BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 7,5 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Vit, rund, konvex tablett, med ”DF” präglat på den ena sidan och ”7.5” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad frekvens miktioner och trängningar som kan uppkomma hos vuxna patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna
Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg dagligen. Patienterna skall följas upp 2 veckor efter behandlingsstart. För de patienter som fordrar större symtomlindring kan dosen ökas till 15 mg dagligen, baserat på det individuella svaret.

Äldre patienter (≥ 65 år)
Den rekommenderade initialdosen för äldre är 7,5 mg dagligen. Patienterna skall följas upp vad beträffar effekt och säkerhet 2 veckor efter behandlingsstart. För de patienter som tolererar behandlingen väl men som fordrar större symtomlindring kan dosen ökas till 15 mg dagligen, baserat på det individuella svaret (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Emselex rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Försämrad njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med försämrad njurfunktion. Försiktighet skall dock iakttas vid behandling av denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Försämrad leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.(Child Pugh A). Dock föreligger risk för ökad exponering i denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) bör endast behandlas om nyttan överväger risken och dosen bör begränsas till 7,5 mg dagligen (se avsnitt 5.2). Emselex är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Patienter som får samtidig behandling med substanser som är potenta CYP2D6-hämmare eller måttliga CYP3A4-hämmare

Hos patienter som får substanser som är potenta CYP2D6-hämmare såsom paroxetin, terbinafin, kinidin och cimetidin skall behandlingen startas med 7,5 mg-dosen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Dock skall försiktighet iakttas.

Hos patienter som får substanser som är måttliga CYP3A4-hämmare såsom t ex flukonazol, grapefruktjuice och erytromycin är rekommenderad startdos 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Dock skall försiktighet iakttas.

Administreringssätt
Emselex är avsedd för oral användning. Tabletterna skall intas en gång dagligen med vätska. De kan tas oberoende av måltid och skall sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Emselex är kontraindicerat för patienter med:
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Urinretention.
- Ventrikelretention.
- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel.
- Myasthenia gravis.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C).
- Allvarlig ulcerös kolit.
- Toxisk megakolon.
- Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Emeselex skall ges med försiktighet till patienter med autonom neuropati, hiatusbråck, kliniskt betydelsefullt blåstömningshinder, risk för urinretention, svår förstoppning eller gastrointestinalt hinder, som t ex pylorusstenos.

Emselex skall användas med försiktighet till patienter som behandlas för glaukom med trång kammarvinkel (se avsnitt 4.3).

Andra orsaker till frekvent urinering (hjärtfel eller njursjukdom) skall utredas innan behandling med Emselex. Om urinvägsinfektion föreligger skall lämplig antibakteriell behandling startas.

Emselex skall användas med försiktighet hos patienter som löper risk att få minskad gastrointestinal motilitet, gastroesofagal reflux och/eller som samtidigt tar läkemedel (t. ex. orala bisfosfonater) som kan orsaka eller förvärra esofagit.

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos patienter med neurogent orsakad detrusoröveraktivitet.

Försiktighet skall iakttas när antimuskarina läkemedel förskrivs till patienter med tidigare hjärtsjukdom.

Liksom med andra antimuskarina läkemedel ska patienter uppmanas att avbryta behandling med Emselex och omedelbart uppsöka sjukvården om de upplever ödem i tungan eller larofarynx eller får svårt att andas (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på darifenacin
Metabolismen av darifenacin medieras huvudsakligen via cytokrom P450 enzymerna CYP2D6 och CYP3A4. Hämmare av dessa enzymer kan därför öka darifenacins exponering.

CYP2D6-hämmare
Hos patienter som får substanser som är potenta CYP2D6-hämmare (såsom paroxetin, terbinafin, cimetidin och kinidin) skall rekommenderad startdos vara 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen for att uppnå en förbättrad klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Samtidig behandling med potenta CYP2D6-hämmare resulterar i en ökad exponering (t ex med 33 % med 20 mg paroxetin vid 30 mg dos darifenacin).

CYP3A4-hämmare
Darifenacin skall inte användas tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.3) såsom proteashämmare (t.ex. ritonavir), ketokonazol och intrakonazol. Potenta P-glykoproteinhämmare såsom ciklosporin och verapamil skall också undvikas. Samtidig administrering med 7,5 mg darifenacin och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol 400 mg resulterade i en 5-faldig ökning av darifenacins AUC vid steady-state. Hos patienter som är långsamma metaboliserare ökade darifenacinexponeringen ungefär 10-faldigt. På grund av ökat bidragande av CYP3A4 efter högre darifenacindoser, förväntas betydelsen av enzymet vara ännu mer uttalad vid kombinering av ketokonazol och darifenacin 15 mg.

Vid samtidig administrering med måttliga CYP3A4-hämmare såsom erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol och grapefruktjuice, skall rekommenderad startdos darifenacin vara 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå ett förbättrat kliniskt respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Darifenacins AUC_{24} och C_{max} vid dosering 30 mg en gång dagligen till patienter som är snabba metaboliserare var 95 % och 128 % högre när erytromycin (måttlig CYP3A4-hämmare) gavs samtidigt med darifenacin än då endast darifenacin gavs.

Enzyminducerare
Substanser som inducerar CYP3A4 såsom rifampicin, karbamazepin, barbiturater och Johannesört (*Hypericum perforatum*) minskar sannolikt darifenacins plasmakoncentrationer.

<u>Effekt av darifenacin på andra läkemedel</u>
CYP2D6-substrat
Darifenacin är en måttlig hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet skall iakttas då darifenacin används tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 och som har ett snävt terapeutiskt fönster, som t ex flekainid, tioridazin eller tricykliska antidepressiva som imipramin. Darifenacins effekt på metabolismen av CYP2D6-substrat är kliniskt relevant framförallt för CYP2D6-substrat som dostitreras individuellt.

CYP3A4-substrat
Darifenacinbehandling resulterade i en måttlig ökning av exponeringen av CYP3A4-substratet midazolam. Tillgängliga data tyder dock inte på att darifenacin skulle förändra vare sig midazolams clearance eller biotillgänglighet. Man kan därför dra slutsatsen att administrering av darifenacin inte förändrar farmakokinetiken av CYP3A4-substrat *in vivo*. Interaktionen med midazolam saknar klinisk relevans och därför behövs ingen dosjustering av CYP3A4-substrat.

Warfarin
Rutinkontroll av protrombintiden vid behandling med warfarin skall fortsätta. Warfarins effekt på protrombintiden ändrades inte vid samtidig administrering av darifenacin.

Digoxin
Terapikontroll av behandlingen med digoxin skall utföras vid insättande och utsättande av darifenacinbehandling såväl som vid ändring av darifenacindosen. Samtidig administrering av darifenacin 30 mg en gång dagligen (dubbelt så mycket som den rekommenderade dagsdosen) och digoxin vid steady state, gav en liten ökning av digoxinexponeringen (AUC: 16 % och C_{max}: 20 %). Ökningen i digoxinexponeringen skulle kunna bero på konkurrensen mellan darifenacin och digoxin om P-glukoprotein. Andra transportproteinrelaterade interaktioner kan inte uteslutas.

Antimuskarina läkemedel

Som för varje annat medel med antimuskarin effekt kan samtidig administrering av läkemedel som har antimuskarina egenskaper, såsom oxybutynin, tolterodin och flavoxat ge mera uttalade terapeutiska effekter och bieffekter. Den antikolinerga effekten av medel vid parkinson och tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärkas, om medel med antimuskarin effekt ges samtidigt med sådana läkemedel. Det har emellertid inte utförts några studier som omfattar interaktion med medel vid parkinson och tricykliska antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet
Det finns inga fertilitetdata på människa för darifenacin. Darifenacin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor eller någon effekt i de reproduktiva organen hos vare sig råttor eller hundar (för detaljer se avsnitt 5.3). Kvinnor i fertil ålder skall informeras om bristen på fertilitetsdata och Emselex skall endast ges efter att individuella risker och fördelar tagits under övervägande.

