecvență necunoscută	Stare depresivă/modificată*
Cu frecvență necunoscută	Halucinații*
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee
Mai puțin frecvente	Amețeală, disgeuzie, somnolență
Tulburări oculare	
Frecvente	Xeroftalmie
Mai puțin frecvente	Vedere anormală, inclusiv vedere încețoșată
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Uscăciune nazală
Mai puțin frecvente	Dispnee, tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Constipație, xerostomie
Frecvente	Durere abdominală, greață, dispepsie
Mai puțin frecvente	Flatulență, diaree, stomatită ulcerativă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, xerodermie, prurit, hiperhidroză
Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate generalizate, incluzând edem angioneurotic*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Retenție urinară, tulburări ale căilor urinare, dureri ale vezicii urinare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă, vaginită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Edem periferic, astenie, edem facial, edem
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale concentrațiilor serice ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale concentrațiilor serice ale alanin aminotransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Mai puțin frecvente	Răniri

*observate în experiența ulterioară introducerii pe piață

Descrierea anumitor reacții adverse

În studiile clinice pivot cu doze de Emselex de 7,5 mg și 15 mg, reacțiile adverse au fost raportate conform tabelului de mai sus. Majoritatea reacțiilor adverse au avut o intensitate ușoară sau moderată și nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului la majoritatea pacienților.

Tratamentul cu Emselex poate masca simptome asociate bolilor vezicii biliare. Cu toate acestea, nu a existat asociere între apariția evenimentelor adverse la nivelul sistemului biliar la pacienții tratați cu darifenacin și creșterea vârstei.

Incidența reacțiilor adverse asociate dozelor de Emselex de 7,5 mg și 15 mg a scăzut în timpul perioadei de tratament de până la 6 luni. De asemenea, o tendință similară a fost observată la procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice Emselex a fost administrat în doze de până la 75 mg (de cinci ori doza terapeutică maximă). Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost xerostomia, constipația, cefaleea, dispepsia și uscăciunea mucoasei nazale. Cu toate acestea, supradozajul cu darifenacin poate conduce, potențial, la efecte anticolinergice severe și trebuie tratat corespunzător. Tratamentul trebuie să vizeze reversia simptomelor anticolinergice, sub supraveghere medicală atentă. Utilizarea unor medicamente precum fizostigmina pot susține reversia acestor simptome.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru micțiuni frecvente și incontinență urinară, codul ATC: G04BD10.

Mecanism de acțiune

In vitro, darifenacinul este un antagonist selectiv al receptorului muscarinic M3 (M₃ SRA). Receptorul M3 este subtipul principal care controlează contracția musculaturii vezicii urinare. Nu se cunoaște dacă această selectivitate pentru receptorul M3 se traduce în vreun avantaj clinic, în cazul tratării simptomelor sindromului de vezică urinară hiperactivă.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile cistometrice realizate cu darifenacin la pacienții care prezentau contracții involuntare ale vezicii urinare au indicat o capacitate a vezicii urinare crescută, un prag de volum crescut pentru contracțiile instabile și o frecvență diminuată a contracțiilor instabile ale detrusorului.

Tratamentul cu Emselex, administrat în doze de 7,5 mg și 15 mg pe zi a fost investigat în cadrul a patru studii clinice dublu-orb, de fază III, randomizate, controlate, realizate la pacienți de sex masculin și feminin cu simptome de vezică urinară hiperactivă. După cum se poate observa în Tabelul 2 de mai jos, o analiză comună a 3 dintre studiile în care Emselex a fost administrat atât în doză de 7,5 mg cât și de 15 mg a furnizat o îmbunătățire semnificativă statistic, a obiectivului final principal, reducerea episoadelor de incontinență, comparativ cu placebo.

Tabelul 2: Analiza comună a datelor provenind din trei studii clinice de fază III care evaluează dozele fixe de 7,5 mg și 15 mg Emselex

Doza	N	Episoade de incontinență pe săptămână				ÎÎ 95%	Valoarea p ²
		Intrarea în studiu (mediană)	Săptămâna 12 (mediană)	Modificare față de intrarea în studiu (mediană)	Diferențe față de placebo ¹ (mediană)		
Emselex 7,5 mg o dată pe zi	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%)	--	--	--
Emselex 15 mg o dată pe zi	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%)	--	--	--

¹ Estimarea Hodges Lehmann: valoarea mediană a diferenței față de placebo privind modificarea valorilor de la intrarea în studiu

² Testul Wilcoxon stratificat privind diferența față de placebo.

Dozele de Emselex de 7,5 mg și 15 mg au redus în mod semnificativ atât severitatea cât și numărul de episoade de micțiuni imperioase și numărul de micțiuni, crescând în același timp, în mod semnificativ, volumul mediu de urină eliminat la o micțiune față de data intrării în studiu.

Dozele de Emselex 7,5 mg și 15 mg au fost asociate cu îmbunătățiri semnificative statistic față de placebo, în ceea ce privește unele aspecte ale calității vieții, care au fost evaluate prin utilizarea Chestionarului Kings Health incluzând impactul incontinenței, limitările acțiunilor, limitările sociale și măsurile privind severitatea.

În cazul ambelor doze de 7,5 mg și 15 mg, reducerea mediană exprimată procentual față de intrarea în studiu în ceea ce privește numărul de episoade de incontinență pe săptămână a fost similar la pacienții de sex masculin și feminin. Diferențele observate față de placebo, în cazul pacienților de sex masculin, în ceea ce privește procentajul și reducerile absolute ale episoadelor de incontinență au fost mai mici față de pacienții de sex feminin.

Efectul tratamentului cu 15 mg și 75 mg darifenacin asupra intervalului QT/QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu realizat pe un grup de 179 adulți sănătoși (44% de sex masculin: 56% de sex feminin), cu vârste cuprinse între 18 și 65 ani, timp de 6 zile (până la atingerea concentrației de echilibru). Dozele terapeutice și supra-terapeutice de darifenacin nu au avut ca rezultat prelungirea intervalului QT/QTc față de începerea studiului, comparativ cu placebo, în cazul expunerii maxime la darifenacin.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Darifenacinul este metabolizat de CYP3A4 și CYP2D6. Datorită diferențelor genetice, la aproximativ 7% din persoanele de rasă caucaziană, enzima CYP2D6 lipsește și despre aceste persoane se spune că sunt metabolizatori lenți. Câteva procente din cadrul populației au niveluri crescute ale enzimei CYP2D6 (metabolizatori ultrarapizi). Informațiile de mai jos se aplică subiecților cu o activitate normală a CYP2D6 (metabolizatori rapizi), dacă nu se specifică altfel.

Absorbție

Datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic, darifenacinul prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 15% și 19% după dozele de 7,5 mg și 15 mg pe zi, la starea de echilibru. Concentrații plasmatice maxime s-au atins la aproximativ 7 ore după administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, iar concentrațiile la starea de echilibru au fost realizate la 6 zile după administrare. La starea de echilibru, fluctuațiile între maximul și minimul concentrațiilor de darifenacin sunt mici (PTF:

0,87 pentru 7,5 mg și 0,76 pentru 15 mg), menținându-se astfel nivelele terapeutice plasmatice pe perioada administrării. Alimentația nu are nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului în timpul administrării de doze repetate de comprimate cu eliberare prelungită.