Graviditet
Det finns begränsad mängd data från användningen av darifenacin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på toxicitet under förlossning, (för detaljer, se avsnitt 5.3). Emselex rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Darifenacin utsöndras i råttmjölk. Det är okänt om darifenacin utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut om att undvika amning eller att avstå från behandling med Emselex under amning skall grundas på en jämförelse av fördelar och risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier med Emselex har utförts. Som andra läkemedel med antimuskarin effekt kan Emselex ge upphov till effekter som yrsel, dimsyn, sömnlöshet och somnolens. Patienter som erfar sådana biverkningar bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Dessa biverkningar har rapporterats som mindre vanliga för Emselex.

4.8 Biverkningar

I överensstämmelse med den farmakologiska profilen var de mest rapporterade biverkningarna muntorrhet (20,2 % och 35 % för 7,5 mg respektive 15 mg dosen, och 18,7 % efter titrering för flexibel dosering, mot 8 % - 9 % för placebo) samt förstoppning (14,8 % och 21 % för 7,5 mg respektive 15 mg dosen, och 20,9 % efter titrering för flexibel dosering, mot 5,4 % - 7,9 % för placebo). Antikolinerga effekter är i allmänhet dosberoende.

Frekvensen patienter som avbröt behandlingen på grund av dessa biverkningar var dock låg (muntorrhet: 0 % - 0,9 %, samt förstoppning: 0,6 % - 2,2 % för darifenacin, beroende av dosen, mot 0 % respektive 0,3 % för placebo, för muntorrhet samt förstoppning).

Tabell 1: Biverkningar av Emselex 7,5 mg och 15 mg depottabletter

Frekvensuppskattning: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Urinvägsinfektion
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Sömnlöshet, onormala tankar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk

Mindre vanliga	Yrsel, smakrubbning, dåsighet
Ögon	
Vanliga Mindre vanliga	Torra ögon Synrubbningar, inklusive dimsyn
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga Mindre vanliga	Torrhet i näsan Dyspné, hosta, rinit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Förstoppning, muntorrhet Buksmärta, illamående, dyspepsi Flatulens, diarré, ulcerös stomatit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Utslag, torr hud, klåda, hyperhidros Angioödem
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urinretention, urinvägssjukdom, smärta i blåsan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Erektil dysfunktion, vaginit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Perifert ödem, asteni, ansiktsödem, ödem
Undersökningar	
Mindre vanliga	Ökning av aspartataminotransferas, ökning av alaninaminotransferas
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga	Skada

I ovanstående tabell presenteras de biverkningar av Emselex i doserna 7,5 mg och 15 mg, som rapporterades i de basala kliniska studierna. De flesta biverkningarna var av svag eller måttlig intensitet och resulterade inte i behandlingsavbrott hos majoriteten av patienterna.

Behandling med Emselex kan möjligen maskera symtom associerade med sjukdomar i gallblåsan. Det fanns dock inget samband mellan förekomsten av gallrelaterade biverkningar hos darifenacinbehandlade patienter och ökande ålder.

Frekvensen biverkningar av Emselex 7,5 mg och 15 mg avtog under behandlingsperioden upp till 6 månader. En liknande trend ses även för frekvensen behandlingsavbrott.

Erfarenheter efter lansering
Följande händelser har rapporterats som erfarenheter efter lansering globalt i samband med användning av darifenacin: generella överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, sänkt stämningsläge/humörförändringar, hallucinationer. Eftersom dessa spontanrapporterade händelser kommer från erfarenheter efter lansering globalt, kan inte händelsefrekvensen beräknas från tillgängliga data.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Emselex har administrerats i kliniska studier med doser upp till 75 mg (fem gånger maximal terapeutisk dos). De vanligaste biverkningarna som observerades var muntorrhet, förstoppning,

huvudvärk, dyspepsi och torrhet i näsan. Överdosering med darifenacin kan emellertid potentiellt leda till allvarliga antikolinerga effekter och skall behandlas i enlighet därmed. Behandlingen skall syfta till att upphäva de antikolinerga symtomen under noggrann medicinsk övervakning. Medel som fysostigmin kan användas för att upphäva symtomen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiskt spasmolytikum, ATC-kod: G04BD10.

Darifenacin är en selektiv muskarin-M3-receptorantagonist (M_3 SRA) *in vitro*. M3-receptorn är den viktigaste subtypen som kontrollerar urinblåsans muskelkontraktion. Det är inte känt om denna selektivitet för M3-receptorn innebär någon klinisk fördel vid behandling av symptom vid överaktiv blåsa.

Cystometriska studier, som genomförts med darifenacin på patienter med ofrivilliga kontraktioner av blåsan, visade på ökad blåskapacitet, ökad tröskelvolym för instabila kontraktioner och minskad frekvens instabila detrusorkontraktioner.

Behandling med Emselex administrerat i doser på 7,5 mg och 15 mg dagligen har studerats i fyra dubbelblindade, fas III-, randomiserade, kontrollerade kliniska studier hos manliga och kvinnliga patienter med symptom vid överaktiv blåsa. Som kan ses i Tabell 2 nedan visade en poolad analys av 3 av studierna av behandling med både Emselex 7,5 mg och 15 mg på en statistiskt signifikant förbättring beträffande den primära endpointen, reduktion av antalet inkontinensepisoder i förhållande till placebo.

Tabell 2: Poolad analys av data från tre kliniska fas III-studier som utvärderade fasta doser på 7,5 mg och 15 mg Emselex

Dos	N	Inkontinensepisoder per vecka				95 % Konfidensintervall	P värde[2]
		Utgångs-värde (median)	Vecka 12 (median)	Ändring från utgångsvärde (median)	Skillnader från placebo[1] (median)		
Emselex 7,5 mg en gång dagligen	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 en gång dagligen	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] Hodges Lehmann estimat: medianskillnader från placebo beträffande ändring från utgångsvärdet
[2] Stratifierat Wilcoxon test för skillnad från placebo.

Emselex-doserna 7,5 mg och 15 mg minskade signifikant både svårighetsgrad och antal episoder med trängningsinkontinens och antalet miktioner, samtidigt som genomsnittlig miktionsvolym per tömning ökade jämfört med utgångsvärdet.

Statistiskt signifikanta förbättringar gentemot placebo kunde visas för Emselex 7,5 mg och 15 mg beträffande en del livskvalitetsmått utvärderade med Kings Health Questionnaire, som totalinverkan av sjukdomen, inskränkningar i den dagliga verksamheten och de sociala funktionerna samt allvarlighetsgrad för de olika parametrarna.

Den procentuella medianvärdesminskningen av antalet inkontinensepisoder per vecka jämfört med utgångsvärdet var densamma för både män och kvinnor vid båda doserna 7,5 mg och 15 mg. Den

observerade skillnaden i procent och i absolut minskning av inkontinensepisoder var mindre för män än för kvinnor jämfört med placebo.

Effekt av behandling med 15 mg och 75 mg darifenacin på QT/QTc-intervall utvärderades i en studie på 179 friska vuxna (44 % män: 56 % kvinnor) i åldrar från 18 till 65 år under 6 dagar (till steady state). Terapeutiska och supraterapeutiska doser av darifenacin gav ingen ökning i QT/QTc-intervall-förlängningar från utgångsvärdet jämfört med placebo vid maximal darifenacinexponering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Darifenacin metaboliseras av CYP3A4 och CYP2D6. På grund av genetiska skillnader saknar cirka 7 % av kaukasierna CYP2D6-enzymet och sägs vara långsamma metaboliserare. Ett fåtal procent av populationen har förhöjda nivåer av CYP2D6-enzym (ultrasnabba metaboliserare). Nedanstående information gäller patienter med normal CYP2D6 (extensiva metaboliserare) om inte annat nämns.

Absorption
På grund av omfattande första-passagemetabolism har darifenacin en biotillgänglighet på ungefär 15 % och 19 % efter dagliga doser 7,5 mg och 15 mg vid steady state. Maximala plasmanivåer nås cirka 7 timmar efter administrering av depottabletten och steady-state uppnås på den sjätte administrationsdagen. Vid steady-state är fluktuationen i högsta och lägsta darifenacinkoncentration liten (PTF: 0,87 för 7,5 mg och 0,76 för 15 mg) och därmed bibehålls den terapeutiska plasmanivån under doseringsintervallet. Föda påverkar ej farmakokinetiken av darifenacin vid flerdos-administrering av depottabletten.