Distribuție

Darifenacinul este o bază lipofilică și se leagă de proteinele plasmatice în procent de 98% (în principal de alfa-1-acid-glicoproteină). Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este estimat a fi de 163 litri.

Metabolism

După administrarea pe cale orală darifenacinul este intens metabolizat de către ficat.

Darifenacinul este supus unei metabolizări semnificative la nivelul citocromilor hepatici CYP3A4 și CYP2D6 și din peretele intestinal CYP3A4. Cele trei căi metabolice principale sunt următoarele: monohidroxilare a inelului dihidrobenzofuranic; deschiderea inelului dihidrobenzofuranic și N-dezalchilarea azotului piroolidinic.

Prođușii inițiali ai căilor metabolice de hidroxilare și N-dezalchilare sunt metaboliți principali circulanți, dar nici unul nu contribuie în mod semnificativ la efectul clinic de ansamblu al darifenacinului.

Farmacocinetica darifenacinului la starea de echilibru este dependentă de doză, datorită saturării enzimei CYP2D6.

Dublarea dozei de darifenacin de la 7,5 mg la 15 mg are ca rezultat o creștere cu 150% a expunerii la starea de echilibru. Această dependență de doză este probabil determinată de saturația căii de metabolizare catalizată de CYP2D6, probabil asociată cu o saturare a metabolizării mediate de către CYP3A4 din peretele intestinal.

Excreția

După administrarea orală a unei doze de darifenacin marcat cu ^{14}C , soluție, la voluntari sănătoși, aproximativ 60% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 40% în materiile fecale. Numai un mic procent din doza excretată a fost darifenacin nemetabolizat (3%). Clearance-ul estimat pentru darifenacin este de 40 litri/oră. Timpul de înjumătățire prin eliminare al darifenacinului la administrarea de doze repetate este de aproximativ 13-19 ore.

Grupe speciale de pacienți

Sex

O analiză populațională farmacocinetică a datelor pacienților a indicat faptul că expunerea la darifenacin a fost cu 23% mai mică în cazul pacienților de sex masculin, în comparație cu pacienții de sex feminin (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici

O analiză populațională farmacocinetică a datelor pacienților a indicat o tendință de scădere a clearance-ului cu vârsta (19% per decadă, pe baza analizei populaționale farmacocinetice de fază III, la pacienți cu vârste între 60 și 89 ani), vezi pct. 4.2.

Pacienți pediatrici

Farmacocinetica darifenacinului nu a fost stabilită la populația pediatrică.

Metabolizatori lenți CYP2D6

Metabolizarea darifenacinului de către metabolizatorii lenți CYP2D6 este în principal realizată de către CYP3A4. În cadrul unui studiu farmacocinetic, expunerea la starea de echilibru a metabolizatorilor lenți a fost cu 164% și 99% mai mare în timpul tratamentului cu 7,5 mg, și respectiv 15 mg, o dată pe zi. Cu toate acestea, o analiză populațională farmacocinetică a datelor de fază III, a indicat faptul că în medie expunerea la starea de echilibru este cu 66% mai mare în cazul

metabolizatorilor lenți decât în cazul metabolizatorilor rapizi. S-a constatat o suprapunere considerabilă a intervalelor de expunere observate la aceste două grupuri populaționale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un mic studiu efectuat la subiecți (n=24) care prezentau grade diferite de insuficiență renală (clearance-ul creatininei între 10 ml/min și 136 ml/min) cărora li s-au administrat 15 mg de darifenacin o dată pe zi până la atingerea stării de echilibru a demonstrat faptul că nu există nici o legătură între funcția renală și clearance-ul darifenacinului (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica darifenacinului a fost investigată la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) cărora li s-au administrat 15 mg darifenacin o dată pe zi, până la atingerea stării de echilibru. Insuficiența hepatică ușoară nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului. Cu toate acestea, legarea de proteinele plasmatică a darifenacinului a fost modificată de către insuficiența hepatică moderată. Expunerea la darifenacin nelegat a fost estimată a fi de 4,7 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată decât în cazul subiecților cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Nu au existat efecte asupra fertilității la șobolani masculi și femele, tratați cu doze orale de până la 50 mg/kg și zi (de 78 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea dozei umane maxime recomandate [DUMR]). Nu au existat efecte asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la câini tratați timp de 1 an cu doze orale de până la 6 mg/kg și zi (de 82 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR). Darifenacin nu a avut efecte teratogene la șobolani și iepuri la administrarea de doze de până la 50, respectiv 30 mg/kg și zi. La doza de 50 mg/kg și zi la șobolani (de 59 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat osificarea întârziată a vertebrelor sacrale și caudale. La doza de 30 mg/kg și zi la iepuri (de 28 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat toxicitate maternă și fetotoxicitate (pierdere crescută post-implantare și număr scăzut de fete viabile per naștere). În cadrul studiilor peri- și post-natale la șobolani, au fost observate distocie, număr crescut de decese fetale *in utero* și toxicitatea dezvoltării post-natale (greutatea corporală a puilor și referințe ale dezvoltării) la niveluri de expunere sistemică de până la 11 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu, anhidru
Hipromeloză
Stearat de magneziu

Film

Polietilenglicol
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC transparent /CTFE/aluminiu sau din PVC transparent /PVDC/aluminiu, în cutii de carton, ce conțin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate, ca unitate comercială, sau ambalaje colective care conțin 140 (10x14) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/001-006
EU/1/04/294/013
EU/1/04/294/015-020
EU/1/04/294/027

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 Octombrie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Septembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține darifenacin 15 mg (sub formă de bromhidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimat de culoarea piersicii, rotunde, convexe, inscripționate cu "DF" pe o parte și cu "15" pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al incontinenței prin micțiuni imperioase și/sau al frecvenței urinare crescute și al necesității imperioase care poate apărea la pacienții adulți cu sindromul de vezică urinară hiperactivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială recomandată este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, pacienții trebuie reevaluați. În cazul pacienților care necesită o ameliorare substanțială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcție de reactivitatea individuală.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Doza inițială recomandată pentru pacienții vârstnici este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, pacienții trebuie reevaluați, pentru a se determina eficacitatea și siguranța. În cazul pacienților care prezintă un profil de tolerabilitate acceptabil, dar necesită o ameliorare substanțială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcție de reactivitatea individuală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Emselex nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale. Cu toate acestea, tratamentul la acest grup de pacienți trebuie realizat cu precauție (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A). Cu toate acestea, la acest grup de pacienți, există un risc de expunere crescută (vezi pct. 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B), tratamentul trebuie efectuat numai dacă beneficiul depășește riscul, iar doza administrată trebuie să fie limitată la 7,5 mg pe zi (vezi pct. 5.2). Emselex este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3).

Pacienții cărora li se administrează un tratament concomitent cu substanțe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 sau inhibitori moderați ai CYP3A4

În cazul pacienților cărora li se administrează substanțe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6, cum ar fi paroxetina, terbinafina, chinidina și cimetidina, tratamentul trebuie început cu doza de 7,5 mg. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acționat cu precauție.

În cazul pacienților cărora li se administrează substanțe care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4, cum ar fi fluconazolul, sucul de grepfrut și eritromicina, doza inițială recomandată este de 7,5 mg pe zi. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acționat cu precauție.