Distribution
Darifenacin är en lipofil bas och binds till 98 % av plasmaproteiner (huvudsakligen surt alfa-1-glykoprotein). Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) beräknades till 163 liter.

Metabolism
Darifenacin metaboliseras i stor utsträckning av levern efter oral administrering.

Darifenacin genomgår betydande metabolism av cytokrom CYP3A4 och CYP2D6 i levern och CYP3A4 i tarmväggen. De tre huvudsakliga metabolismvägarna är:
monohydroxylering i dihydrobenzofuranringen;
öppning av dihydrobenzofuranringen och
N-dealkylering av pyrrolidin-kvävet.

De initiala produkterna som bildas vid hydroxyleringen och N-dealkyleringen förekommer i cirkulationen i stor mängd, men ingen bidrar i någon betydande grad till den totala kliniska effekten av darifenacin.

Darifenacins farmakokinetik vid steady state är dosberoende orsakad av mättnad av CYP2D6-enzymet.

Fördubbling av darifenacindosen från 7,5 mg till 15 mg resulterar i en 150 %-ig ökning av exponeringen vid steady state. Detta dosberoende orsakas troligen av mättnad av CYP2D6-katalyserad metabolism eventuellt tillsammans med viss mättnad av CYP3A4-medierad metabolism i tarmväggen.

Utsöndring
Cirka 60 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 40 % i feces efter administrering av en oral dos av ^{14}C-darifenacin-lösning till friska frivilliga försökspersoner. Endast en mindre del av den utsöndrade dosen var oförändrat darifenacin (3 %). Beräknad clearance av darifenacin är 40 liter/timme. Halveringstiden för elimination av darifenacin efter kronisk dosering är cirka 13-19 timmar.

Särskild patientpopulation
Genus

En farmakokinetisk analys av data i patientpopulationen visade att darifenacinexponeringen var 23 % lägre hos män än kvinnor (se avsnitt 5.1).

Äldre
En farmakokinetisk analys av data i patientpopulationen visade en trend till att clearance avtog med åldern (19 % per tiotal år baserat på en fas III- populationsfarmakokinetisk analys på patienter i åldrarna 60–89 år), se avsnitt 4.2.

Barn
Farmakokinetiken av darifenacin har inte fastställts hos barn.

Långsamma CYP2D6-metaboliserare
Darifenacins metabolism hos långsamma CYP2D6-metaboliserare medieras huvudsakligen av CYP3A4. I en farmakokinetikstudie var steady state-exponeringen hos långsamma metaboliserare 164 % och 99 % högre under behandling med 7,5 mg respektive 15 mg en gång dagligen. En populationsfarmakokinetisk analys av fas III-data indikerade emellertid att genomsnittlig exponering vid steady state är 66 % högre hos långsamma metaboliserare än hos extensiva metaboliserare. Det fanns ett avsevärt överlapp mellan exponeringsvärdenas utbredning uppmätta i dessa två populationer.

Njurinsufficiens
En mindre studie på försökspersoner (n=24) med varierande grad av njurinsufficiens (kreatinin-clearance mellan 10 ml/min och 136 ml/min), där 15 mg darifenacin getts en gång dagligen till steady state, visade inget samband mellan njurfunktion och darifenacin-clearance (se avsnitt 4.2).

Leverinsufficiens
Farmakokinetiken av darifenacin undersöktes hos försökspersoner med lindrigt (Child Pugh A) eller måttligt (Child Pugh B) nedsatt leverfunktion. Darifenacin gavs i en dos av 15 mg en gång dagligen till steady-state. En lindrig nedsättning av leverfunktionen hade ingen effekt på darifenacins farmakokinetik. Bindningen av darifenacin till proteiner påverkades dock av måttligt nedsatt leverfunktion. Exponering av obundet darifenacin beräknades vara 4,7 gånger högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Inga effekter observerades avseende fertiliteten hos han- och honråttor som behandlades med orala doser upp till 50 mg/ kg/ dag (78 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid maximalt rekommenderad dos för människa [MRHD]). Inga effekter observerades på de reproduktiva organen hos hundar i något av könen, som behandlades under ett år vid en oral dos upp till 6 mg/ kg/ dag (82 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD). Darifenacin var inte teratogent i råttor och kaniner vid doser upp till 50 respektive 30 mg/ kg/ dag. Vid dosen 50 mg/ kg/ dag hos råttor (59 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD) observerades försening av förbeningen av sakralkota och svanskota. Vid dosen 30 mg/ kg/ dag hos kaniner (28 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD) observerades maternell toxicitet och foetotoxicitet (ökad förlust efter implantation och minskat antal livsdugliga foster per kull). I peri- och postnatala studier på råtta observerades dystoki, ökat antal fosterdöd *in utero* och toxicitet under postnatal utveckling (kroppsvikt hos avkomma och kännetecken på grad av utveckling) vid systemiska exponeringsnivåer på upp till 11 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Kalciumvätefosfat, vattenfritt

Hypromellos
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Polyetylenglykol
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/CTFE/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium tryckförpackning i kartong innehållande 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter som hel förpackning eller i multipelförpackningar innehållande 140 (10x14) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 22.10.2004
Datum för senast förnyat godkännande: 22.10.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 15 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Ljust gulröd, rund, konvex tablett, med ”DF” präglat på den ena sidan och ”15” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad frekvens miktioner och trängningar som kan uppkomma hos vuxna patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna
Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg dagligen. Patienterna skall följas upp 2 veckor efter behandlingsstart. För de patienter som fordrar större symtomlindring kan dosen ökas till 15 mg dagligen, baserat på det individuella svaret.

Äldre patienter (≥ 65 år)
Den rekommenderade initialdosen för äldre är 7,5 mg dagligen. Patienterna skall följas upp vad beträffar effekt och säkerhet 2 veckor efter behandlingsstart. För de patienter som tolererar behandlingen väl men som fordrar större symtomlindring kan dosen ökas till 15 mg dagligen, baserat på det individuella svaret (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Emselex rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Försämrad njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med försämrad njurfunktion. Försiktighet skall dock iakttas vid behandling av denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Försämrad leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.(Child Pugh A). Dock föreligger risk för ökad exponering i denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) bör endast behandlas om nyttan överväger risken och dosen bör begränsas till 7,5 mg dagligen (se avsnitt 5.2). Emselex är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Patienter som får samtidig behandling med substanser som är potenta CYP2D6-hämmare eller måttliga CYP3A4-hämmare

Hos patienter som får substanser som är potenta CYP2D6-hämmare såsom paroxetin, terbinafin, kinidin och cimetidin skall behandlingen startas med 7,5 mg-dosen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Dock skall försiktighet iakttas.

Hos patienter som får substanser som är måttliga CYP3A4-hämmare såsom t ex flukonazol, grapefruktjuice och erytromycin är rekommenderad startdos 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Dock skall försiktighet iakttas.

Administreringssätt
Emselex är avsedd för oral användning. Tabletterna skall intas en gång dagligen med vätska. De kan tas oberoende av måltid och skall sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Emselex är kontraindicerat för patienter med:
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Urinretention.
- Ventrikelretention.
- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel.
- Myasthenia gravis.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C).
- Allvarlig ulcerös kolit.
- Toxisk megakolon.
- Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Emeselex skall ges med försiktighet till patienter med autonom neuropati, hiatusbråck, kliniskt betydelsefullt blåstömningshinder, risk för urinretention, svår förstoppning eller gastrointestinalt hinder, som t ex pylorusstenos.

Emselex skall användas med försiktighet till patienter som behandlas för glaukom med trång kammarvinkel (se avsnitt 4.3).

Andra orsaker till frekvent urinering (hjärtfel eller njursjukdom) skall utredas innan behandling med Emselex. Om urinvägsinfektion föreligger skall lämplig antibakteriell behandling startas.

Emselex skall användas med försiktighet hos patienter som löper risk att få minskad gastrointestinal motilitet, gastroesofagal reflux och/eller som samtidigt tar läkemedel (t. ex. orala bisfosfonater) som kan orsaka eller förvärra esofagit.

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos patienter med neurogent orsakad detrusoröveraktivitet.

Försiktighet skall iakttas när antimuskarina läkemedel förskrivs till patienter med tidigare hjärtsjukdom.

Liksom med andra antimuskarina läkemedel ska patienter uppmanas att avbryta behandling med Emselex och omedelbart uppsöka sjukvården om de upplever ödem i tungan eller larofarynx eller får svårt att andas (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på darifenacin
Metabolismen av darifenacin medieras huvudsakligen via cytokrom P450 enzymerna CYP2D6 och CYP3A4. Hämmare av dessa enzymer kan därför öka darifenacins exponering.

CYP2D6-hämmare
Hos patienter som får substanser som är potenta CYP2D6-hämmare (såsom paroxetin, terbinafin, cimetidin och kinidin) skall rekommenderad startdos vara 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen for att uppnå en förbättrad klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Samtidig behandling med potenta CYP2D6-hämmare resulterar i en ökad exponering (t ex med 33 % med 20 mg paroxetin vid 30 mg dos darifenacin).

CYP3A4-hämmare
Darifenacin skall inte användas tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.3) såsom proteashämmare (t.ex. ritonavir), ketokonazol och intrakonazol. Potenta P-glykoproteinhämmare såsom ciklosporin och verapamil skall också undvikas. Samtidig administrering med 7,5 mg darifenacin och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol 400 mg resulterade i en 5-faldig ökning av darifenacins AUC vid steady-state. Hos patienter som är långsamma metaboliserare ökade darifenacinexponeringen ungefär 10-faldigt. På grund av ökat bidragande av CYP3A4 efter högre darifenacindoser, förväntas betydelsen av enzymet vara ännu mer uttalad vid kombinering av ketokonazol och darifenacin 15 mg.

Vid samtidig administrering med måttliga CYP3A4-hämmare såsom erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol och grapefruktjuice, skall rekommenderad startdos darifenacin vara 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå ett förbättrat kliniskt respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Darifenacins AUC_{24} och C_{max} vid dosering 30 mg en gång dagligen till patienter som är snabba metaboliserare var 95 % och 128 % högre när erytromycin (måttlig CYP3A4-hämmare) gavs samtidigt med darifenacin än då endast darifenacin gavs.

Enzyminducerare
Substanser som inducerar CYP3A4 såsom rifampicin, karbamazepin, barbiturater och Johannesört (*Hypericum perforatum*) minskar sannolikt darifenacins plasmakoncentrationer.

<u>Effekt av darifenacin på andra läkemedel</u>
CYP2D6-substrat
Darifenacin är en måttlig hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet skall iakttas då darifenacin används tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 och som har ett snävt terapeutiskt fönster, som t ex flekainid, tioridazin eller tricykliska antidepressiva som imipramin. Darifenacins effekt på metabolismen av CYP2D6-substrat är kliniskt relevant framförallt för CYP2D6-substrat som dostitreras individuellt.

CYP3A4-substrat
Darifenacinbehandling resulterade i en måttlig ökning av exponeringen av CYP3A4-substratet midazolam. Tillgängliga data tyder dock inte på att darifenacin skulle förändra vare sig midazolams clearance eller biotillgänglighet. Man kan därför dra slutsatsen att administrering av darifenacin inte förändrar farmakokinetiken av CYP3A4-substrat *in vivo*. Interaktionen med midazolam saknar klinisk relevans och därför behövs ingen dosjustering av CYP3A4-substrat.

Warfarin
Rutinkontroll av protrombintiden vid behandling med warfarin skall fortsätta. Warfarins effekt på protrombintiden ändrades inte vid samtidig administrering av darifenacin.

Digoxin
Terapikontroll av behandlingen med digoxin skall utföras vid insättande och utsättande av darifenacinbehandling såväl som vid ändring av darifenacindosen. Samtidig administrering av darifenacin 30 mg en gång dagligen (dubbelt så mycket som den rekommenderade dagsdosen) och digoxin vid steady state, gav en liten ökning av digoxinexponeringen (AUC: 16 % och C_{max}: 20 %). Ökningen i digoxinexponeringen skulle kunna bero på konkurrensen mellan darifenacin och digoxin om P-glukoprotein. Andra transportproteinrelaterade interaktioner kan inte uteslutas.

Antimuskarina läkemedel

Som för varje annat medel med antimuskarin effekt kan samtidig administrering av läkemedel som har antimuskarina egenskaper, såsom oxybutynin, tolterodin och flavoxat ge mera uttalade terapeutiska effekter och bieffekter. Den antikolinerga effekten av medel vid parkinson och tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärkas, om medel med antimuskarin effekt ges samtidigt med sådana läkemedel. Det har emellertid inte utförts några studier som omfattar interaktion med medel vid parkinson och tricykliska antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet
Det finns inga fertilitetdata på människa för darifenacin. Darifenacin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor eller någon effekt i de reproduktiva organen hos vare sig råttor eller hundar (för detaljer se avsnitt 5.3). Kvinnor i fertil ålder skall informeras om bristen på fertilitetsdata och Emselex skall endast ges efter att individuella risker och fördelar tagits under övervägande.

Graviditet
Det finns begränsad mängd data från användningen av darifenacin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på toxicitet under förlossning, (för detaljer, se avsnitt 5.3). Emselex rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Darifenacin utsöndras i råttmjölk. Det är okänt om darifenacin utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut om att undvika amning eller att avstå från behandling med Emselex under amning skall grundas på en jämförelse av fördelar och risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier med Emselex har utförts. Som andra läkemedel med antimuskarin effekt kan Emselex ge upphov till effekter som yrsel, dimsyn, sömnlöshet och somnolens. Patienter som erfar sådana biverkningar bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Dessa biverkningar har rapporterats som mindre vanliga för Emselex.

4.8 Biverkningar

I överensstämmelse med den farmakologiska profilen var de mest rapporterade biverkningarna muntorrhet (20,2 % och 35 % för 7,5 mg respektive 15 mg dosen, och 18,7 % efter titrering för flexibel dosering, mot 8 % - 9 % för placebo) samt förstoppning (14,8 % och 21 % för 7,5 mg respektive 15 mg dosen, och 20,9 % efter titrering för flexibel dosering, mot 5,4 % - 7,9 % för placebo). Antikolinerga effekter är i allmänhet dosberoende.

Frekvensen patienter som avbröt behandlingen på grund av dessa biverkningar var dock låg (muntorrhet: 0 % - 0,9 %, samt förstoppning: 0,6 % - 2,2 % för darifenacin, beroende av dosen, mot 0 % respektive 0,3 % för placebo, för muntorrhet samt förstoppning).

Tabell 1: Biverkningar av Emselex 7,5 mg och 15 mg depottabletter

Frekvensuppskattning: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Urinvägsinfektion
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Sömnlöshet, onormala tankar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk

Mindre vanliga	Yrsel, smakrubbning, dåsighet
Ögon	
Vanliga Mindre vanliga	Torra ögon Synrubbningar, inklusive dimsyn
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga Mindre vanliga	Torrhet i näsan Dyspné, hosta, rinit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Förstoppning, muntorrhet Buksmärta, illamående, dyspepsi Flatulens, diarré, ulcerös stomatit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Utslag, torr hud, klåda, hyperhidros Angioödem
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urinretention, urinvägssjukdom, smärta i blåsan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Erektil dysfunktion, vaginit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Perifert ödem, asteni, ansiktsödem, ödem
Undersökningar	
Mindre vanliga	Ökning av aspartataminotransferas, ökning av alaninaminotransferas
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga	Skada

I ovanstående tabell presenteras de biverkningar av Emselex i doserna 7,5 mg och 15 mg, som rapporterades i de basala kliniska studierna. De flesta biverkningarna var av svag eller måttlig intensitet och resulterade inte i behandlingsavbrott hos majoriteten av patienterna.

Behandling med Emselex kan möjligen maskera symtom associerade med sjukdomar i gallblåsan. Det fanns dock inget samband mellan förekomsten av gallrelaterade biverkningar hos darifenacinbehandlade patienter och ökande ålder.