Mod de administrare

Emselex trebuie administrat oral. Comprimatele trebuie luate o dată pe zi, cu lichid. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente și trebuie înghițite întregi, nu mestecate, rupte în bucăți sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Emselex este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Retenție urinară.
- Retenție gastrică.
- Glaucom cu unghi închis necontrolat.
- Miastenie gravis.
- Insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).
- Colită ulceroasă severă.
- Megacolon toxic.
- Tratament concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Emselex trebuie administrat cu precauție la pacienții cu neuropatie autonomă, hernie hiatală, obstrucție subvezicală a fluxului urinar semnificativă din punct de vedere clinic, risc de retenție urinară, constipație severă sau tulburări obstructive gastro-intestinale, cum ar fi stenoza pilorică.

Emselex trebuie administrat cu precauție pacienților tratați pentru glaucom cu unghi închis (vezi pct. 4.3).

Înainte de începerea tratamentului cu Emselex trebuie evaluate alte cauze de micțiuni frecvente (insuficiență cardiacă sau boli renale). Dacă există o infecție a căilor urinare, trebuie început un tratament antibacterian adecvat.

Emselex trebuie administrat cu precauție la pacienții cu risc de motilitate gastro-intestinală scăzută, reflux gastro-esofagian și/sau cărora le sunt administrate concomitent medicamente (cum ar fi bifosfonați cu administrare orală) care pot determina sau agrava esofagita.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienții care prezintă o cauză neurogenă a hiperactivității mușchiului detrusor.

Este necesară prudență în prescrierea antimuscarinicelelor la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente.

Ca și în cazul altor medicamente antimuscarinice, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă administrarea Emselex și să solicite asistență medicală dacă prezintă edem la nivelul limbii sau laringelui sau dacă au dificultăți de respirație (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra darifenacinului

Metabolizarea darifenacinului este mediată în primul rând de către enzimele citocromului P450 CYP2D6 și CYP3A4. De aceea, inhibitorii acestor enzime pot crește expunerea la darifenacin.

Inhibitori CYP2D6

La pacienții cărora li se administrează substanțe ce sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 (de exemplu paroxetina, terbinafina, cimetidina și chinidina), doza inițială recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2D6 conduce la o creștere a expunerii (de exemplu de 33% în cazul administrării a 20 mg paroxetină la o doză de 30 mg darifenacin).

Inhibitori CYP3A4

Darifenacinul nu trebuie utilizat împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3), precum inhibitorii de proteinază (de exemplu ritonavir), ketoconazolul și itraconazolul. Inhibitori puternici ai glicoproteinei-P, precum ciclosporina și verapamilul trebuie, de asemenea, evitați. Administrarea concomitentă de darifenacin 7,5 mg cu ketoconazol 400 mg, inhibitor puternic al CYP3A4, a avut ca rezultat creșterea de 5 ori a ASC a darifenacinului la starea de echilibru. În cazul subiecților metabolizatori lenți, expunerea la darifenacin a crescut de aproximativ 10 ori. Datorită rolului mai mare al CYP3A4 în cazul dozelor mai mari de darifenacin, se așteaptă ca magnitudinea efectului să fie încă și mai pronunțată în cazul asocierii ketoconazolului cu 15 mg darifenacin.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4, precum eritromicina, claritromicina, telitromicina, fluconazolul și sucul de grepfrut, doza inițială de darifenacin recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obține un răspuns clinic îmbunătățit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiția ca doza să fie bine tolerată. Valorile ASC_{24} și C_{max} ale darifenacinului pentru doza de 30 mg administrată o dată pe zi subiecților metabolizatori rapizi au fost cu 95% și 128% mai mari atunci când eritromicina (inhibitor moderat al CYP3A4) a fost administrată concomitent cu darifenacinul, decât atunci când darifenacinul a fost administrat singur.

Inductori enzimatici

Este probabil ca substanțele care sunt inductori ai enzimei CYP3A4, precum rifampicina, carbamazepina, barbituricele și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) să scadă concentrațiile plasmatice ale darifenacinului.

Efecte ale darifenacinului asupra altor medicamente

Substraturi CYP2D6

Darifenacinul este un inhibitor moderat al enzimei CYP2D6. Este necesară prudență atunci când darifenacinul este utilizat concomitent cu medicamente care sunt predominant metabolizate de către CYP2D6 și care prezintă un indice terapeutic îngust, precum flecainida, tioridazina sau antidepresivele triciclice, precum imipramina. Efectele darifenacinului asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 sunt în principal relevante din punct de vedere clinic pentru substraturile CYP2D6 a căror doză este crescută treptat individual.

Substraturi CYP3A4

Tratamentul cu darifenacin a avut ca rezultat o creștere modestă a expunerii la midazolam, substrat CYP3A4. Totuși, datele disponibile nu indică faptul că darifenacinul modifică clearance-ul sau biodisponibilitatea midazolamului. Așadar, se poate trage concluzia că administrarea de darifenacin nu modifică farmacocinetica substraturilor CYP3A4, *in vivo*. Interacțiunea cu midazolamul nu prezintă relevanță clinică, așadar nu este necesară modificarea dozei pentru substraturile CYP3A4.

Warfarină

Pentru warfarină, trebuie continuată monitorizarea terapeutică standard a timpului de protrombină. Efectul warfarinei asupra timpului de protrombină nu a fost modificat în cazul administrării concomitente a darifenacinului.

Digoxină

În cazul digoxinei, trebuie efectuată monitorizarea terapeutică a medicamentului la începutul și la sfârșitul tratamentului cu darifenacin, precum și în momentul modificării dozei de darifenacin. Darifenacin în doză de 30 mg o dată pe zi (de două ori mai mult decât doza zilnică recomandată), administrat concomitent cu digoxina la starea de echilibru, a avut ca rezultat o creștere mică a expunerii la digoxină (ASC: 16% și C_{max} : 20%). Creșterea expunerii la digoxină ar putea fi determinată de competiția dintre darifenacin și digoxină pentru glicoproteina-P. Alte interacțiuni legate de transportator nu pot fi excluse.

Antimuscarinice

Ca și în cazul altor antimuscarinice, utilizarea concomitentă a medicamentelor cu proprietăți antimuscarinice, precum oxibutinina, tolterodina și flavoxatul poate avea ca rezultat efecte terapeutice și secundare mai pronunțate. În cazul administrării concomitente de antimuscarinice cu anti-parkinsoniene și antidepresive triciclice poate să apară potențarea efectelor anticolinergice. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu anti-parkinsoniene și antidepresive triciclice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea de darifenacin la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra nașterii (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Darifenacin se excretă în laptele șobolanilor. Nu se cunoaște dacă darifenacinul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat natural. Decizia de a evita alăptarea sau de a nu se efectua terapia cu Emselex în timpul alăptării trebuie să se bazeze pe o comparație a beneficiilor și riscurilor.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la darifenacin privind fertilitatea la om. Darifenacin nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani, masculi sau femele, sau niciun efect asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la șobolani și câini (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Femeile cu potențial fertil trebuie informate cu privire la lipsa datelor referitoare la fertilitate, iar Emselex trebuie administrat numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor individuale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ca și în cazul altor antimuscarinice, Emselex poate produce reacții cum sunt amețeală, vedere încețoșată, insomnie și somnolență. Pacienții care prezintă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje. În cazul Emselex, aceste reacții adverse au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Conform profilului farmacologic, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost xerostomie (20,2% și 35% pentru doza de 7,5 mg și, respectiv 15 mg, 18,7% după o ajustare flexibilă a dozei și 8% – 9% pentru placebo) și constipația (14,8% și 21% pentru doza de 7,5 mg și, respectiv 15 mg, 20,9% după o ajustare flexibilă a dozei și 5,4% – 7,9% pentru placebo). Efectele anticolinergice sunt, în general, dependente de doză.

Cu toate acestea, procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul datorită acestor reacții adverse a fost mic (xerostomie: 0% – 0,9% și constipație: 0,6% – 2,2% pentru darifenacin, în funcție de doză; și 0% și 0,3% pentru placebo pentru xerostomie și, respectiv constipație).

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse ale Emsalex, comprimate cu eliberare prelungită, 7,5 mg și 15 mg

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Infecții ale căilor urinare
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Insomnie, gândire anormală
Cu frecvență necunoscută	Stare de confuzie*
Cu frecvență necunoscută	Stare depresivă/modificată*
Cu frecvență necunoscută	Halucinații*
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee
Mai puțin frecvente	Amețeală, disgeuzie, somnolență
Tulburări oculare	
Frecvente	Xeroftalmie
Mai puțin frecvente	Vedere anormală, inclusiv vedere încețoșată
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Uscăciune nazală
Mai puțin frecvente	Dispnee, tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Constipație, xerostomie
Frecvente	Durere abdominală, greață, dispepsie
Mai puțin frecvente	Flatulență, diaree, stomatită ulcerativă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, xerodermie, prurit, hiperhidroză
Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate generalizate, incluzând edem angioneurotic*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare*
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Retenție urinară, tulburări ale căilor urinare, dureri ale vezicii urinare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă, vaginită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Edem periferic, astenie, edem facial, edem
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale concentrațiilor serice ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale concentrațiilor serice ale alanin aminotransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Mai puțin frecvente	Răniri

*observate în experiența ulterioară introducerii pe piață

Descrierea anumitor reacții adverse

În studiile clinice pivot cu doze de Emselex de 7,5 mg și 15 mg, reacțiile adverse au fost raportate conform tabelului de mai sus. Majoritatea reacțiilor adverse au avut o intensitate ușoară sau moderată și nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului la majoritatea pacienților.

Tratamentul cu Emselex poate masca simptome asociate bolilor vezicii biliare. Cu toate acestea, nu a existat asociere între apariția evenimentelor adverse la nivelul sistemului biliar la pacienții tratați cu darifenacin și creșterea vârstei.

Incidența reacțiilor adverse asociate dozelor de Emselex de 7,5 mg și 15 mg a scăzut în timpul perioadei de tratament de până la 6 luni. De asemenea, o tendință similară a fost observată la procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice Emselex a fost administrat în doze de până la 75 mg (de cinci ori doza terapeutică maximă). Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost xerostomia, constipația, cefaleea, dispepsia și uscăciunea mucoasei nazale. Cu toate acestea, supradozajul cu darifenacin poate conduce, potențial, la efecte anticolinergice severe și trebuie tratat corespunzător. Tratamentul trebuie să vizeze reversia simptomelor anticolinergice, sub supraveghere medicală atentă. Utilizarea unor medicamente precum fizostigmina pot susține reversia acestor simptome.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru micțiuni frecvente și incontinență urinară, codul ATC: G04BD10.

Mecanism de acțiune

In vitro, darifenacinul este un antagonist selectiv al receptorului muscarinic M3 (M₃ SRA). Receptorul M3 este subtipul principal care controlează contracția musculaturii vezicii urinare. Nu se cunoaște dacă această selectivitate pentru receptorul M3 se traduce în vreun avantaj clinic, în cazul tratării simptomelor sindromului de vezică urinară hiperactivă.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile cistometrice realizate cu darifenacin la pacienții care prezentau contracții involuntare ale vezicii urinare au indicat o capacitate a vezicii urinare crescută, un prag de volum crescut pentru contracțiile instabile și o frecvență diminuată a contracțiilor instabile ale detrusorului.

Tratamentul cu Emselex, administrat în doze de 7,5 mg și 15 mg pe zi a fost investigat în cadrul a patru studii clinice dublu-orb, de fază III, randomizate, controlate, realizate la pacienți de sex masculin și feminin cu simptome de vezică urinară hiperactivă. După cum se poate observa în Tabelul 2 de mai jos, o analiză comună a 3 dintre studiile în care Emselex a fost administrat atât în doză de 7,5 mg cât și de 15 mg a furnizat o îmbunătățire semnificativă statistic, a obiectivului final principal, reducerea episoadelor de incontinență, comparativ cu placebo.

Tabelul 2: Analiza comună a datelor provenind din trei studii clinice de fază III care evaluează dozele fixe de 7,5 mg și 15 mg Emselex

Doza	N	Episoade de incontinență pe săptămână				ÎÎ 95%	Valoarea p ²
		Intrarea în studiu (mediană)	Săptămâna 12 (mediană)	Modificare față de intrarea în studiu (mediană)	Diferențe față de placebo ¹ (mediană)		
Emselex 7,5 mg o dată pe zi	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%)	--	--	--
Emselex 15 mg o dată pe zi	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%)	--	--	--

¹ Estimarea Hodges Lehmann: valoarea mediană a diferenței față de placebo privind modificarea valorilor de la intrarea în studiu

² Testul Wilcoxon stratificat privind diferența față de placebo.

Dozele de Emselex de 7,5 mg și 15 mg au redus în mod semnificativ atât severitatea cât și numărul de episoade de micțiuni imperioase și numărul de micțiuni, crescând în același timp, în mod semnificativ, volumul mediu de urină eliminat la o micțiune față de data intrării în studiu.

Dozele de Emselex 7,5 mg și 15 mg au fost asociate cu îmbunătățiri semnificative statistic față de placebo, în ceea ce privește unele aspecte ale calității vieții, care au fost evaluate prin utilizarea Chestionarului Kings Health incluzând impactul incontinenței, limitările acțiunilor, limitările sociale și măsurile privind severitatea.

În cazul ambelor doze de 7,5 mg și 15 mg, reducerea mediană exprimată procentual față de intrarea în studiu în ceea ce privește numărul de episoade de incontinență pe săptămână a fost similar la pacienții de sex masculin și feminin. Diferențele observate față de placebo, în cazul pacienților de sex masculin, în ceea ce privește procentajul și reducerile absolute ale episoadelor de incontinență au fost mai mici față de pacienții de sex feminin.

Efectul tratamentului cu 15 mg și 75 mg darifenacin asupra intervalului QT/QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu realizat pe un grup de 179 adulți sănătoși (44% de sex masculin: 56% de sex feminin), cu vârste cuprinse între 18 și 65 ani, timp de 6 zile (până la atingerea concentrației de echilibru). Dozele terapeutice și supra-terapeutice de darifenacin nu au avut ca rezultat prelungirea intervalului QT/QTc față de începerea studiului, comparativ cu placebo, în cazul expunerii maxime la darifenacin.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Darifenacinul este metabolizat de CYP3A4 și CYP2D6. Datorită diferențelor genetice, la aproximativ 7% din persoanele de rasă caucaziană, enzima CYP2D6 lipsește și despre aceste persoane se spune că sunt metabolizatori lenți. Câteva procente din cadrul populației au niveluri crescute ale enzimei CYP2D6 (metabolizatori ultrarapizi). Informațiile de mai jos se aplică subiecților cu o activitate normală a CYP2D6 (metabolizatori rapizi), dacă nu se specifică altfel.