Frekvensen biverkningar av Emselex 7,5 mg och 15 mg avtog under behandlingsperioden upp till 6 månader. En liknande trend ses även för frekvensen behandlingsavbrott.

Erfarenheter efter lansering
Följande händelser har rapporterats som erfarenheter efter lansering globalt i samband med användning av darifenacin: generella överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, sänkt stämningsläge/humörförändringar, hallucinationer. Eftersom dessa spontanrapporterade händelser kommer från erfarenheter efter lansering globalt, kan inte händelsefrekvensen beräknas från tillgängliga data.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Emselex har administrerats i kliniska studer med doser upp till 75 mg (fem gånger maximal terapeutisk dos). De vanligaste biverkningarna som observerades var muntorrhet, förstoppning,

huvudvärk, dyspepsi och torrhet i näsan. Överdosering med darifenacin kan emellertid potentiellt leda till allvarliga antikolinerga effekter och skall behandlas i enlighet därmed. Behandlingen skall syfta till att upphäva de antikolinerga symtomen under noggrann medicinsk övervakning. Medel som fysostigmin kan användas för att upphäva symtomen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiskt spasmolytikum, ATC-kod: G04BD10.

Darifenacin är en selektiv muskarin-M3-receptorantagonist (M_3 SRA) *in vitro*. M3-receptorn är den viktigaste subtypen som kontrollerar urinblåsans muskelkontraktion. Det är inte känt om denna selektivitet för M3-receptorn innebär någon klinisk fördel vid behandling av symptom vid överaktiv blåsa.

Cystometriska studier, som genomförts med darifenacin på patienter med ofrivilliga kontraktioner av blåsan, visade på ökad blåskapacitet, ökad tröskelvolym för instabila kontraktioner och minskad frekvens instabila detrusorkontraktioner.

Behandling med Emselex administrerat i doser på 7,5 mg och 15 mg dagligen har studerats i fyra dubbelblindade, fas III-, randomiserade, kontrollerade kliniska studier hos manliga och kvinnliga patienter med symptom vid överaktiv blåsa. Som kan ses i Tabell 2 nedan visade en poolad analys av 3 av studierna av behandling med både Emselex 7,5 mg och 15 mg på en statistiskt signifikant förbättring beträffande den primära endpointen, reduktion av antalet inkontinensepisoder i förhållande till placebo.

Tabell 2: Poolad analys av data från tre kliniska fas III-studier som utvärderade fasta doser på 7,5 mg och 15 mg Emselex

Dos	N	Inkontinensepisoder per vecka				95 % Konfidensintervall	P värde[2]
		Utgångs-värde (median)	Vecka 12 (median)	Ändring från utgångsvärde (median)	Skillnader från placebo[1] (median)		
Emselex 7,5 mg en gång dagligen	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 en gång dagligen	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] Hodges Lehmann estimat: medianskillnader från placebo beträffande ändring från utgångsvärdet
[2] Stratifierat Wilcoxon test för skillnad från placebo.

Emselex-doserna 7,5 mg och 15 mg minskade signifikant både svårighetsgrad och antal episoder med trängningsinkontinens och antalet miktioner, samtidigt som genomsnittlig miktionsvolym per tömning ökade jämfört med utgångsvärdet.

Statistiskt signifikanta förbättringar gentemot placebo kunde visas för Emselex 7,5 mg och 15 mg beträffande en del livskvalitetsmått utvärderade med Kings Health Questionnaire, som totalinverkan av sjukdomen, inskränkningar i den dagliga verksamheten och de sociala funktionerna samt allvarlighetsgrad för de olika parametrarna.

Den procentuella medianvärdesminskningen av antalet inkontinensepisoder per vecka jämfört med utgångsvärdet var densamma för både män och kvinnor vid båda doserna 7,5 mg och 15 mg. Den

observerade skillnaden i procent och i absolut minskning av inkontinensepisoder var mindre för män än för kvinnor jämfört med placebo.

Effekt av behandling med 15 mg och 75 mg darifenacin på QT/QTc-intervall utvärderades i en studie på 179 friska vuxna (44 % män: 56 % kvinnor) i åldrar från 18 till 65 år under 6 dagar (till steady state). Terapeutiska och supraterapeutiska doser av darifenacin gav ingen ökning i QT/QTc-intervall-förlängningar från utgångsvärdet jämfört med placebo vid maximal darifenacinexponering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Darifenacin metaboliseras av CYP3A4 och CYP2D6. På grund av genetiska skillnader saknar cirka 7 % av kaukasierna CYP2D6-enzymet och sägs vara långsamma metaboliserare. Ett fåtal procent av populationen har förhöjda nivåer av CYP2D6-enzym (ultrasnabba metaboliserare). Nedanstående information gäller patienter med normal CYP2D6 (extensiva metaboliserare) om inte annat nämns.

Absorption
På grund av omfattande första-passagemetabolism har darifenacin en biotillgänglighet på ungefär 15 % och 19 % efter dagliga doser 7,5 mg och 15 mg vid steady state. Maximala plasmanivåer nås cirka 7 timmar efter administrering av depottabletten och steady-state uppnås på den sjätte administrationsdagen. Vid steady-state är fluktuationen i högsta och lägsta darifenacinkoncentration liten (PTF: 0,87 för 7,5 mg och 0,76 för 15 mg) och därmed bibehålls den terapeutiska plasmanivån under doseringsintervallet. Föda påverkar ej farmakokinetiken av darifenacin vid flerdos-administrering av depottabletten.

Distribution
Darifenacin är en lipofil bas och binds till 98 % av plasmaproteiner (huvudsakligen surt alfa-1-glykoprotein). Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) beräknades till 163 liter.

Metabolism
Darifenacin metaboliseras i stor utsträckning av levern efter oral administrering.

Darifenacin genomgår betydande metabolism av cytokrom CYP3A4 och CYP2D6 i levern och CYP3A4 i tarmväggen. De tre huvudsakliga metabolismvägarna är:
monohydroxylering i dihydrobenzofuranringen;
öppning av dihydrobenzofuranringen och
N-dealkylering av pyrrolidin-kvävet.

De initiala produkterna som bildas vid hydroxyleringen och N-dealkyleringen förekommer i cirkulationen i stor mängd, men ingen bidrar i någon betydande grad till den totala kliniska effekten av darifenacin.

Darifenacins farmakokinetik vid steady state är dosberoende orsakad av mättnad av CYP2D6-enzymet.

Fördubbling av darifenacindosen från 7,5 mg till 15 mg resulterar i en 150 %-ig ökning av exponeringen vid steady state. Detta dosberoende orsakas troligen av mättnad av CYP2D6-katalyserad metabolism eventuellt tillsammans med viss mättnad av CYP3A4-medierad metabolism i tarmväggen.

Utsöndring
Cirka 60 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 40 % i feces efter administrering av en oral dos av ^{14}C-darifenacin-lösning till friska frivilliga försökspersoner. Endast en mindre del av den utsöndrade dosen var oförändrat darifenacin (3 %). Beräknad clearance av darifenacin är 40 liter/timme. Halveringstiden för elimination av darifenacin efter kronisk dosering är cirka 13-19 timmar.

Särskild patientpopulation
Genus

En farmakokinetisk analys av data i patientpopulationen visade att darifenacinexponeringen var 23 % lägre hos män än kvinnor (se avsnitt 5.1).

Äldre
En farmakokinetisk analys av data i patientpopulationen visade en trend till att clearance avtog med åldern (19 % per tiotal år baserat på en fas III- populationsfarmakokinetisk analys på patienter i åldrarna 60–89 år), se avsnitt 4.2.

Barn
Farmakokinetiken av darifenacin har inte fastställts hos barn.

Långsamma CYP2D6-metaboliserare
Darifenacins metabolism hos långsamma CYP2D6-metaboliserare medieras huvudsakligen av CYP3A4. I en farmakokinetikstudie var steady state-exponeringen hos långsamma metaboliserare 164 % och 99 % högre under behandling med 7,5 mg respektive 15 mg en gång dagligen. En populationsfarmakokinetisk analys av fas III-data indikerade emellertid att genomsnittlig exponering vid steady state är 66 % högre hos långsamma metaboliserare än hos extensiva metaboliserare. Det fanns ett avsevärt överlapp mellan exponeringsvärdenas utbredning uppmätta i dessa två populationer.