Absorbție

Datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic, darifenacinul prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 15% și 19% după dozele de 7,5 mg și 15 mg pe zi, la starea de echilibru. Concentrații plasmatice maxime s-au atins la aproximativ 7 ore după administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, iar concentrațiile la starea de echilibru au fost realizate la 6 zile după administrare. La starea de echilibru, fluctuațiile între maximul și minimul concentrațiilor de darifenacin sunt mici (PTF:

0,87 pentru 7,5 mg și 0,76 pentru 15 mg), menținându-se astfel nivelele terapeutice plasmatice pe perioada administrării. Alimentația nu are nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului în timpul administrării de doze repetate de comprimate cu eliberare prelungită.

Distribuție

Darifenacinul este o bază lipofilică și se leagă de proteinele plasmatice în procent de 98% (în principal de alfa-1-acid-glicoproteină). Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este estimat a fi de 163 litri.

Metabolism

După administrarea pe cale orală darifenacinul este intens metabolizat de către ficat.

Darifenacinul este supus unei metabolizări semnificative la nivelul citocromilor hepatici CYP3A4 și CYP2D6 și din peretele intestinal CYP3A4. Cele trei căi metabolice principale sunt următoarele: monohidroxilare a inelului dihidrobenzofuranic; deschiderea inelului dihidrobenzofuranic și N-dezalchilarea azotului piroolidinic.

Prođușii inițiali ai căilor metabolice de hidroxilare și N-dezalchilare sunt metaboliți principali circulanți, dar nici unul nu contribuie în mod semnificativ la efectul clinic de ansamblu al darifenacinului.

Farmacocinetica darifenacinului la starea de echilibru este dependentă de doză, datorită saturării enzimei CYP2D6.

Dublarea dozei de darifenacin de la 7,5 mg la 15 mg are ca rezultat o creștere cu 150% a expunerii la starea de echilibru. Această dependență de doză este probabil determinată de saturația căii de metabolizare catalizată de CYP2D6, probabil asociată cu o saturare a metabolizării mediate de către CYP3A4 din peretele intestinal.

Excreția

După administrarea orală a unei doze de darifenacin marcat cu ^{14}C , soluție, la voluntari sănătoși, aproximativ 60% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 40% în materiile fecale. Numai un mic procent din doza excretată a fost darifenacin nemetabolizat (3%). Clearance-ul estimat pentru darifenacin este de 40 litri/oră. Timpul de înjumătățire prin eliminare al darifenacinului la administrarea de doze repetate este de aproximativ 13-19 ore.

Grupe speciale de pacienți

Sex

O analiză populațională farmacocinetică a datelor pacienților a indicat faptul că expunerea la darifenacin a fost cu 23% mai mică în cazul pacienților de sex masculin, în comparație cu pacienții de sex feminin (vezi pct. 5.1).

Pacienți vârstnici

O analiză populațională farmacocinetică a datelor pacienților a indicat o tendință de scădere a clearance-ului cu vârsta (19% per decadă, pe baza analizei populaționale farmacocinetice de fază III, la pacienți cu vârste între 60 și 89 ani), vezi pct. 4.2.

Pacienți pediatrici

Farmacocinetica darifenacinului nu a fost stabilită la populația pediatrică.

Metabolizatori lenți CYP2D6

Metabolizarea darifenacinului de către metabolizatorii lenți CYP2D6 este în principal realizată de către CYP3A4. În cadrul unui studiu farmacocinetic, expunerea la starea de echilibru a metabolizatorilor lenți a fost cu 164% și 99% mai mare în timpul tratamentului cu 7,5 mg, și respectiv 15 mg, o dată pe zi. Cu toate acestea, o analiză populațională farmacocinetică a datelor de fază III, a indicat faptul că în medie expunerea la starea de echilibru este cu 66% mai mare în cazul

metabolizatorilor lenți decât în cazul metabolizatorilor rapizi. S-a constatat o suprapunere considerabilă a intervalelor de expunere observate la aceste două grupuri populaționale (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un mic studiu efectuat la subiecți (n=24) care prezentau grade diferite de insuficiență renală (clearance-ul creatininei între 10 ml/min și 136 ml/min) cărora li s-au administrat 15 mg de darifenacin o dată pe zi până la atingerea stării de echilibru a demonstrat faptul că nu există nici o legătură între funcția renală și clearance-ul darifenacinului (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica darifenacinului a fost investigată la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) cărora li s-au administrat 15 mg darifenacin o dată pe zi, până la atingerea stării de echilibru. Insuficiența hepatică ușoară nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului. Cu toate acestea, legarea de proteinele plasmatică a darifenacinului a fost modificată de către insuficiența hepatică moderată. Expunerea la darifenacin nelegat a fost estimată a fi de 4,7 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată decât în cazul subiecților cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Nu au existat efecte asupra fertilității la șobolani masculi și femele, tratați cu doze orale de până la 50 mg/kg și zi (de 78 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea dozei umane maxime recomandate [DUMR]). Nu au existat efecte asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la câini tratați timp de 1 an cu doze orale de până la 6 mg/kg și zi (de 82 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR). Darifenacin nu a avut efecte teratogene la șobolani și iepuri la administrarea de doze de până la 50, respectiv 30 mg/kg și zi. La doza de 50 mg/kg și zi la șobolani (de 59 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat osificarea întârziată a vertebrelor sacrale și caudale. La doza de 30 mg/kg și zi la iepuri (de 28 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat toxicitate maternă și fetotoxicitate (pierdere crescută post-implantare și număr scăzut de fete viabile per naștere). În cadrul studiilor peri- și post-natale la șobolani, au fost observate distocie, număr crescut de decese fetale *in utero* și toxicitatea dezvoltării post-natale (greutatea corporală a puilor și referințe ale dezvoltării) la niveluri de expunere sistemică de până la 11 ori valoarea ASC_{0-24h} a concentrației libere plasmatice la administrarea DUMR.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu, anhidru
Hipromeloză
Stearat de magneziu

Film

Polietilenglicol
Hipromeloză
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC transparent /CTFE/aluminiu sau din PVC transparent /PVDC/aluminiu, în cutii de carton, ce conțin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate, ca unitate comercială, sau ambalaje colective care conțin 140 (10x14) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/007-012
EU/1/04/294/014
EU/1/04/294/021-026
EU/1/04/294/028

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 Octombrie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 Septembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

DREHM Pharma GmbH
Grünbergstrasse 15/3/3
1120 Wien
Austria

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 7,5 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate
14 comprimate
28 comprimate
49 comprimate
56 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/001	7 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/002	14 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/003	28 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/004	49 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/005	56 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/006	98 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/015	7 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/016	14 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/017	28 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/018	49 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/019	56 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/020	98 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emselex 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 7,5 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