Njurinsufficiens
En mindre studie på försökspersoner (n=24) med varierande grad av njurinsufficiens (kreatinin-clearance mellan 10 ml/min och 136 ml/min), där 15 mg darifenacin getts en gång dagligen till steady state, visade inget samband mellan njurfunktion och darifenacin-clearance (se avsnitt 4.2).

Leverinsufficiens
Farmakokinetiken av darifenacin undersöktes hos försökspersoner med lindrigt (Child Pugh A) eller måttligt (Child Pugh B) nedsatt leverfunktion. Darifenacin gavs i en dos av 15 mg en gång dagligen till steady-state. En lindrig nedsättning av leverfunktionen hade ingen effekt på darifenacins farmakokinetik. Bindningen av darifenacin till proteiner påverkades dock av måttligt nedsatt leverfunktion. Exponering av obundet darifenacin beräknades vara 4,7 gånger högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Inga effekter observerades avseende fertiliteten hos han- och honråttor som behandlades med orala doser upp till 50 mg/ kg/ dag (78 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid maximalt rekommenderad dos för människa [MRHD]). Inga effekter observerades på de reproduktiva organen hos hundar i något av könen, som behandlades under ett år vid en oral dos upp till 6 mg/ kg/ dag (82 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD). Darifenacin var inte teratogent i råttor och kaniner vid doser upp till 50 respektive 30 mg/ kg/ dag. Vid dosen 50 mg/ kg/ dag hos råttor (59 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD) observerades försening av förbeningen av sakralkota och svanskota. Vid dosen 30 mg/ kg/ dag hos kaniner (28 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD) observerades maternell toxicitet och foetotoxicitet (ökad förlust efter implantation och minskat antal livsdugliga foster per kull). I peri- och postnatala studier på råtta observerades dystoki, ökat antal fosterdöd *in utero* och toxicitet under postnatal utveckling (kroppsvikt hos avkomma och kännetecken på grad av utveckling) vid systemiska exponeringsnivåer på upp till 11 gånger $AUC_{0\text{-}24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Kalciumvätefosfat, vattenfritt

Hypromellos
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Polyetylenglykol
Hypromellos
Talk
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/CTFE/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium tryckförpackning i kartong innehållande 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter som hel förpackning eller i multipelförpackningar innehållande 140 (10x14) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 22.10.2004
Datum för senast förnyat godkännande: 22.10.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Merus Labs Netherlands B.V.
Alexander Battalaan 37
6221 CB Maastricht
Nederländerna

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

PSURar
Innehavaren av godkännade för försäljning kommer att fortsätta att sända in årliga periodiska säkerhetsrapporter (PSUR), om inte annat specificeras av CHMP.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR HEL FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 7,5 mg depottabletter
Darifenacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 tabletter
14 tabletter
28 tabletter
49 tabletter
56 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Emselex 7,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR MULTIPELFÖRPACKNING (INKLUSIVE ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 7,5 mg depottabletter
Darifenacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

140 tabletter
Multipelförpackning bestående av 10 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/294/013	(PVC/CTFE/ALU tryckförpackning)
EU/1/04/294/027	(PVC/PVDC/ALU tryckförpackning)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Emselex 7,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INRE KARTONG FÖR MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 7,5 mg depottabletter
Darifenacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 tabletter
Del av en multipelförpackning bestående av 10 läkemedelsförpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/294/013 (PVC/CTFE/ALU tryckförpackning)
EU/1/04/294/027 (PVC/PVDC/ALU tryckförpackning)

13. TILLVERKNINSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Emselex 7,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 7,5 mg depottabletter
Darifenacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merus Labs Luxco S.à R.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR HEL FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 15 mg depottabletter
Darifenacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 tabletter
14 tabletter
28 tabletter
49 tabletter
56 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Emselex 15 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR MULTIPELFÖRPACKNING (INKLUSIVE ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 15 mg depottabletter
Darifenacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

140 tabletter
Multipelförpackning bestående av 10 förpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/294/014	(PVC/CTFE/ALU tryckförpackning)
EU/1/04/294/028	(PVC/PVDC/ALU tryckförpackning)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Emselex 15 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INRE KARTONG FÖR MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 15 mg depottabletter
Darifenacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER

1 tablett innehåller 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 tabletter
Del av en multipelförpackning bestående av 10 läkemedelsförpackningar, vardera innehållande 14 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/294/014 (PVC/CTFE/ALU tryckförpackning)
EU/1/04/294/028 (PVC/PVDC/ALU tryckförpackning)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Emselex 15 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emselex 15 mg depottabletter
Darifenacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merus Labs Luxco S.à R.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Emselex 7,5 mg depottabletter
Darifenacin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:
1. Vad Emselex är och vad det används för
2. Innan du tar Emselex
3. Hur du tar Emselex
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Emselex ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD EMSELEX ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Hur Emselex verkar
Emselex dämpar den förhöjda aktiviteten i urinblåsan. Det gör att du kan vänta längre innan du går på toaletten och det ökar även den mängd urin som blåsan kan hålla.

Vad Emselex kan användas för
Emselex tillhör en grupp läkemedel som slappnar av musklerna i blåsan. Det används hos vuxna för behandling av symtom på en överaktiv blåsa som kännetecknas av tillstånd som – ett plötsligt trängande behov av att gå på toaletten, behov att gå på toaletten ofta och/eller inte hinna till toaletten i tid och att läcka urin (trängningsinkontinens).

2. INNAN DU TAR EMSELEX

Ta inte Emselex:
- om du är allergisk (överkänslig) mot darifenacin eller mot något av övriga innehållsämnen i Emselex.
- om du lider av urinretention (oförmåga att tömma blåsan).
- om du har ventrikelretention (problem med tömning av maginnehållet).
- om du lider av obehandlat glaukom (grön starr) med trång kammarvinkel (obehandlat förhöjt tryck i ögonen med synförlust).
- om du har myasthenia gravis (en sjukdom som kännetecknas av onormal trötthet och svaghet i vissa muskler).
- om du har svår ulcerös kolit eller toxisk megakolon (akut utvidgning av tjocktarmen på grund av komplikation i samband med infektion eller inflammation).
- om du har svåra problem med levern.
- Det finns vissa läkemedel såsom ciklosporin (ett läkemedel som används vid transplantation för att förhindra avstötning av organ eller vid andra sjukdomar såsom reumatoid artrit eller svår hudinflammation), verapamil (ett läkemedel som används för att sänka blodtrycket, för att justera hjärtrytmen eller för att behandla kärlkramp), medel mot svamp (t. ex. ketokonazol och itrakonazol) och vissa antivirala läkemedel (t.ex. ritonavir) som inte får tas tillsammans med Emselex.

Var särskilt försiktig med Emselex:

- om du har autonom neuropati (skada på nerverna ansvariga för kommunikationen mellan hjärnan och inre organ, muskler, skinn, och blodkärl för att reglera vitala funktioner, inklusive hjärtrytmen, blodtrycket och tarmfunktion) – din läkare har i så fall informerat dig om detta.
- om du har halsbränna och rapningar.
- om du har svårt att tömma blåsan och urinflödet är svagt.
- om du har svårartad förstoppning (2 eller färre tarmtömningar per vecka).
- om du har rubbning i matsmältningen.
- om du har en obstruktiv gastrointestinal sjukdom (hinder i passagen av tarm- eller maginnehåll, såsom avsmalning av pyloros, nedre delen av magen) – din läkare har i så fall informerat dig om detta.
- om du tar läkemedel vilka kan leda till eller försämra en inflammation i matstrupen såsom orala bisfosfonater (en grupp läkemedel vilka förhindrar förlust av benmassa och används för att behandla osteoporos).
- om du får behandling för glaukom (grön starr) med trång kammarvinkel.
- om du har problem med levern.
- om du har problem med njurarna.
- om du har hjärtsjukdom.