140 comprimate
Ambalaj colectiv conținând 10 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/013 (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/027 (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Emselex 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 7,5 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate
Parte a unui ambalaj colectiv, a nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/013 (blistere de PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/027 (blistere de PVC/PVDC/aluminiu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Emselex 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharma& [logo]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 15 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate
14 comprimate
28 comprimate
49 comprimate
56 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/007	7 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/008	14 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/009	28 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/010	49 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/011	56 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/012	98 comprimate (blister din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/021	7 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/022	14 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/023	28 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/024	49 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/025	56 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)
EU/1/04/294/026	98 comprimate (blister din PVC/PVDC/aluminiu)

14. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emselex 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 15 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

140 comprimate
Ambalaj colectiv conținând 10 cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/014 (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/028 (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Emselex 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 15 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate
Parte a unui ambalaj colectiv, a nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/294/014 (blistere de PVC/CTFE/aluminiu)
EU/1/04/294/028 (blistere de PVC/PVDC/aluminiu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Emselex 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
darifenacin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharma& [logo]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru utilizator

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită Darifenacin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Emselex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Emselex
3. Cum să utilizați Emselex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Emselex
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Emselex și pentru ce se utilizează

Cum acționează Emselex

Emselex reduce activitatea unei vezici urinare hiperactive. Aceasta vă permite să așteptați mai mult înainte de a vă duce la toaletă și crește cantitatea de urină pe care vezica dumneavoastră urinară o poate reține.

Pentru ce poate fi utilizat Emselex

Emselex aparține unei clase de medicamente care relaxează musculatura vezicii urinare. Acesta este utilizat la adulți în tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive – precum nevoia imperioasă de a merge la toaletă, nevoia de a merge la toaletă în mod frecvent și/sau cazul în care nu reușiți să ajungeți la toaletă la timp (incontinentă imperioasă).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Emselex

Nu utilizați Emselex

- dacă sunteți alergic la darifenacin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă suferiți de retenție urinară (incapacitate de a goli vezica urinară).
- dacă suferiți de retenție gastrică (aveți probleme cu golirea conținutului stomacului).
- dacă suferiți de glaucom cu unghi închis necontrolat (presiune mare în interiorul ochilor, care nu este tratată în mod adecvat).
- dacă aveți de miastenia gravis (o boală marcată de oboseală neobișnuită și slăbiciunea mușchilor afectați).
- dacă suferiți de colită ulceroasă severă sau megacolon toxic (dilatarea acută a colonului cauzată de complicațiile unei infecții sau inflamații).
- dacă suferiți de probleme hepatice severe.
- dacă luați anumite medicamente care reduc puternic activitatea unor enzime ale ficatului, precum ciclosporina (medicament folosit la transplantare pentru a evita respingerea organului sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrită reumatoidă sau dermatită atopică), verapamilul (medicament folosit pentru reducerea tensiunii arteriale, corectarea ritmului cardiac sau tratarea

anginei pectorale), medicamentele antifungice (de exemplu ketoconazolul și itraconazolul) și anumite medicamente antivirale (de exemplu ritonavir) (vezi paragraful “Emselex împreună cu alte medicamente”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Emselex, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă suferiți de neuropatie autonomă (deteriorarea nervilor care fac legătura între creier și organele interne, mușchi, piele și vasele sanguine, pentru reglarea funcțiilor vitale, inclusiv ritmul cardiac, tensiunea arterială și scaune) – medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă ați fi suferit de această afecțiune.
- dacă aveți o afecțiune în care unul sau mai multe organe din abdomenul dumneavoastră pătrund în cavitatea pieptului printr-o gaură din diafragm, cauzând arsuri în capul pieptului și eructații.
-
- dacă urinați cu dificultate și jetul de urină este slab.
- dacă suferiți de constipație severă (un număr mai mic de sau egal cu 2 scaune pe săptămână).
- dacă suferiți de o tulburare a motilității digestive.
- dacă suferiți de tulburare gastro-intestinală obstructivă (orice obstrucție a traseului conținutului intestinal sau gastric, cum ar fi îngustarea pilorului, partea inferioară a stomacului) - medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă ați fi suferit de această afecțiune.
- dacă luați medicamente care pot conduce la inflamarea sau înrăutățirea inflamației esofagului, cum ar fi bifosfonați orali (clasă de medicamente care previn pierderea masei osoase și care sunt folosite pentru tratamentul osteoporozei).
- dacă vi se administrează în prezent tratament pentru glaucom cu unghi închis.
- dacă suferiți de probleme hepatice.
- dacă aveți infecție a tractului urinar sau suferiți de alte probleme ale rinichilor.
- dacă aveți o hiperactivitate a mușchiului care controlează golirea vezicii urinare, care poate cauza pierdere accidentală de urină (o afecțiune numită hiperactivitate a mușchiului detrusor) – medicul dumneavoastră vă va spune dacă aveți această afecțiune.
- dacă suferiți de afecțiuni cardiace.

Dacă vi se aplică oricare din aceste cazuri, informați-vă medicul înainte de administrarea Emselex.

În timpul tratamentului cu Emselex, spuneți imediat medicului dumneavoastră și întrerupeți administrarea Emselex dacă prezentați umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului (semne ale angioedemului).

Copii și adolescenți

Emselex nu se recomandă pentru a fi administrat copiilor și adolescenți (<18 ani).

Emselex împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este foarte important dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos pentru că medicul dumneavoastră va trebui să modifice doza de Emselex și/sau a celui alt medicament:

- anumite antibiotice (de exemplu eritromicină, claritromicină, telitromicină și rifampicină),
- medicamente antifungice (de exemplu ketoconazol și itraconazol – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, fluconazol, terbinafină),
- medicamente utilizate pentru a reduce activitatea sistemului imunitar, de exemplu, după un transplant de organ (de exemplu ciclosporină - vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
- medicamente antivirale (de exemplu ritonavir – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
- medicamente antipsihotice (de exemplu tioridazină),
- anumite antidepresive (de exemplu imipramină și paroxetină),
- anumite anticonvulsivante (carbamezapină, barbiturice),
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace (de exemplu verapamil – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, flecainidă, digoxină și chinidină),
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de la nivelul stomacului (de exemplu, cimetidină),

- alte medicamente antimuscarinice (de exemplu tolterodină, oxibutinină și flavoxat).
Vă rugăm, de asemenea, să vă informați medicul dacă luați medicamente care conțin sunătoare.

Emselex împreună cu alimente și băuturi

Alimentele nu au niciun efect asupra Emselex. Sucul de grepfrut poate interacționa cu Emselex. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă beți suc de grepfrut în mod regulat.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Emselex trebuie utilizat cu precauție în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Emselex poate produce reacții cum sunt amețală, vedere încețoșată, tulburări ale somnului sau somnolență. Dacă prezentați oricare din aceste simptome în timpul utilizării Emselex, cereți sfatul medicului dumneavoastră cu privire la modificarea dozei sau un tratament alternativ. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă prezentați aceste simptome. Pentru Emselex, aceste reacții adverse au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente (vezi pct. 4).

3. Cum să utilizați Emselex

Utilizați întotdeauna Emselex exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Dacă aveți impresia că efectul Emselex este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cât Emselex să utilizați

Doza inițială recomandată, inclusiv la pacienți cu vârsta peste 65 de ani, este de 7,5 mg pe zi. În funcție de reacția dumneavoastră la Emselex, medicul dumneavoastră poate crește doza la 15 mg pe zi, la două săptămâni după începerea tratamentului.

Aceste doze sunt adecvate în cazul persoanelor cu probleme hepatice ușoare sau cu probleme renale.

Luați comprimatele de Emselex o dată pe zi, cu lichid, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

Comprimatul poate fi luat înainte, după sau în timpul mesei. Înghițiți comprimatul întreg. Nu îl mestecați, rupeți sau zdrobiți.

Dacă utilizați mai mult Emselex decât trebuie

Dacă ați utilizat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luați, sau dacă altcineva utilizează în mod accidental din comprimatele dumneavoastră, duceți-vă la medicul dumneavoastră sau la spital imediat pentru consult. Când solicitați asistență medicală, asigurați-vă că luați cu dumneavoastră acest prospect și comprimatele rămase pentru a le arăta medicului. Persoanele care au luat o supradoză pot acuza senzație de gură uscată, constipație, dureri de cap, indigestie sau senzație de uscăciune a mucoase nazale. Supradozarea Emselex poate conduce la simptome severe, necesitând tratament de urgență în spital.

Dacă uitați să utilizați Emselex

Dacă uitați să utilizați Emselex la ora obișnuită, luați medicamentul imediat ce vă amintiți, dacă nu este timpul pentru următoarea doză. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Emselex

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va dura tratamentul cu Emselex. Nu încetați tratamentul mai devreme deoarece nu veți observa un efect imediat. Vezica dumneavoastră urinară va avea nevoie

de timp pentru a se adapta. Încheiați ciclul de tratament prescris de medicul dumneavoastră. Dacă până atunci nu ați observat nici un efect, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse determinate de Emselex sunt de obicei ușoare și temporare.

Unele reacții adverse pot fi grave

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții alergice grave incluzând edeme, mai ales la nivelul feței și gâtului (angioedem).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Gură uscată, constipație.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dureri de cap, dureri abdominale, indigestie, stare de rău, ochi uscați, senzație de nas uscat.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Oboseală, rănire accidentală, edem facial, tensiune arterială ridicată, diaree, flatulență, ulceratie la nivelul mucoasei bucale, creștere a valorilor enzimelor hepatice (acest lucru demonstrează funcționarea anormală a ficatului), umflare incluzând umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor, amețală, insomnie, somnolență, gândire anormală, rinoree (rinită), tuse, dificultate în respirație, piele uscată, mâncărime, erupții cutanate, transpirație, tulburări de vedere incluzând vedere încețoșată, tulburări ale gustului, tulburări sau infecții ale căilor urinare, impotență, scurgeri și mâncărime la nivel vaginal, dureri la nivelul vezicii urinare, incapacitatea de a goli vezica urinară.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Confuzie, dispoziție depresivă/dispoziție modificată, halucinații, spasme musculare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Emselex

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.
- A nu se utiliza în cazul în care ambalajul este distrus sau prezintă semne de deschidere anterioară.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Emselex

- Substanța activă este darifenacin. Fiecare comprimat conține 7,5 mg darifenacin (sub formă de bromhidrat).
- Celelalte componente sunt hidrogenofosfat de calciu (anhidru), hipromeloză, stearat de magneziu, polietilenglicol, dioxid de titan (E171) și talc.

Cum arată Emselex și conținutul ambalajului

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt albe, rotunde, convexe, inscripționate cu "DF" pe o parte și cu "7.5" pe cealaltă parte.

Comprimatele sunt disponibile în blistere care conțin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate sau ambalaj colectiv care conține 140 (10x14) comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Fabricantul

DREHM Pharma GmbH
Grünbergstrasse 15/3/3
1120 Wien
Austria

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: informații pentru utilizator

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită Darifenacin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Emselex și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Emselex
3. Cum să utilizați Emselex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Emselex
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Emselex și pentru ce se utilizează

Cum acționează Emselex

Emselex reduce activitatea unei vezici urinare hiperactive. Aceasta vă permite să așteptați mai mult înainte de a vă duce la toaletă și crește cantitatea de urină pe care vezica dumneavoastră urinară o poate reține.

Pentru ce poate fi utilizat Emselex

Emselex aparține unei clase de medicamente care relaxează musculatura vezicii urinare. Acesta este utilizat la adulți în tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive – precum nevoia imperioasă de a merge la toaletă, nevoia de a merge la toaletă în mod frecvent și/sau cazul în care nu reușiți să ajungeți la toaletă la timp (incontinentă imperioasă).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Emselex

Nu utilizați Emselex:

- dacă sunteți alergic la darifenacin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă suferiți de retenție urinară (incapacitate de a goli vezica urinară).
- dacă suferiți de retenție gastrică (aveți probleme cu golirea conținutului stomacului).
- dacă suferiți de glaucom cu unghi închis necontrolat (presiune mare în interiorul ochilor, care nu este tratată în mod adecvat).
- dacă aveți miastenia gravis (o boală marcată de oboseală neobișnuită și slăbiciunea mușchilor afectați).
- dacă suferiți de colită ulceroasă severă sau megacolon toxic (dilatarea acută a colonului cauzată de complicațiile unei infecții sau inflamații).
- dacă suferiți de probleme hepatice severe.
- dacă luați anumite medicamente care reduc puternic activitatea unor enzime ale ficatului, precum ciclosporina (medicament folosit la transplantare pentru a evita respingerea organului sau pentru alte afecțiuni, de exemplu poliartrită reumatoidă sau dermatită atopică), verapamilul (medicament folosit pentru reducerea tensiunii arteriale, corectarea ritmului cardiac sau tratarea

anginei pectorale), medicamentele antifungice (de exemplu ketoconazolul și itraconazolul) și anumite medicamente antivirale (de exemplu ritonavir)) (vezi paragraful “Emselex împreună cu alte medicamente”).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Emselex, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă suferiți de neuropatie autonomă (deteriorarea nervilor care fac legătura între creier și organele interne, mușchi, piele și vasele sanguine, pentru reglarea funcțiilor vitale, inclusiv ritmul cardiac, tensiunea arterială și scaune) – medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă ați fi suferit de această afecțiune.
- dacă aveți o afecțiune în care unul sau mai multe organe din abdomenul dumneavoastră pătrund în cavitatea pieptului printr-o gaură din diafragm, cauzând arsuri în capul pieptului și eructații.
-
- dacă urinați cu dificultate și jetul de urină este slab.
- dacă suferiți de constipație severă (un număr mai mic de sau egal cu 2 scaune pe săptămână).
- dacă suferiți de o tulburare a motilității digestive.
- dacă suferiți de tulburare gastro-intestinală obstructivă (orice obstrucție a traseului conținutului intestinal sau gastric, cum ar fi îngustarea pilorului, partea inferioară a stomacului) - medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă ați fi suferit de această afecțiune.
- dacă luați medicamente care pot conduce la inflamarea sau înrăutățirea inflamării esofagului, cum ar fi bifosfonați orali (clasă de medicamente care previn pierderea masei osoase și care sunt folosite pentru tratamentul osteoporozei).
- dacă vi se administrează în prezent tratament pentru glaucom cu unghi închis.
- dacă suferiți de probleme hepatice.
- dacă aveți infecție a tractului urinar sau suferiți de alte probleme ale rinichilor.
- dacă aveți o hiperactivitate a mușchiului care controlează golirea vezicii urinare, care poate cauza pierdere accidental de urină (o afecțiune numită hiperactivitate a mușchiului detrusor) – medicul dumneavoastră vă va spune dacă aveți această afecțiune.
- dacă suferiți de afecțiuni cardiace.