Om något av ovanstående passar in på dig, kontakta din läkare innan du tar Emselex.

Tala genast om för din läkare och sluta ta Emselex om du under behandling med Emselex upplever svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller hals (kan vara symptom på angioödem).

<u>Användning hos barn (yngre än 18 år)</u>
Emselex rekommenderas ej till barn.

Intag av andra läkemedel med Emselex
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är framförallt viktigt om du tar något av följande läkemedel då din läkare kan behöva justera dosen av Emselex och/eller av det andra läkemedlet:

- vissa antibiotika (t ex erytromycin, klaritromycin och rifampicin),
- medel mot svampinfektioner (t ex ketokonazol och itrakonazol),
- virushämmande medel (t ex nelfinavir och ritonavir),
- medel vid psykoser (t ex tioridazin),
- vissa medel vid depressioner (t ex imipramin),
- vissa medel mot epilepsi (karbamazepin, barbiturater),
- vissa läkemedel för behandling av hjärtproblem (t ex flekainid, verapamil och digoxin),
- andra antimuskarina läkemedel (t ex tolterodin, oxybutynin och flavoxat).

Informera också din läkare om du tar produkter som innehåller johannesört.

Intag av Emselex med mat och dryck
Intag av föda har ingen effekt på Emselex. Grapefruktjuice kan påverka Emselex. Dosen av Emselex behöver dock inte ändras.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller tror att du är gravid, **kontakta din läkare**. Emselex rekommenderas inte under graviditet.

Om du ammar, **rådfråga din läkare**. Emselex ska tas med försiktighet vid amning.

Körförmåga och användning av maskiner
Emselex kan ge upphov till effekter som yrsel, dimsyn, sömnstörningar och dåsighet. Om du får något av dessa symtom när du tar Emselex ska du kontakta din läkare för råd om dosändring eller eventuell alternativ behandling. Du bör inte framföra fordon eller använda maskiner om du drabbas av dessa symtom. Dessa biverkningar har rapporterats vara mindre vanliga för Emselex (se avsnitt 4).

3. HUR DU TAR EMSELEX

Ta alltid Emselex enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Om du upplever att effekten av Emselex är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller farmaceut.

Hur mycket Emselex skall intas
Den rekommenderade startdosen, även för patienter över 65 år, är 7,5 mg dagligen. Beroende på hur du svarar på denna dos kan din läkare öka dosen till 15 mg dagligen två veckor efter behandlingsstart.

De doser som angetts ovan är lämpliga för personer med lindriga leverproblem och för personer med njurproblem.

Ta Emselex tabletterna en gång dagligen med vatten, vid ungefär samma tid på dagen.

Tabletterna kan tas oberoende av måltid. Svälj tabletten hel. Tabletterna får inte tuggas, delas eller krossas.

Hur länge tas Emselex
Din läkare talar om hur länge behandlingen med Emselex ska hålla på. Avbryt inte behandlingen i förtid bara för att du inte får en omedelbar effekt. Din blåsa kommer att behöva lite tid att anpassa sig. Slutför behandlingen som din läkare föreskrivit. Om du då inte har fått någon effekt av tabletterna, diskutera det med din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Emselex
Om du tagit fler tabletter än du har blivit ordinerad, eller om någon annan har tagit dina tabletter av misstag, kontakta då omedelbart din läkare eller sjukhus för råd. Medtag denna bipacksedel samt kvarvarande tabletter att visa för läkaren då du söker råd. Personer som tagit en överdos kan få muntorrhet, förstoppning, huvudvärk, matsmältningsbesvär och torrhet i näsan. Överdosering med Emselex kan leda till allvarliga symtom vilka kräver akutvård på sjukhus.

Om du har glömt att ta Emselex
Om du glömt att ta Emselex vid den vanliga tidpunkten, ta då tabletten så snart du kommer ihåg, såvida det inte är tid för nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Emselex
Om alla doser tas vid de rekommenderade tidpunkterna har det visat sig att effekten av läkemedlet kan öka i hög grad. Därför är det viktigt att ta Emselex på rätt sätt, enligt beskrivning ovan. Avbryt inte medicineringen med Emselex förrän din läkare säger till dig att göra det. Du bör inte få några biverkningar när behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Emselex orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna av Emselex är vanligtvis lindriga och övergående.

Dessa biverkningar kan uppträda med vissa frekvenser vilka är definierade enligt följande:
- mycket vanliga: förekommer hos fler än 1 patient av 10
- vanliga: förekommer hos 1 till 10 patienter av 100
- mindre vanliga: förekommer hos 1 och 10 patienter av 1 000
- sällsynta: förekommer hos 1 till 10 patienter av 10 000
- mycket sällsynta: förekommer hos färre än 1 patient av 10 000
- ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga
Allvarliga allergiska reaktioner inklusive svullnad, främst av ansiktet och halsen.

Övriga biverkningar
Mycket vanliga
Muntorrhet, förstoppning.

Vanliga
Huvudvärk, buksmärta, matsmältningsbesvär, illamående, torra ögon, torrhet i näsa.

Mindre vanliga
Trötthet, skada genom olyckshändelse, svullet ansikte, högt blodtryck, diarré, väderspänning, inflammation i munslemhinnan, ökning av leverenzymer, svullnad, yrsel, sömnlöshet, dåsighet, onormala tankar, rinnande näsa (rinit), hosta, andnöd, torr hud, klåda, hudutslag, svettning, synrubbningar inklusive dimsyn, smakförändringar, urinvägsproblem eller infektion, impotens, flytningar och klåda från slidan, smärtor i urinblåsan, oförmåga att tömma urinblåsan fullständigt.

Ingen känd frekvens
Sänkt stämningsläge/humörförändringar, hallucinationer.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR EMSELEX SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen.
- Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Använd inte förpackningen om den är skadad eller ser ut att ha brutits.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är darifenacin. Varje tablett innehåller 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).
- Övriga innehållsämnen är kalciumvätefosfat (vattenfritt), hypromellos, magnesiumstearat, polyetylenglykol, titandioxid (E171) och talk.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Emselex 7,5 mg depottabletter är runda, konvexa vita tabletter, med ”DF” präglat på den ena sidan och ”7.5” på den andra.

Tabletterna tillhandahålls i tryckförpackningar innehållande 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter eller i multipelförpackning bestående av 140 (10x14) tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning
Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

Tillverkare
Merus Labs Netherlands B.V.
Alexander Battalaan 37
6221 CB Maastricht
Nederländerna

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Emselex 15 mg depottabletter
Darifenacin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:
1. Vad Emselex är och vad det används för
2. Innan du tar Emselex
3. Hur du tar Emselex
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Emselex ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD EMSELEX ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Hur Emselex verkar
Emselex dämpar den förhöjda aktiviteten i urinblåsan. Det gör att du kan vänta längre innan du går på toaletten och det ökar även den mängd urin som blåsan kan hålla.

Vad Emselex kan användas för
Emselex tillhör en grupp läkemedel som slappnar av musklerna i blåsan. Det används hos vuxna för behandling av symtom på en överaktiv blåsa som kännetecknas av tillstånd som – ett plötsligt trängande behov av att gå på toaletten, behov att gå på toaletten ofta och/eller inte hinna till toaletten i tid och att läcka urin (trängningsinkontinens).

2. INNAN DU TAR EMSELEX

Ta inte Emselex:
- om du är allergisk (överkänslig) mot darifenacin eller mot något av övriga innehållsämnen i Emselex.
- om du lider av urinretention (oförmåga att tömma blåsan).
- om du har ventrikelretention (problem med tömning av maginnehållet).
- om du lider av obehandlat glaukom (grön starr) med trång kammarvinkel (obehandlat förhöjt tryck i ögonen med synförlust).
- om du har myasthenia gravis (en sjukdom som kännetecknas av onormal trötthet och svaghet i vissa muskler).
- om du har svår ulcerös kolit eller toxisk megakolon (akut utvidgning av tjocktarmen på grund av komplikation i samband med infektion eller inflammation).
- om du har svåra problem med levern.
- Det finns vissa läkemedel såsom ciklosporin (ett läkemedel som används vid transplantation för att förhindra avstötning av organ eller vid andra sjukdomar såsom reumatoid artrit eller svår hudinflammation), verapamil (ett läkemedel som används för att sänka blodtrycket, för att justera hjärtrytmen eller för att behandla kärlkramp), medel mot svamp (t. ex. ketokonazol och itrakonazol) och vissa antivirala läkemedel (t.ex. ritonavir) som inte får tas tillsammans med Emselex.