Dacă vi se aplică oricare din aceste cazuri, informați-vă medicul înainte de administrarea Emselex.

În timpul tratamentului cu Emselex, spuneți imediat medicului dumneavoastră și întrerupeți administrarea Emselex dacă prezentați umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului (semne ale angioedemului).

Copii și adolescenți

Emselex nu se recomandă pentru a fi administrat copiilor și adolescenți (<18 ani).

Emselex împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este foarte important dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos pentru că medicul dumneavoastră va trebui să modifice doza de Emselex și/sau a celui alt medicament:

- anumite antibiotice (de exemplu eritromicină, claritromicină, telitromicină și rifampicină),
- medicamente antifungice (de exemplu ketoconazol și itraconazol – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, fluconazol, terbinafină),
- medicamente utilizate pentru a reduce activitatea sistemului imun, de exemplu, după un transplant de organ (de exemplu ciclosporină - vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
- medicamente antivirale (de exemplu ritonavir – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
- medicamente antipsihotice (de exemplu tioridazină),
- anumite antidepresive (de exemplu imipramină și paroxetină),
- anumite anticonvulsivante (carbamezapină, barbiturice),
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace (de exemplu verapamil – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, flecainidă, digoxină și chinidină),
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de la nivelul stomacului (de exemplu, cimetidină),

- alte medicamente antimuscarinice (de exemplu tolterodină, oxibutinină și flavoxat).
Vă rugăm, de asemenea, să vă informați medicul dacă luați medicamente care conțin sunătoare.

Emselex împreună cu alimente și băuturi

Alimentele nu au niciun efect asupra Emselex. Sucul de grepfrut poate interacționa cu Emselex. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă beți suc de grepfrut în mod regulat.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Emselex trebuie utilizat cu precauție în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Emselex poate produce reacții cum sunt amețală, vedere încețoșată, tulburări ale somnului sau somnolență. Dacă prezentați oricare din aceste simptome în timpul utilizării Emselex, cereți sfatul medicului dumneavoastră cu privire la modificarea dozei sau un tratament alternativ. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă prezentați aceste simptome. Pentru Emselex, aceste reacții adverse au fost raportate ca fiind mai puțin frecvente (vezi pct. 4).

3. Cum să utilizați Emselex

Utilizați întotdeauna Emselex exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Dacă aveți impresia că efectul Emselex este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cât Emselex să utilizați

Doza inițială recomandată, inclusiv la pacienți cu vârsta peste 65 de ani, este de 7,5 mg pe zi. În funcție de reacția dumneavoastră la Emselex, medicul dumneavoastră poate crește doza la 15 mg pe zi, la două săptămâni după începerea tratamentului.

Aceste doze sunt adecvate în cazul persoanelor cu probleme hepatice ușoare sau cu probleme renale.

Luați comprimatele de Emselex o dată pe zi, cu lichid, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

Comprimatul poate fi luat înainte, după sau în timpul mesei. Înghițiți comprimatul întreg. Nu îl mestecați, rupeți sau zdrobiți.

Dacă utilizați mai mult Emselex decât trebuie

Dacă ați utilizat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luați, sau dacă altcineva utilizează în mod accidental din comprimatele dumneavoastră, duceți-vă la medicul dumneavoastră sau la spital imediat pentru consult. Când solicitați asistență medicală, asigurați-vă că luați cu dumneavoastră acest prospect și comprimatele rămase pentru a le arăta medicului. Persoanele care au luat o supradoză pot acuza senzație de gură uscată, constipație, dureri de cap, indigestie sau senzație de uscăciune a mucoase nazale. Supradozarea Emselex poate conduce la simptome severe, necesitând tratament de urgență în spital.

Dacă uitați să utilizați Emselex

Dacă uitați să utilizați Emselex la ora obișnuită, luați medicamentul imediat ce vă amintiți, dacă nu este timpul pentru următoarea doză. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Emselex

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va dura tratamentul cu Emselex. Nu încetați tratamentul mai devreme deoarece nu veți observa un efect imediat. Vezica dumneavoastră urinară va avea nevoie

de timp pentru a se adapta. Încheiați ciclul de tratament prescris de medicul dumneavoastră. Dacă până atunci nu ați observat nici un efect, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse determinate de Emselex sunt de obicei ușoare și temporare.

Unele reacții adverse pot fi grave

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții alergice grave incluzând edeme, mai ales la nivelul feței și gâtului (angioedem).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Gură uscată, constipație.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dureri de cap, dureri abdominale, indigestie, stare de rău, ochi uscați, senzație de nas uscat.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Oboseală, rănire accidentală, edem facial, tensiune arterială ridicată, diaree, flatulență, ulceratie la nivelul mucoasei bucale, creștere a valorilor enzimelor hepatice (acest lucru demonstrează funcționarea anormală a ficatului), umflare incluzând umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor, amețală, insomnie, somnolență, gândire anormală, rinoree (rinită), tuse, dificultate în respirație, piele uscată, mâncărime, erupții cutanate, transpirație, tulburări de vedere incluzând vedere încețoșată, tulburări ale gustului, tulburări sau infecții ale căilor urinare, impotență, scurgeri și mâncărime la nivel vaginal, dureri la nivelul vezicii urinare, incapacitatea de a goli vezica urinară.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Confuzie, dispoziție depresivă/dispoziție modificată, halucinații, spasme musculare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează emselex

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se ține blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.
- A nu se utiliza în cazul în care ambalajul este distrus sau prezintă semne de deschidere anterioară.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Emselex

- Substanța activă este darifenacin. Fiecare comprimat conține 15 mg darifenacin (sub formă de bromhidrat).
- Celelalte componente sunt hidrogenofosfat de calciu (anhidru), hipromeloză, stearat de magneziu, polietilenglicol, talc, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Emselex și conținutul ambalajului

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt de culoarea piersicii, rotunde, convexe, inscripționate cu "DF" pe o parte și cu "15" pe cealaltă parte.

Comprimatele sunt disponibile în blistere care conțin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate sau ambalaj colectiv care conține 140 (10x14 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austria

Fabricantul

DREHM Pharma GmbH
Grünbergstrasse 15/3/3
1120 Wien
Austria

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Germany

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru darifenacin, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile), provenite din literatura de specialitate și raportări spontane, incluzând, în 8 cazuri, o relație temporală strânsă, o remisie a reacției adverse la oprirea administrării medicamentului (*positive de-challenge*) și/sau o reapariție a reacției adverse la reluarea administrării medicamentului (*positive re-challenge*) și ținând cont de un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între darifenacin și starea de confuzie constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă.

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile), provenite din literatura de specialitate și raportări spontane, incluzând 2 cazuri cu o remisie a reacției adverse la oprirea administrării medicamentului (*positive de-challenge*), o reapariție a reacției adverse la reluarea administrării medicamentului (*positive re-challenge*) și un timp până la debut (TTO) compatibil, 5 cazuri cu timp până la debut (TTO) compatibil și o remisie a reacției adverse la oprirea administrării medicamentului (*positive de-challenge*) și alte 13 cazuri cu o asociere temporală strânsă, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între darifenacin și spasmele musculare constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă.

PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin darifenacin trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru darifenacin, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin darifenacin este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.