Var särskilt försiktig med Emselex:

- om du har autonom neuropati (skada på nerverna ansvariga för kommunikationen mellan hjärnan och inre organ, muskler, skinn, och blodkärl för att reglera vitala funktioner, inklusive hjärtrytmen, blodtrycket och tarmfunktion) – din läkare har i så fall informerat dig om detta.
- om du har halsbränna och rapningar.
- om du har svårt att tömma blåsan och urinflödet är svagt.
- om du har svårartad förstoppning (2 eller färre tarmtömningar per vecka).
- om du har rubbning i matsmältningen.
- om du har en obstruktiv gastrointestinal sjukdom (hinder i passagen av tarm- eller maginnehåll, såsom avsmalning av pyloros, nedre delen av magen) – din läkare har i så fall informerat dig om detta.
- om du tar läkemedel vilka kan leda till eller försämra en inflammation i matstrupen såsom orala bisfosfonater (en grupp läkemedel vilka förhindrar förlust av benmassa och används för att behandla osteoporos).
- om du får behandling för glaukom (grön starr) med trång kammarvinkel.
- om du har problem med levern.
- om du har problem med njurarna.
- om du har hjärtsjukdom.

Om något av ovanstående passar in på dig, kontakta din läkare innan du tar Emselex.

Tala genast om för din läkare och sluta ta Emselex om du under behandling med Emselex upplever svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller hals (kan vara symptom på angioödem).

<u>Användning hos barn (yngre än 18 år)</u>
Emselex rekommenderas ej till barn.

Intag av andra läkemedel med Emselex
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är framförallt viktigt om du tar något av följande läkemedel då din läkare kan behöva justera dosen av Emselex och/eller av det andra läkemedlet:

- vissa antibiotika (t ex erytromycin, klaritromycin och rifampicin),
- medel mot svampinfektioner (t ex ketokonazol och itrakonazol),
- virushämmande medel (t ex nelfinavir och ritonavir),
- medel vid psykoser (t ex tioridazin),
- vissa medel vid depressioner (t ex imipramin),
- vissa medel mot epilepsi (karbamazepin, barbiturater),
- vissa läkemedel för behandling av hjärtproblem (t ex flekainid, verapamil och digoxin),
- andra antimuskarina läkemedel (t ex tolterodin, oxybutynin och flavoxat).

Informera också din läkare om du tar produkter som innehåller johannesört.

Intag av Emselex med mat och dryck
Intag av föda har ingen effekt på Emselex. Grapefruktjuice kan påverka Emselex. Dosen av Emselex behöver dock inte ändras.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller tror att du är gravid, **kontakta din läkare**. Emselex rekommenderas inte under graviditet.

Om du ammar, **rådfråga din läkare**. Emselex ska tas med försiktighet vid amning.

Körförmåga och användning av maskiner
Emselex kan ge upphov till effekter som yrsel, dimsyn, sömnstörningar och dåsighet. Om du får något av dessa symtom när du tar Emselex ska du kontakta din läkare för råd om dosändring eller eventuell alternativ behandling. Du bör inte framföra fordon eller använda maskiner om du drabbas av dessa symtom. Dessa biverkningar har rapporterats vara mindre vanliga för Emselex (se avsnitt 4).

3. HUR DU TAR EMSELEX

Ta alltid Emselex enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Om du upplever att effekten av Emselex är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller farmaceut.

Hur mycket Emselex skall intas
Den rekommenderade startdosen, även för patienter över 65 år, är 7,5 mg dagligen. Beroende på hur du svarar på denna dos kan din läkare öka dosen till 15 mg dagligen två veckor efter behandlingsstart.

De doser som angetts ovan är lämpliga för personer med lindriga leverproblem och för personer med njurproblem.

Ta Emselex tabletterna en gång dagligen med vatten, vid ungefär samma tid på dagen.

Tabletterna kan tas oberoende av måltid. Svälj tabletten hel. Tabletterna får inte tuggas, delas eller krossas.

Hur länge tas Emselex
Din läkare talar om hur länge behandlingen med Emselex ska hålla på. Avbryt inte behandlingen i förtid bara för att du inte får en omedelbar effekt. Din blåsa kommer att behöva lite tid att anpassa sig. Slutför behandlingen som din läkare föreskrivit. Om du då inte har fått någon effekt av tabletterna, diskutera det med din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Emselex
Om du tagit fler tabletter än du har blivit ordinerad, eller om någon annan har tagit dina tabletter av misstag, kontakta då omedelbart din läkare eller sjukhus för råd. Medtag denna bipacksedel samt kvarvarande tabletter att visa för läkaren då du söker råd. Personer som tagit en överdos kan få muntorrhet, förstoppning, huvudvärk, matsmältningsbesvär och torrhet i näsan. Överdosering med Emselex kan leda till allvarliga symtom vilka kräver akutvård på sjukhus.

Om du har glömt att ta Emselex
Om du glömt att ta Emselex vid den vanliga tidpunkten, ta då tabletten så snart du kommer ihåg, såvida det inte är tid för nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Emselex
Om alla doser tas vid de rekommenderade tidpunkterna har det visat sig att effekten av läkemedlet kan öka i hög grad. Därför är det viktigt att ta Emselex på rätt sätt, enligt beskrivning ovan. Avbryt inte medicineringen med Emselex förrän din läkare säger till dig att göra det. Du bör inte få några biverkningar när behandlingen avslutas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Emselex orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna av Emselex är vanligtvis lindriga och övergående.

Dessa biverkningar kan uppträda med vissa frekvenser vilka är definierade enligt följande:
- mycket vanliga: förekommer hos fler än 1 patient av 10
- vanliga: förekommer hos 1 till 10 patienter av 100
- mindre vanliga: förekommer hos 1 och 10 patienter av 1 000
- sällsynta: förekommer hos 1 till 10 patienter av 10 000
- mycket sällsynta: förekommer hos färre än 1 patient av 10 000
- ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga
Allvarliga allergiska reaktioner inklusive svullnad, främst av ansiktet och halsen.

Övriga biverkningar
Mycket vanliga
Muntorrhet, förstoppning.

Vanliga
Huvudvärk, buksmärta, matsmältningsbesvär, illamående, torra ögon, torrhet i näsa.

Mindre vanliga
Trötthet, skada genom olyckshändelse, svullet ansikte, högt blodtryck, diarré, väderspänning, inflammation i munslemhinnan, ökning av leverenzymer, svullnad, yrsel, sömnlöshet, dåsighet, onormala tankar, rinnande näsa (rinit), hosta, andnöd, torr hud, klåda, hudutslag, svettning, synrubbningar inklusive dimsyn, smakförändringar, urinvägsproblem eller infektion, impotens, flytningar och klåda från slidan, smärtor i urinblåsan, oförmåga att tömma urinblåsan fullständigt.

Ingen känd frekvens
Sänkt stämningsläge/humörförändringar, hallucinationer.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR EMSELEX SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen.
- Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Använd inte förpackningen om den är skadad eller ser ut att ha brutits.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är darifenacin. Varje tablett innehåller 15 mg darifenacin (som hydrobromid).
- Övriga innehållsämnen är kalciumvätefosfat (vattenfritt), hypromellos, magnesiumstearat, polyetylenglykol, talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Emselex 15 mg depottabletter är runda, konvexa, ljust gulröda tabletter, med ”DF” präglat på den ena sidan och ”15” på den andra.

Tabletterna tillhandahålls i tryckförpackningar innehållande 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter eller i multipelförpackning bestående av 140 (10x14) tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning
Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

Tillverkare
Merus Labs Netherlands B.V.
Alexander Battalaan 37
6221 CB Maastricht
Nederländerna

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu