

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emselex 7,5 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet

Hvid rund, konveks tablet, præget med "DF" på den ene side og "7.5" på den modsatte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af urgeinkontinens og/eller øget vandladningsfrekvens og imperiøs vandladning, som kan forekomme hos voksne patienter med overaktiv blæresyndrom.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Den anbefalede startdosering er 7,5 mg daglig. Patienterne bør revurderes 2 uger efter behandlingsstart. For patienter, som behøver større symptomlindring, kan dosis øges til 15 mg daglig afhængigt af individuelt respons.

Ældre (≥65 år)

Den anbefalede startdosis for ældre er 7,5 mg daglig. Patienterne bør revurderes 2 uger efter behandlingsstart med henblik på effekt og sikkerhed. For patienter, som har en acceptabel toleranceprofil, men kræver større symptomlindring, kan dosis øges til 15 mg daglig baseret på individuelt respons (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Emselex bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør dog tilrådes forsigtighed ved behandling af denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med mildt nedsat leverfunktion (Child Pugh A). Der er dog risiko for øget eksponering hos denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse (Child Pugh B) bør kun behandles, hvis fordelene opvejer risiciene, og dosis bør begrænses til 7,5 mg daglig (se pkt. 5.2). Emselex er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) (se pkt. 4.3).

Patienter i samtidig behandling med stoffer, som er potente hæmmere af CYP2D6 eller moderate hæmmere af CYP3A4

Til patienter, som får stoffer, der er potente CYP2D6 hæmmere, såsom paroxetin, terbinafin, quinidin og cimetidin, bør behandlingen starte med en dosis på 7,5 mg. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå forbedret klinisk respons forudsat, at doseringen er vel tolereret. Der bør dog udvises forsigtighed.

Til patienter, som får stoffer, der er moderate CYP3A4 hæmmere, såsom fluconazol, grapefrugtjuice og erythromycin bør behandlingen starte med en dosis på 7,5 mg. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå forbedret klinisk respons forudsat, at doseringen er vel tolereret. Der bør dog udvises forsigtighed.

Administration

Emselex er til oral anvendelse. Tabletterne bør tages en gang daglig sammen med væske. De kan tages med eller uden mad og skal synkes hele. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Emselex er kontraindiceret hos patienter med

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Urinretention.
- Ventrikelretention.
- Ukontrolleret snærvinklet glaukom.
- Myastenia gravis.
- Svær leverfunktionsnedsættelse (Child Pugh C).
- Svær colitis ulcerosa.
- Toksisk megacolon.
- Samtidig behandling med potente CYP3A4 hæmmere (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Emselex skal anvendes med forsigtighed til patienter med autonom neuropati, hiatushernie, klinisk signifikant blæreobstruktion, risiko for urinretention, svær forstoppelse eller gastrointestinal obstruktion såsom pylorusstenose.

Emselex bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som er i behandling for snærvinkel glaukom (se pkt. 4.3).

Andre årsager til hyppig vandladning (hjertesvigt eller renal sygdom) bør undersøges før behandling med Emselex. Hvis urinvejsinfektion forekommer, skal passende antibakteriel behandling startes.

Emselex bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for nedsat gastrointestinal motilitet, gastroøsofagal reflux og/eller samtidig tager lægemidler, der kan være årsag til eller forværre esophagitis (så som orale bisphosphonater).

Sikkerhed og effekt er endnu ikke undersøgt hos patienter med neurologisk betinget overaktiveret detrusor.

Der bør udvises forsigtighed, når antimuskarinika udskrives til patienter med præeksisterende hjertelidelser.

Som ved andre antimuskarinika skal patienterne informeres om at stoppe med at tage Emselex og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis de oplever ødem på tungen eller i svælget eller vejtrækningsproblemer (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekt af andre lægemidler på darifenacin

Darifenacins metabolisme medieres primært af cytochrom P450 enzymer CYP2D6 og CYP3A4. Hæmmere af disse enzymer kan derfor øge darifenacins eksponering.

CYP2D6 hæmmere

Til patienter, som får stoffer, der er potente CYP2D6 hæmmere (fx paroxetin, terbinafin, cimetidin og quinidin), er den anbefalede begyndelsesdosis 7,5 mg daglig. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå et forbedret klinisk respons, forudsat at dosering er veltolereret. Samtidig behandling med potente CYP2D6 hæmmere resulterer i en øget eksponering (fx 33% for 20 mg paroxetin ved en dosering på 30 mg darifenacin).

CYP3A4 hæmmere

Darifenacin bør ikke anvendes sammen med potente CYP3A4 hæmmere (se pkt. 4.3), så som proteasehæmmere (fx ritonavir), ketoconazol og itraconazol. Potente P-glycoprotein hæmmere som ciclosporin og verapamil bør også undgås. Co-administration af darifenacin 7,5 mg og den potente CYP3A4 hæmmer ketoconazol 400 mg, resulterede i 5 gange så høj AUC for darifenacin ved steady-state. Hos patienter, som har beskeden metabolisme, øges eksponeringen af darifenacin cirka 10 gange. Grundet en større indsats af CYP3A4 efter højere darifenacin doser, forventes størrelsen af effekten at være mere udtalt, når ketoconazol kombineres med darifenacin 15 mg.

Ved co-administrering med moderate CYP3A4 hæmmere, som erythromycin, clarithromycin, telithromycin, fluconazol og grapefrugtjuice, bør den anbefalede begyndelsesdosis af darifenacin være 7,5 mg daglig. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå et forbedret klinisk respons, forudsat at dosering er veltolereret. Hos patienter med stor metabolisme var AUC₂₄ og C_{max} for darifenacin 95% og 128% højere ved doseringen 30 mg 1 gang daglig, når erythromycin (moderat CYP3A4 hæmmer) blev co-administreret med darifenacin, end når darifenacin blev taget alene.

Enzym induktorer

Stoffer, som er CYP3A4 induktorer, som rifampicin, carbamazepin, barbiturater og prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), vil sandsynligvis nedsætte plasmakoncentrationen af darifenacin.

Effekt af darifenacin på andre lægemidler

CYP2D6 substrater

Darifenacin er en moderat hæmmer af enzymet CYP2D6. Der tilrådes forsigtighed, når darifenacin anvendes samtidig med lægemidler, som fortrinsvis metaboliseres af CYP2D6, og som har et snævert terapeutisk vindue, såsom flecainide, thioridazine eller tricycliske antidepressiva som imipramin. Effekten af darifenacin på metabolismen af CYP2D6 substrater er hovedsagelig klinisk relevant for CYP2D6 substrater, som dosistitreres individuelt.

CYP3A4 substrater

Behandling med darifenacin resulterede i en lettere øget eksponering af CYP3A4 substratet midazolam. Tilgængelige data tyder dog ikke på, at darifenacin ændrer hverken midazolam clearance eller biotilgængelighed. Det kan derfor konkluderes, at administration af darifenacin ikke ændrer farmakokinetikken af CYP3A4 substrater *in vivo*. Interaktionen med midazolam mangler klinisk relevans, og derfor er det ikke nødvendigt med dosisjustering for CYP3A4 substrater.

Warfarin

Standard tidsmonitorering af terapeutisk protrombin skal fortsættes uændret. Effekten af warfarin på protrombin blev ikke ændret ved samtidig administration af darifenacin.

Digoxin

Monitoring af digoxin bør foretages, når behandling med darifenacin initieres og afsluttes samt ved ændring af darifenacin doseringen. Samtidig indgift af 30 mg darifenacin 1 gang daglig, (det dobbelte af den anbefalede daglige dosis) og digoxin ved steady state resulterede i en lille øgning af digoxin eksponering (AUC: 16% og C_{max}: 20%). Den øgede digoxin eksponering kan skyldes konkurrence

mellem darifenacin og digoxin om P-glycoprotein. Andre transportrelaterede interaktioner kan ikke udelukkes.

Antimuskarine stoffer

Som for andre antimuskarine stoffer kan samtidig brug af lægemidler, der har antimuskarine egenskaber, som oxybutynin, tolterodin og flavoxat, føre til øget terapeutisk effekt og mere udtalte bivirkninger. Potentiering af antikolinerg effekt med anti-parkinson midler og tricykliske antidepressiva kan også forekomme, hvis antimuskarine stoffer bruges samtidig med sådanne lægemidler. Der er dog ikke udført interaktionsstudier med anti-parkinson midler og tricykliske antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset dokumentation for brugen af darifenacin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist toksicitet ved fødsel (for detaljer, se pkt. 5.3). Emselex anbefales ikke under graviditet.

Amning

Darifenacin udskilles i mælk hos rotter. Det er ukendt, om darifenacin udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Der bør foretages en vurdering af fordele og risiciene, når der skal tages en beslutning om at undlade amning eller at undlade Emselexbehandling under amning.

Fertilitet

Der findes ikke humane fertilitetsdata for darifenacin. Darifenacin havde ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter eller på reproduktionsorganerne hos han/hunrotter og han/hunhunde (for detaljer, se pkt. 5.3). Kvinder i den fødedygtige alder bør informeres om manglen på fertilitetsdata, og Emselex bør kun gives, efter individuelle risici og fordele er vurderet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Som for andre antimuskarine stoffer kan Emselex give bivirkninger såsom svimmelhed, sløret syn, søvnløshed og somnolens. Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Disse bivirkninger er for Emselex rapporteret som værende usædvanlige.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

I overensstemmelse med den farmakologiske profil er de hyppigst rapporterede bivirkninger mundtørhed (som forekom hos 20,2% og 35% af patienterne behandlet med henholdsvis 7,5 mg og 15 mg darifenacin, 18,7% efter fleksibel dosistitrering og 8% - 9% for placebo) og forstoppelse (14,8% og 21% for henholdsvis 7,5 mg og 15 mg dosis darifenacin, 20,9% efter fleksibel dosistitrering og 5,4% - 7,9% for placebo). I almindelighed er de antikolinerge bivirkninger dosisafhængige.

Antallet af patienter som stoppede behandlingen på grund af disse bivirkninger var dog lav (mundtørhed: 0% - 0,9% og forstoppelse: 0,6% - 2,2% for darifenacin, afhængig af dosis; og 0% og 0,3% for placebo, for henholdsvis mundtørhed og forstoppelse).

Tabuleret liste over bivirkninger

Frekvensen af bivirkninger er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i faldende rækkefølge af alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkninger for Emselex 7,5 mg og 15 mg depottabletter

Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke almindelig	Urinvejsinfektion
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Søvnløshed, unormale tanker
Ikke kendt	Forvirret tilstand*
Ikke kendt	Nedtrykthed/humørsvingninger*
Ikke kendt	Hallucination*
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine
Ikke almindelig	Svimmelhed, smagsforstyrrelser, somnolens
Øjne	
Almindelig	Tørre øjne
Ikke almindelig	Synsforstyrrelser, inklusive sløret syn
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Tørhed i næsen
Ikke almindelig	Dyspnø, hoste, rinit
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Forstoppelse, tør mund
Almindelig	Mavesmerter, kvalme, dyspepsia
Ikke almindelig	Flatulens, diarré, ulcerative stomatit
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Udslæt, tør hud, kløe, hyperhidrose
Ikke kendt	Generaliserede overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt	Muskelkramper*
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Urinretension, urinvejsforstyrrelse, blæresmerter
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Eretil dysfunction, vaginit
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	Perifert ødem, asteni, ansigtsødem, ødem
Undersøgelser	
Ikke almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke almindelig	Skade

*observeret ved erfaring efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I de kliniske studier med doseringen af 7,5 mg og 15 mg Emselex var bivirkningsrapporteringen som vist i ovenstående tabel. De fleste af bivirkningerne var milde til moderate og førte hos hovedparten af patienterne ikke til seponering af behandlingen.

Behandling med Emselex kan muligvis maskere symptomer associeret til lidelser i galdeblæren. Der var imidlertid ingen sammenhæng mellem forekomst af bivirkninger relateret til galdevejen hos darifenacinbehandlede patienter og stigende alder.

Hyppigheden af bivirkninger ved doseringerne af 7,5 mg og 15 mg Emselex faldt i løbet af behandlingsperioden på 6 måneder. En lignende udvikling sås også i frekvensen af ophør med behandlingen.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Emselex er i kliniske studier blevet administreret i doser op til 75 mg (5 gange den maksimale terapeutiske dosering). De mest almindelige bivirkninger var mundtørhed, forstoppelse, hovedpine, dyspepsi og nasal tørhed. Overdosering med darifenacin kan imidlertid potentielt føre til svære antikolinerge virkninger, og skal behandles i overensstemmelse hermed. Behandlingen skal rettes mod at modvirke de antikolinerge symptomer under nøje medicinsk overvågning. Brug af stoffer som physostigmin kan medvirke til at revertere sådanne symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika, lægemidler til urinfrekvens og -inkontinens, ATC-kode: G04BD10.

Virkningsmekanisme

Darifenacin er en selektiv muskarin M3 receptorantagonist (M₃ SRA) *in vitro*. M3 receptoren er den vigtigste undergruppe der kontrollerer urinblærens muskelkontraktion. Det vides ikke, om denne selektivitet for M3 receptorer, kan overføres til nogen klinisk fordel, når symptomer på overaktiv blæresyndrom behandles.

Klinisk virkning og sikkerhed

Cytometriske studier udført med darifenacin hos patienter med ufrivillige blærekontraktioner viste øget blærekapacitet, øget volumentærskel for ustabile kontraktioner og mindske frekvens af ustabile detrusorkontraktioner.

Behandling med Emselex administreret i doser á 7,5 mg og 15 mg daglig er blevet undersøgt i fire dobbelt-blindede, randomiserede, kontrollerede fase III kliniske studier på mandlige og kvindelige patienter med symptomer på overaktiv blære. Som det ses i tabel 2 herunder, viste en samlet analyse af behandlingerne på 3 af studierne for både Emselex 7,5 mg og 15 mg en signifikant forbedring i det primære endepunkt, reduktion af inkontinensepisoder, i forhold til placebo.

Tabel 2: Samlet analyse af data fra tre fase III kliniske studier bestemt på faste doser á 7,5 mg og 15 mg Emselex

Dosering	N	Inkontinensepisoder pr uge				95% KI	P værdi ²
		Basis-niveau (median)	Uge 12 (median)	Ændring fra basisniveau (median)	Forskel fra placebo ¹ (median)		
Emselex 7,5 mg 1 gang daglig	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 1 gang daglig	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: median forskel fra placebo ved ændringer fra basisniveau

² Opdelt Wilcoxon test for forskellen fra placebo.

Emselex doser á 7,5 mg og 15 mg reducerede signifikant både alvorlighed og antallet af imperiøs vandladning og antallet af sygelig trang til vandladning, mens der ses en signifikant øgning af middelvolumen målt fra basisniveau.

Behandling med 7,5 mg og 15 mg Emselex viste statistisk signifikant forbedring af nogle livskvalitetsmål i forhold til placebo målt med Kings Health Questionnaire, inkluderende betydning af at være inkontinent, begrænsninger i adfærd, sociale begrænsninger og mål for sværhedsgrad.

Den procentvise median reduktion i antallet af inkontinensepisoder pr. uge i forhold til basisniveau var for både 7,5 mg og 15 mg, ens for mænd og kvinder. Den observerede forskel fra placebo i form af procentisk og absolut reduktion i inkontinensepisoder var lavere for mænd end for kvinder.

Effekten af behandling med 15 mg og 75 mg darifenacin på QT/QTc intervallet blev evalueret i et studie på 6 dage med 179 raske voksne (44% mænd: 56% kvinder) i alderen 18 til 65 år (til steady state). Terapeutiske og supra-terapeutiske doser af darifenacin resulterede ikke i nogen øget forlængelse af QT/QTc interval fra basisniveau ved maksimal darifenacin eksponering, sammenlignet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Darifenacin metaboliseres af CYP3A4 og CYP2D6. Grundet genetiske forskelle, mangler omkring 7% af kauasiere CYP2D6 enzymet og siges at have beskeden metabolisme. Nogle få procent af populationen har øget CYP2D6 enzym niveau (ultra hurtig metabolisme). Med mindre andet er angivet gælder informationerne herunder for patienter med et normalt CYP2D6 aktivitet (stor metabolisme).

Absorption

På grund af stor first-pass metabolisme har darifenacin en biotilgængelighed ved steady state omkring 15% og 19% efter doser på 7,5 mg og 15 mg daglig. Maximal plasmakoncentration nås efter ca. 7 timer og steady-state plasmakoncentrationen opnås på 6.dagen for påbegyndt behandling. Ved steady-state er fluktationerne mellem laveste og højeste plasmakoncentrationer af darifenacin små (PTF: 0,87 for 7,5 mg og 0,76 for 15 mg), hvilket betyder, at terapeutisk plasmakoncentration bibeholdes over doseringsintervallet. Fødeindtagelse har ingen indvirkning på darifenacins farmakokinetik ved kontinuerlig indtagelse af depottabletterne.

Fordeling

Darifenacin er en lipofil base, 98% er bundet til plasmaproteiner (primært alfa-1-syre-glycoprotein). Steady-state fordelingsvolumen (V_{ss}) er estimeret til 163 l.

Biotransformation

Darifenacin metaboliseres efter oral indgift hovedsagelig i leveren.

Darifenacin undergår signifikant metabolisme af cytochrom CYP3A4 og CYP2D6 i leveren og i tarmvæggen af CYP3A4. De tre vigtigste metaboliseringsveje er følgende:
monohydroxylering i dihydrobenzofuranringen;
åbning af dihydrobenzofuranringen og;
N-dealkylering af nitrogen i pyrrolidin.

De initiale metabolitter som dannes ved hydroxylering og N-dealkylering er de vigtigste cirkulerende hovedmetabolitter. Ingen af disse bidrager signifikant til den kliniske effekt.

Darifenacins farmakokinetik er dosisafhængig ved steady state på grund af mætning af CYP2D6 enzymet.

Fordobling af darifenacindosis fra 7,5 mg til 15 mg resulterer i 150% øgning ved steady state eksponering. Denne dosisafhængighed skyldes formodentlig mætning af den CYP2D6 katalyserede metabolisme, muligvis sammen med mætning af CYP3A4-medieret metabolisme i tarmvæggen.

Elimination

Efter oral administration af ^{14}C -darifenacin til frivillige raske forsøgspersoner, blev cirka 60% af radioaktiviteten genfundet i urinen og 40% i fæces. Kun en lille procentdel af den udskilte mængde var uomdannet darifenacin (3%). Darifenacinclearance er beregnet til 40 l/time. Eliminations halveringstiden af darifenacin efter kontinuerlig dosering er ca. 13-19 timer.

Specielle patientgrupper

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse af patientdata indikerede at ekspositionen var 23% lavere hos mænd end hos kvinder (se pkt. 5.1).

Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse af patientdata indikerede en tendens til, at clearance falder med alderen (19% pr. 10-år baseret på fase III populationsfarmakokinetikanalyse af patienter i alderen 60–89 år), se pkt. 4.2.

Børn

Der er ikke foretaget farmakokinetiske undersøgelser med darifenacin hos børn.

Patienter med beskeden CYP2D6 metabolisme

Principielt er metabolismen af darifenacin hos patienter med beskeden CYP2D6 metabolisme medieret af CYP3A4. I et farmakokinetisk studie af patienter med beskeden metabolisme var eksponeringen 164% og 99% højere ved steady state ved behandling med henholdsvis 7,5 mg og 15 mg en gang daglig. Det er dog indikeret i en fase III populationsfarmakokinetikanalyse, at ved gennemsnitlig steady state er eksponering 66% højere hos patienter med beskeden metabolisme i forhold til patienter med stor metabolisme. Der var et betydeligt overlap mellem omfanget af eksponering set i de to populationer (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

I et lille forsøg med patienter (n=24) med varierende grader af nyreinsufficiens (creatinin clearance mellem 10 ml/min og 136 ml/min) som fik 15 mg darifenacin en gang daglig indtil steady state sås ikke sammenhæng mellem nyrefunktion og darifenacin clearance (se pkt. 4.2).

Leverinsufficiens

Darifenacins farmakokinetik blev undersøgt hos en gruppe patienter med mild (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsat leverfunktion. Disse patienter blev behandlet med 15 mg darifenacin en gang daglig til steady state blev opnået. Let nedsat leverfunktion havde ingen indvirkning på darifenacins farmakokinetik. Proteinbinding af darifenacin blev dog påvirket af moderat leverinsufficiens. Ubundet darifenacin eksponering blev beregnet til at være 4,7 gange højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Der var ikke nogen indvirkning på fertiliteten hos han- og hunrotter behandlet med orale doser på op til 50 mg/kg/dag (78 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved den maksimalt anbefalede humane dosis [MRHD]). Der var ingen indvirkning på reproduktionsorganerne hos hverken han- eller hunhunde behandlet i 1 år med orale doser på op til 6 mg/kg/dag (82 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved MRHD). Darifenacin var ikke teratogent i rotter og kaniner i doser op til henholdsvis 50 og 30 mg/kg/dag. Ved en dosis på 50 mg/kg/dag i rotter (59 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved MRHD) blev der observeret forsinkelse i ossifikationen af sakrale og kaudale vertebrae. Ved en dosis på 30 mg/kg/dag i kaniner (28 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved MRHD) blev der observeret maternal toksicitet og føtotoksicitet (øget post-implantationstab og nedsat antal levedygtige fostre per kuld). I peri- og postnatale studier i rotter, blev

der observeret dystoci, øget fosterdød *in utero* og toksicitet for postnatal udvikling (ungernes kropsvægt og udvikling af karaktertræk) ved systemiske eksponeringsniveauer på op til 11 gange AUC_{0-24h} af den frie plasmakoncentration ved MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Calciumhydrogenphosphat, vandfri

Hypromellose

Magnesiumstearat

Filmcoating

Polyethylenglycol

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar PVC/CTFE/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium blister i kartoner indeholdende 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter som enkeltpakning eller i multipakninger indeholdende 140 (10x14) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/294/001-006

EU/1/04/294/013

EU/1/04/294/015-020

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 Oktober 2004

Dato for seneste fornyelse: 24 September 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emselex 15 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet

Let ferskenfarvet rund, konveks tablet præget med "DF" på den ene side og "15" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af urgeinkontinens og/eller øget vandladningsfrekvens og imperiøs vandladning, som kan forekomme hos voksne patienter med overaktiv blæresyndrom.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Den anbefalede startdosering er 7,5 mg daglig. Patienterne bør revurderes 2 uger efter behandlingsstart. For patienter, som behøver større symptomlindring, kan dosis øges til 15 mg daglig afhængigt af individuelt respons.

Ældre (≥65 år)

Den anbefalede startdosis for ældre er 7,5 mg daglig. Patienterne bør revurderes 2 uger efter behandlingsstart med henblik på effekt og sikkerhed. For patienter, som har en acceptabel toleranceprofil, men kræver større symptomlindring, kan dosis øges til 15 mg daglig baseret på individuelt respons (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Emselex bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør dog tilrådes forsigtighed ved behandling af denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med mildt nedsat leverfunktion (Child Pugh A). Der er dog risiko for øget eksponering hos denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

Patienter med moderat leverfunktionsnedsættelse (Child Pugh B) bør kun behandles, hvis fordelene opvejer risiciene, og dosis bør begrænses til 7,5 mg daglig (se pkt. 5.2). Emselex er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) (se pkt. 4.3).

Patienter i samtidig behandling med stoffer, som er potente hæmmere af CYP2D6 eller moderate hæmmere af CYP3A4

Til patienter, som får stoffer, der er potente CYP2D6 hæmmere, såsom paroxetin, terbinafin, quinidin og cimetidin, bør behandlingen starte med en dosis på 7,5 mg. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå forbedret klinisk respons forudsat, at doseringen er vel tolereret. Der bør dog udvises forsigtighed.

Til patienter, som får stoffer, der er moderate CYP3A4 hæmmere, såsom fluconazol, grapefrugtjuice og erythromycin bør behandlingen starte med en dosis på 7,5 mg. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå forbedret klinisk respons forudsat, at doseringen er vel tolereret. Der bør dog udvises forsigtighed.

Administration

Emselex er til oral anvendelse. Tabletterne bør tages en gang daglig sammen med væske. De kan tages med eller uden mad og skal synkes hele. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Emselex er kontraindiceret hos patienter med

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Urinretention.
- Ventrikelretention.
- Ukontrolleret snærvinklet glaukom.
- Myastenia gravis.
- Svær leverfunktionsnedsættelse (Child Pugh C).
- Svær colitis ulcerosa.
- Toksisk megacolon.
- Samtidig behandling med potente CYP3A4 hæmmere (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Emselex skal anvendes med forsigtighed til patienter med autonom neuropati, hiatushernie, klinisk signifikant blæreobstruktion, risiko for urinretention, svær forstoppelse eller gastrointestinal obstruktion såsom pylorusstenose.

Emselex bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som er i behandling for snærvinkel glaukom (se pkt. 4.3).

Andre årsager til hyppig vandladning (hjertesvigt eller renal sygdom) bør undersøges før behandling med Emselex. Hvis urinvejsinfektion forekommer, skal passende antibakteriel behandling startes.

Emselex bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for nedsat gastrointestinal motilitet, gastroøsofagal reflux og/eller samtidig tager lægemidler, der kan være årsag til eller forværre esophagitis (så som orale bisphosphonater).

Sikkerhed og effekt er endnu ikke undersøgt hos patienter med neurologisk betinget overaktiveret detrusor.

Der bør udvises forsigtighed, når antimuskarinika udskrives til patienter med præeksisterende hjertelidelser.

Som ved andre antimuskarinika skal patienterne informeres om at stoppe med at tage Emselex og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis de oplever ødem på tungen eller i svælget eller vejrtrækningsproblemer (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekt af andre lægemidler på darifenacin

Darifenacins metabolisme medieres primært af cytochrom P450 enzymer CYP2D6 og CYP3A4. Hæmmere af disse enzymer kan derfor øge darifenacins eksponering.

CYP2D6 hæmmere

Til patienter, som får stoffer, der er potente CYP2D6 hæmmere (fx paroxetin, terbinafin, cimetidin og quinidin), er den anbefalede begyndelsesdosis 7,5 mg daglig. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå et forbedret klinisk respons, forudsat at dosering er veltolereret. Samtidig behandling med potente CYP2D6 hæmmere resulterer i en øget eksponering (fx 33% for 20 mg paroxetin ved en dosering på 30 mg darifenacin).

CYP3A4 hæmmere

Darifenacin bør ikke anvendes sammen med potente CYP3A4 hæmmere (se pkt. 4.3), så som proteasehæmmere (fx ritonavir), ketoconazol og itraconazol. Potente P-glycoprotein hæmmere som ciclosporin og verapamil bør også undgås. Co-administration af darifenacin 7,5 mg og den potente CYP3A4 hæmmer ketoconazol 400 mg, resulterede i 5 gange så høj AUC for darifenacin ved steady-state. Hos patienter, som har beskeden metabolisme, øges eksponeringen af darifenacin cirka 10 gange. Grundet en større indsats af CYP3A4 efter højere darifenacin doser, forventes størrelsen af effekten at være mere udtalt, når ketoconazol kombineres med darifenacin 15 mg.

Ved co-administrering med moderate CYP3A4 hæmmere, som erythromycin, clarithromycin, telithromycin, fluconazol og grapefrugtjuice, bør den anbefalede begyndelsesdosis af darifenacin være 7,5 mg daglig. Doseringen kan titreres til 15 mg daglig for at opnå et forbedret klinisk respons, forudsat at dosering er veltolereret. Hos patienter med stor metabolisme var AUC₂₄ og C_{max} for darifenacin 95% og 128% højere ved doseringen 30 mg 1 gang daglig, når erythromycin (moderat CYP3A4 hæmmer) blev co-administreret med darifenacin, end når darifenacin blev taget alene.

Enzym induktorer

Stoffer, som er CYP3A4 induktorer, som rifampicin, carbamazepin, barbiturater og prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), vil sandsynligvis nedsætte plasmakoncentrationen af darifenacin.

Effekt af darifenacin på andre lægemidler

CYP2D6 substrater

Darifenacin er en moderat hæmmer af enzymet CYP2D6. Der tilrådes forsigtighed, når darifenacin anvendes samtidig med lægemidler, som fortrinsvis metaboliseres af CYP2D6, og som har et snævert terapeutisk vindue, såsom flecainide, thioridazine eller tricycliske antidepressiva som imipramin. Effekten af darifenacin på metabolismen af CYP2D6 substrater er hovedsagelig klinisk relevant for CYP2D6 substrater, som dosistitreres individuelt.

CYP3A4 substrater

Behandling med darifenacin resulterede i en lettere øget eksponering af CYP3A4 substratet midazolam. Tilgængelige data tyder dog ikke på, at darifenacin ændrer hverken midazolam clearance eller biotilgængelighed. Det kan derfor konkluderes, at administration af darifenacin ikke ændrer farmakokinetikken af CYP3A4 substrater *in vivo*. Interaktionen med midazolam mangler klinisk relevans, og derfor er det ikke nødvendigt med dosisjustering for CYP3A4 substrater.

Warfarin

Standard tidsmonitorering af terapeutisk protrombin skal fortsættes uændret. Effekten af warfarin på protrombin blev ikke ændret ved samtidig administration af darifenacin.

Digoxin

Monitoring af digoxin bør foretages, når behandling med darifenacin initieres og afsluttes samt ved ændring af darifenacin doseringen. Samtidig indgift af 30 mg darifenacin 1 gang daglig, (det dobbelte af den anbefalede daglige dosis) og digoxin ved steady state resulterede i en lille øgning af digoxin eksponering (AUC: 16% og C_{max}: 20%). Den øgede digoxin eksponering kan skyldes konkurrence

mellem darifenacin og digoxin om P-glycoprotein. Andre transportrelaterede interaktioner kan ikke udelukkes.

Antimuskarine stoffer

Som for andre antimuskarine stoffer kan samtidig brug af lægemidler, der har antimuskarine egenskaber, som oxybutynin, tolterodin og flavoxat, føre til øget terapeutisk effekt og mere udtalte bivirkninger. Potentiering af antikolinerg effekt med anti-parkinson midler og tricykliske antidepressiva kan også forekomme, hvis antimuskarine stoffer bruges samtidig med sådanne lægemidler. Der er dog ikke udført interaktionsstudier med anti-parkinson midler og tricykliske antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset dokumentation for brugen af darifenacin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist toksicitet ved fødsel (for detaljer, se pkt. 5.3). Emselex anbefales ikke under graviditet.

Amning

Darifenacin udskilles i mælk hos rotter. Det er ukendt, om darifenacin udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Der bør foretages en vurdering af fordele og risiciene, når der skal tages en beslutning om at undlade amning eller at undlade Emselexbehandling under amning.

Fertilitet

Der findes ikke humane fertilitetsdata for darifenacin. Darifenacin havde ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hunrotter eller på reproduktionsorganerne hos han/hunrotter og han/hunhunde (for detaljer, se pkt. 5.3). Kvinder i den fødedygtige alder bør informeres om manglen på fertilitetsdata, og Emselex bør kun gives, efter individuelle risici og fordele er vurderet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Som for andre antimuskarine stoffer kan Emselex give bivirkninger såsom svimmelhed, sløret syn, søvnløshed og somnolens. Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Disse bivirkninger er for Emselex rapporteret som værende usædvanlige.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

I overensstemmelse med den farmakologiske profil er de hyppigst rapporterede bivirkninger mundtørhed (som forekom hos 20,2% og 35% af patienterne behandlet med henholdsvis 7,5 mg og 15 mg darifenacin, 18,7% efter fleksibel dosistitrering og 8% - 9% for placebo) og forstoppelse (14,8% og 21% for henholdsvis 7,5 mg og 15 mg dosis darifenacin, 20,9% efter fleksibel dosistitrering og 5,4% - 7,9% for placebo). I almindelighed er de antikolinerge bivirkninger dosisafhængige.

Antallet af patienter som stoppede behandlingen på grund af disse bivirkninger var dog lav (mundtørhed: 0% - 0,9% og forstoppelse: 0,6% - 2,2% for darifenacin, afhængig af dosis; og 0% og 0,3% for placebo, for henholdsvis mundtørhed og forstoppelse).

Tabuleret liste over bivirkninger

Frekvensen af bivirkninger er defineret som følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i faldende rækkefølge af alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkninger for Emselex 7,5 mg og 15 mg depottabletter

Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke almindelig	Urinvejsinfektion
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Søvnløshed, unormale tanker
Ikke kendt	Forvirret tilstand*
Ikke kendt	Nedtrykthed/humørsvingninger*
Ikke kendt	Hallucination*
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine
Ikke almindelig	Svimmelhed, smagsforstyrrelser, somnolens
Øjne	
Almindelig	Tørre øjne
Ikke almindelig	Synsforstyrrelser, inklusive sløret syn
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Tørhed i næsen
Ikke almindelig	Dyspnø, hoste, rinit
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Forstoppelse, tør mund
Almindelig	Mavesmerter, kvalme, dyspepsia
Ikke almindelig	Flatulens, diarré, ulcerative stomatit
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Udslæt, tør hud, kløe, hyperhidrose
Ikke kendt	Generaliserede overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke kendt	Muskelkramper*
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Urinretension, urinvejsforstyrrelse, blæresmerter
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Eretil dysfunktion, vaginit
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	Perifert ødem, asteni, ansigtsødem, ødem
Undersøgelser	
Ikke almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Ikke almindelig	Skade

*observeret ved erfaring efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I de kliniske studier med doseringen af 7,5 mg og 15 mg Emselex var bivirkningsrapporteringen som vist i ovenstående tabel. De fleste af bivirkningerne var milde til moderate og førte hos hovedparten af patienterne ikke til seponering af behandlingen.

Behandling med Emselex kan muligvis maskere symptomer associeret til lidelser i galdeblæren. Der var imidlertid ingen sammenhæng mellem forekomst af bivirkninger relateret til galdevejen hos darifenacinbehandlede patienter og stigende alder.

Hyppigheden af bivirkninger ved doseringerne af 7,5 mg og 15 mg Emselex faldt i løbet af behandlingsperioden på 6 måneder. En lignende udvikling sås også i frekvensen af ophør med behandlingen.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Emselex er i kliniske studier blevet administreret i doser op til 75 mg (5 gange den maksimale terapeutiske dosering). De mest almindelige bivirkninger var mundtørhed, forstoppelse, hovedpine, dyspepsi og nasal tørhed. Overdosering med darifenacin kan imidlertid potentielt føre til svære antikolinerge virkninger, og skal behandles i overensstemmelse hermed. Behandlingen skal rettes mod at modvirke de antikolinerge symptomer under nøje medicinsk overvågning. Brug af stoffer som physostigmin kan medvirke til at revertere sådanne symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika, lægemidler til urinfrekvens og -inkontinens, ATC-kode: G04BD10.

Virkningsmekanisme

Darifenacin er en selektiv muskarin M3 receptorantagonist (M₃ SRA) *in vitro*. M3 receptoren er den vigtigste undergruppe der kontrollerer urinblærens muskelkontraktion. Det vides ikke, om denne selektivitet for M3 receptorer, kan overføres til nogen klinisk fordel, når symptomer på overaktiv blæresyndrom behandles.

Klinisk virkning og sikkerhed

Cytometriske studier udført med darifenacin hos patienter med ufrivillige blærekontraktioner viste øget blærekapacitet, øget volumentærskel for ustabile kontraktioner og mindske frekvens af ustabile detrusorkontraktioner.

Behandling med Emselex administreret i doser á 7,5 mg og 15 mg daglig er blevet undersøgt i fire dobbelt-blindede, randomiserede, kontrollerede fase III kliniske studier på mandlige og kvindelige patienter med symptomer på overaktiv blære. Som det ses i tabel 2 herunder, viste en samlet analyse af behandlingerne på 3 af studierne for både Emselex 7,5 mg og 15 mg en signifikant forbedring i det primære endepunkt, reduktion af inkontinensepisoder, i forhold til placebo.

Tabel 2: Samlet analyse af data fra tre fase III kliniske studier bestemt på faste doser á 7,5 mg og 15 mg Emselex

Dosering	N	Inkontinensepisoder pr uge				95% KI	P værdi ²
		Basis-niveau (median)	Uge 12 (median)	Ændring fra basisniveau (median)	Forskel fra placebo ¹ (median)		
Emselex 7,5 mg 1 gang daglig	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 1 gang daglig	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: median forskel fra placebo ved ændringer fra basisniveau

² Opdelt Wilcoxon test for forskellen fra placebo.

Emselex doser á 7,5 mg og 15 mg reducerede signifikant både alvorlighed og antallet af imperiøs vandladning og antallet af sygelig trang til vandladning, mens der ses en signifikant øgning af middelvolumen målt fra basisniveau.

Behandling med 7,5 mg og 15 mg Emselex viste statistisk signifikant forbedring af nogle livskvalitetsmål i forhold til placebo målt med Kings Health Questionnaire, inkluderende betydning af at være inkontinent, begrænsninger i adfærd, sociale begrænsninger og mål for sværhedsgrad.

Den procentvise median reduktion i antallet af inkontinensepisoder pr. uge i forhold til basisniveau var for både 7,5 mg og 15 mg, ens for mænd og kvinder. Den observerede forskel fra placebo i form af procentisk og absolut reduktion i inkontinensepisoder var lavere for mænd end for kvinder.

Effekten af behandling med 15 mg og 75 mg darifenacin på QT/QTc intervallet blev evalueret i et studie på 6 dage med 179 raske voksne (44% mænd: 56% kvinder) i alderen 18 til 65 år (til steady state). Terapeutiske og supra-terapeutiske doser af darifenacin resulterede ikke i nogen øget forlængelse af QT/QTc interval fra basisniveau ved maksimal darifenacin eksponering, sammenlignet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Darifenacin metaboliseres af CYP3A4 og CYP2D6. Grundet genetiske forskelle, mangler omkring 7% af kauasiere CYP2D6 enzymet og siges at have beskeden metabolisme. Nogle få procent af populationen har øget CYP2D6 enzym niveau (ultra hurtig metabolisme). Med mindre andet er angivet gælder informationerne herunder for patienter med et normalt CYP2D6 aktivitet (stor metabolisme).

Absorption

På grund af stor first-pass metabolisme har darifenacin en biotilgængelighed ved steady state omkring 15% og 19% efter doser på 7,5 mg og 15 mg daglig. Maximal plasmakonzentration nås efter ca. 7 timer og steady-state plasmakonzentrationen opnås på 6.dagen for påbegyndt behandling. Ved steady-state er fluktationerne mellem laveste og højeste plasmakonzentrationer af darifenacin små (PTF: 0,87 for 7,5 mg og 0,76 for 15 mg), hvilket betyder, at terapeutisk plasmakonzentration bibeholdes over doseringsintervallet. Fødeindtagelse har ingen indvirkning på darifenacins farmakokinetik ved kontinuerlig indtagelse af depottabletterne.

Fordeling

Darifenacin er en lipofil base, 98% er bundet til plasmaproteiner (primært alfa-1-syre-glycoprotein). Steady-state fordelingsvolumen (V_{ss}) er estimeret til 163 l.

Biotransformation

Darifenacin metaboliseres efter oral indgift hovedsagelig i leveren.

Darifenacin undergår signifikant metabolisme af cytochrom CYP3A4 og CYP2D6 i leveren og i tarmvæggen af CYP3A4. De tre vigtigste metaboliseringsveje er følgende:
monohydroxylering i dihydrobenzofuranringen;
åbning af dihydrobenzofuranringen og;
N-dealkylering af nitrogen i pyrrolidin.

De initiale metabolitter som dannes ved hydroxylering og N-dealkylering er de vigtigste cirkulerende hovedmetabolitter. Ingen af disse bidrager signifikant til den kliniske effekt.

Darifenacins farmakokinetik er dosisafhængig ved steady state på grund af mætning af CYP2D6 enzymet.

Fordobling af darifenacindosis fra 7,5 mg til 15 mg resulterer i 150% øgning ved steady state eksponering. Denne dosisafhængighed skyldes formodentlig mætning af den CYP2D6 katalyserede metabolisme, muligvis sammen med mætning af CYP3A4-medieret metabolisme i tarmvæggen.

Elimination

Efter oral administration af ^{14}C -darifenacin til frivillige raske forsøgspersoner, blev cirka 60% af radioaktiviteten genfundet i urinen og 40% i fæces. Kun en lille procentdel af den udskilte mængde var uomdannet darifenacin (3%). Darifenacinclearance er beregnet til 40 l/time. Eliminations halveringstiden af darifenacin efter kontinuerlig dosering er ca. 13-19 timer.

Specielle patientgrupper

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse af patientdata indikerede at ekspositionen var 23% lavere hos mænd end hos kvinder (se pkt. 5.1).

Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse af patientdata indikerede en tendens til, at clearance falder med alderen (19% pr. 10-år baseret på fase III populationsfarmakokinetikanalyse af patienter i alderen 60–89 år), se pkt. 4.2.

Børn

Der er ikke foretaget farmakokinetiske undersøgelser med darifenacin hos børn.

Patienter med beskeden CYP2D6 metabolisme

Principielt er metabolismen af darifenacin hos patienter med beskeden CYP2D6 metabolisme medieret af CYP3A4. I et farmakokinetisk studie af patienter med beskeden metabolisme var eksponeringen 164% og 99% højere ved steady state ved behandling med henholdsvis 7,5 mg og 15 mg en gang daglig. Det er dog indikeret i en fase III populationsfarmakokinetikanalyse, at ved gennemsnitlig steady state er eksponering 66% højere hos patienter med beskeden metabolisme i forhold til patienter med stor metabolisme. Der var et betydeligt overlap mellem omfanget af eksponering set i de to populationer (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

I et lille forsøg med patienter (n=24) med varierende grader af nyreinsufficiens (creatinin clearance mellem 10 ml/min og 136 ml/min) som fik 15 mg darifenacin en gang daglig indtil steady state sås ikke sammenhæng mellem nyrefunktion og darifenacin clearance (se pkt. 4.2).

Leverinsufficiens

Darifenacins farmakokinetik blev undersøgt hos en gruppe patienter med mild (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsat leverfunktion. Disse patienter blev behandlet med 15 mg darifenacin en gang daglig til steady state blev opnået. Let nedsat leverfunktion havde ingen indvirkning på darifenacins farmakokinetik. Proteinbinding af darifenacin blev dog påvirket af moderat leverinsufficiens. Ubundet darifenacin eksponering blev beregnet til at være 4,7 gange højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Der var ikke nogen indvirkning på fertiliteten hos han- og hunrotter behandlet med orale doser på op til 50 mg/kg/dag (78 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved den maksimalt anbefalede humane dosis [MRHD]). Der var ingen indvirkning på reproduktionsorganerne hos hverken han- eller hunhunde behandlet i 1 år med orale doser på op til 6 mg/kg/dag (82 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved MRHD). Darifenacin var ikke teratogent i rotter og kaniner i doser op til henholdsvis 50 og 30 mg/kg/dag. Ved en dosis på 50 mg/kg/dag i rotter (59 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved MRHD) blev der observeret forsinkelse i ossifikationen af sakrale og kaudale vertebrae. Ved en dosis på 30 mg/kg/dag i kaniner (28 gange $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ af den frie plasmakoncentration ved MRHD) blev der observeret maternal toksicitet og føtotoksicitet (øget post-implantationstab og nedsat antal levedygtige fostre per kuld). I peri- og postnatale studier i rotter, blev

der observeret dystoci, øget fosterdød *in utero* og toksicitet for postnatal udvikling (ungernes kropsvægt og udvikling af karaktertræk) ved systemiske eksponeringsniveauer på op til 11 gange AUC_{0-24h} af den frie plasmakoncentration ved MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Calciumhydrogenphosphat, vandfri

Hypromellose

Magnesiumstearat

Filmcoating

Polyethylenglycol

Hypromellose

Talcum

Titandioxid (E171)

Gul Jernoxid (E172)

Rød Jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar PVC/CTFE/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium blister i kartoner indeholdende 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter som enkeltpakning eller i multipakninger indeholdende 140 (10x14) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/294/007-012

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 Oktober 2004
Dato for seneste fornyelse: 24 September 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELT PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Emselex 7,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNINGER (INKLUSIV "BLUE BOX")****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

140 tabletter
Multipakning bestående af 10 pakker, hver indeholdende 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/294/013 (PVC/CTFE/alu blister)
EU/1/04/294/027 (PVC/PVDC/alu blister)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Emselex 7,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON FOR DELPAKNING AF MULTIPAKNINGER (UDEN "BLUE BOX")

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Emselex 7,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharma& [logo]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELT PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Emselex 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDERKARTON TIL MULTIPAKNINGER (INKLUSIV "BLUE BOX")

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

140 tabletter
Multipakning bestående af 10 pakker, hver indeholdende 14 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/294/014 (PVC/CTFE/alu blister)
EU/1/04/294/028 (PVC/PVDC/alu blister)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Emselex 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON FOR DELPAKNING AF MULTIPAKNINGER (UDEN "BLUE BOX")

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter
Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Emselex 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

pharma& *[logo]*

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

Emselex 7,5 mg depottabletter Darifenacin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emselex
3. Sådan skal du tage Emselex
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvordan virker Emselex

Emselex nedsætter aktiviteten af en overaktiv blære. Dette gør, at du kan vente længere, før du behøver at gå på toilettet, og det øger den urinmængde, som din blære kan holde på.

Hvad bruges Emselex til

Emselex hører til gruppen af stoffer som virker afslappende på blæremusklen. Det anvendes til voksne til behandling af tilstande med symptomer på overaktiv blære – såsom pludselig trang til hurtigt at skulle på toilettet, behov for hyppige toiletbesøg og/eller ikke at nå på toilettet i tide og derfor bliver våd (urgeinkontinens).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emselex

Tag ikke Emselex:

- hvis du er allergisk over for aliskiren eller et af de øvrige indholdsstoffer i Emselex (angivet i punkt 6).
- hvis du har besvær med at tømme blæren (urinretention).
- hvis du har svært ved at tømme mavesækken for indhold (ventrikelretention).
- hvis du har højt tryk i øjet og ikke bliver behandlet for dette (snærvinklet glaukom).
- hvis du har myastenia gravis (en sygdom, som markerer sig ved usædvanlig træthed og svaghed i bestemte muskler).
- hvis du har svær tyktarmsbetændelse (colitis ulcerosa) eller toksisk megacolon (akut udvidelse af tyktarmen pga. komplikationer med infektion eller betændelse).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.
- hvis du tager medicin der kraftigt nedsætter aktiviteten af nogle leverenzymmer, såsom ciclosporin (medicin, der bruges i forbindelse med transplantation for at forhindre organafstødning eller til andre sygdomme fx reumatoid arthritis eller atopisk dermatitis), verapamil (medicin, der bruges til at sænke blodtrykket, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle angina pectoris), medicin mod svampeinfektioner (fx ketoconazol og itraconazol) og visse antivirale lægemidler (fx ritonavir), – se afsnittet ”Brug af anden medicin sammen med Emselex”.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Emselex

- hvis du har autonom neuropati (skade på nerverne, der kommunikerer mellem hjernen og indre organer, muskler, hud og blodårer for at regulere livsvigtige funktioner, inkl. hjerterytmen, blodtrykket og tarmfunktionen) – din læge vil have fortalt dig det, hvis du lider af dette.
- hvis du har en tilstand, hvor et eller flere organer i maven har bevæget sig op i brystet gennem et åbning i mellemgulvet, der fører til halsbrand og hyppig bøvsnings.
- hvis du har besvær med at komme af med urinen og en svag urinstråle.
- hvis du lider af svær forstoppelse (2 eller færre gange afføring om ugen).
- hvis du har fordøjelsesproblemer.
- hvis du har en obstruktiv mave-tarmlidelse (enhver tilstopning af passagen i mave-tarmkanalen, såsom forsnævring af pylorus, den nederste del af maven) – din læge vil have fortalt dig, hvis du lider af dette.
- hvis du tager medicin, der kan forårsage eller forværre betændelse i spiserøret såsom orale bisfosfonater (en klasse af lægemidler, der forebygger tab af knoglemasse og bruges til behandling af knogleskørhed).
- hvis du er i behandling for højt tryk i øjet (snærvinklet glaukom).
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du har en urinvejsinfektion eller andre nyreproblemer.
- hvis du har en overaktiv muskel, der kontrollerer tømningen af blæren, hvilket kan forårsage utilsigtet urinafgang (en tilstand kaldet detrusor overaktivitet) – din læge vil have fortalt dig, hvis du lider af dette.
- hvis du har en hjertesygdom.

Kontakt lægen, inden du begynder at tage Emselex, hvis nogen af ovenstående tilstande gælder for dig.

Hvis du oplever hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller svælg (tegn på angioødem) under behandling med Emselex, skal du straks kontakte lægen og stoppe med at tage Emselex.

Børn og unge

Emselex frarådes til brug hos børn og unge (<18 år).

Brug af anden medicin sammen med Emselex

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette er specielt vigtigt, hvis du tager et af følgende lægemidler, da din læge muligvis skal justere din Emselexdosis og/eller det andet lægemiddel:

- visse antibiotika (fx erythromycin, clarithromycin, telithromycin og rifampicin),
- medicin mod svampeinfektion (fx ketoconazol og itraconazol – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”, fluconazole, terbinafin),
- medicin som bruges til at undertrykke immunsystemet, for eksempel efter organtransplantation (fx ciclosporin – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”),
- antivirale lægemidler (fx ritonavir – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”),
- antipsykotisk medicin (fx thioridazin),
- bestemte typer af medicin mod depression (fx imipramin og paroxetin),
- visse krampestillende midler (carbamacepin, barbiturater),
- visse typer af medicin som bruges til behandling af problemer med hjertet (fx verapamil – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”, flecainid, digoxin og quinidin),
- visse typer af medicin som bruges til behandling af maveproblemer (fx cimetidin),
- andre antimuskarine lægemidler (fx tolterodin, oxybutynin og flavoxat).

Du skal også fortælle din læge, hvis du tager medicin, der indeholder perikon.

Brug af Emselex sammen med mad og drikke

Indtagelse af mad har ingen indflydelse på virkningen af Emselex. Grapefrugtjuice kan påvirke virkningen af Emselex. Fortæl lægen, hvis du tager grapefrugtjuice regelmæssigt.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge Deres din læge til råds, før De du tager bruger dette lægemiddel.

Emselex frarådes under graviditet.

Brug af Emselex bør ske med forsigtighed under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Emselex kan give bivirkninger såsom svimmelhed, sløret syn, søvnproblemer eller døsighed. Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, mens du tager Emselex, skal du kontakte din læge for råd om ændring af doseringen eller overvejelse af alternativ behandling. Du bør ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger. Disse bivirkninger er for Emselex rapporteret til at være "ikke almindelige" (se pkt. 4).

3. Sådan skal du tage Emselex

Tag altid Emselex nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Hvis du mener, at virkningerne af Emselex er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotek herom.

Hvor meget Emselex skal du tage

Den anbefalede startdosis er 7,5 mg daglig. Dette gælder også for patienter over 65 år. Afhængigt af virkningen af Emselex kan din læge øge doseringen til 15 mg daglig efter 2 ugers behandling.

Denne dosering er egnet til patienter med milde leversygdomme eller patienter med nyrelidelser.

Tag Emselex-tabletter en gang daglig sammen med væske, og på omtrent samme tid hver dag.

Tabletterne kan tages med eller uden mad. Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

Hvis du har taget for meget Emselex

Hvis du har taget flere tabletter end lægen har foreskrevet, eller hvis en anden ved et uheld indtager dine tabletter, skal du straks henvende dig til din læge eller på skadestuen for at få råd. Når du søger lægehjælp, skal du sikre dig, at du medbringer denne indlægsseddel og pakningen med de resterende tabletter for at vise dem til lægen. Folk, der har taget en overdosis, kan få tørhed i munden, forstoppelse, hovedpine, fordøjelsesproblemer og tørhed i næsen. Overdosis af Emselex kan give svære symptomer, der kræver akut behandling på sygehus.

Hvis du har glemt at tage Emselex

Hvis du har glemt at tage Emselex til sædvanlig tid, skal du tage medicinen så snart, du husker det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Emselex

Din læge vil fortælle dig hvor længe behandlingen med Emselex skal vare. Du må ikke stoppe behandlingen, selvom du ikke mærker nogen umiddelbar virkning. Din blære har brug for nogen tid til at tilpasse sig. Gennemfør behandlingsforløbet som din læge har foreskrevet. Hvis du ikke har mærket nogen effekt ved behandlingens afslutning, skal du tale med din læge om det.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkninger forårsaget af Emselex er normalt milde og forbigående.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Alvorlige allergiske reaktioner inklusiv hævelse, hovedsageligt i ansigtet og halsen (angioødem).

Andre bivirkninger

Meget almindelige (forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

Mundtørhed, forstoppelse.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

Hovedpine, mavesmerter, nedsat fordøjelse, utilpashed, tørre øjne, tørhed i næsen.

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

Træthed, utilsigtede skader, hævelse i ansigtet, forhøjet blodtryk, diarré, flatulens, sår i mundslimhinden, forhøjede levertal (dette viser unormal funktion af leveren), hævelser inklusive hævelse af hænder, ankler eller fødder, svimmelhed, søvnløshed, døsighed, unormal tankegang, løbende næse (rinitis), hoste, åndenød, tør hud, kløe, hududslæt, svedtendens, synsforstyrrelser inklusive sløret syn, smagsforstyrrelser, urinvejsforstyrrelser eller -infektion, impotens, udflåd og kløe i skeden, blæresmerter, besvær med at tømme blæren.

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Forvirring, nedtrykthed/humørsvingninger, hallucinationer, muskelkramper.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det [nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emselex indeholder

- Aktivt stof: darifenacin. Hver tablet indeholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).
- Øvrige indholdsstoffer: vandfrit calciumhydrogenphosphat, hypromellose, magnesiumstearat, polyethylenglycol, titandioxid (E171) og talcum.

Udseende og pakningsstørrelser

Emselex 7,5 mg depottabletter er runde, konvekse, hvide tabletter, som er præget med "DF" på den ene side og "7.5" på den anden.

Tabletterne er tilgængelige i blisterpakninger, som indeholder 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter eller som multipakninger indeholdende 140 (10x14) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

Fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Emselex på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: information til brugeren

Emselex 15 mg depottabletter

Darifenacin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emselex
3. Sådan skal du tage Emselex
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvordan virker Emselex

Emselex nedsætter aktiviteten af en overaktiv blære. Dette gør, at du kan vente længere, før du behøver at gå på toilettet, og det øger den urinmængde, som din blære kan holde på.

Hvad bruges Emselex til

Emselex hører til gruppen af stoffer som virker afslappende på blæremusklen. Det anvendes til voksne til behandling af tilstande med symptomer på overaktiv blære – såsom pludselig trang til hurtigt at skulle på toilettet, behov for hyppige toiletbesøg og/eller ikke at nå på toilettet i tide og derfor bliver våd (urgeinkontinens).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Emselex

Tag ikke Emselex:

- hvis du er allergisk over for aliskiren eller et af de øvrige indholdsstoffer i Emselex (angivet i punkt 6).
- hvis du har besvær med at tømme blæren (urinretention).
- hvis du har svært ved at tømme mavesækken for indhold (ventrikelretention).
- hvis du har højt tryk i øjet og ikke bliver behandlet for dette (snærvinklet glaukom).
- hvis du har myastenia gravis (en sygdom, som markerer sig ved usædvanlig træthed og svaghed i bestemte muskler).
- hvis du har svær tyktarmsbetændelse (colitis ulcerosa) eller toksisk megacolon (akut udvidelse af tyktarmen pga. komplikationer med infektion eller betændelse).
- hvis du har alvorlige leverproblemer.
- hvis du tager medicin der kraftigt nedsætter aktiviteten af nogle leverenzymer, såsom ciclosporin (medicin, der bruges i forbindelse med transplantation for at forhindre organafstødning eller til andre sygdomme fx reumatoid arthritis eller atopisk dermatitis), verapamil (medicin, der bruges til at sænke blodtrykket, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle angina pectoris), medicin mod svampeinfektioner (fx ketoconazol og itraconazol) og visse antivirale lægemidler (fx ritonavir), – se afsnittet ”Brug af anden medicin sammen med Emselex”.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Emselex

- hvis du har autonom neuropati (skade på nerverne, der kommunikerer mellem hjernen og indre organer, muskler, hud og blodårer for at regulere livsvigtige funktioner, inkl. hjerterytmen, blodtrykket og tarmfunktionen) – din læge vil have fortalt dig det, hvis du lider af dette.
- hvis du har en tilstand, hvor et eller flere organer i maven har bevæget sig op i brystet gennem et åbning i mellemgulvet, der fører til halsbrand og hyppig bøvsnings.
- hvis du har besvær med at komme af med urinen og en svag urinstråle.
- hvis du lider af svær forstoppelse (2 eller færre gange afføring om ugen).
- hvis du har fordøjelsesproblemer.
- hvis du har en obstruktiv mave-tarmlidelse (enhver tilstopning af passagen i mave-tarmkanalen, såsom forsnævring af pylorus, den nederste del af maven) – din læge vil have fortalt dig, hvis du lider af dette.
- hvis du tager medicin, der kan forårsage eller forværre betændelse i spiserøret såsom orale bisfosfonater (en klasse af lægemidler, der forebygger tab af knoglemasse og bruges til behandling af knogleskørhed).
- hvis du er i behandling for højt tryk i øjet (snærvinklet glaukom).
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du har en urinvejsinfektion eller andre nyreproblemer.
- hvis du har en overaktiv muskel, der kontrollerer tømningen af blæren, hvilket kan forårsage utilsigtet urinafgang (en tilstand kaldet detrusor overaktivitet) – din læge vil have fortalt dig, hvis du lider af dette.
- hvis du har en hjertesygdom.

Kontakt lægen, inden du begynder at tage Emselex, hvis nogen af ovenstående tilstande gælder for dig.

Hvis du oplever hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller svælg (tegn på angioødem) under behandling med Emselex, skal du straks kontakte lægen og stoppe med at tage Emselex.

Børn og unge

Emselex frarådes til brug hos børn og unge (<18 år).

Brug af anden medicin sammen med Emselex

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette er specielt vigtigt, hvis du tager et af følgende lægemidler, da din læge muligvis skal justere din Emselexdosis og/eller det andet lægemiddel:

- visse antibiotika (fx erythromycin, clarithromycin, telithromycin og rifampicin),
- medicin mod svampeinfektion (fx ketoconazol og itraconazol – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”, fluconazole, terbinafin),
- medicin som bruges til at undertrykke immunsystemet, for eksempel efter organtransplantation (fx ciclosporin – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”),
- antivirale lægemidler (fx ritonavir – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”),
- antipsykotisk medicin (fx thioridazin),
- bestemte typer af medicin mod depression (fx imipramin og paroxetin),
- visse krampestillende midler (carbamacepin, barbiturater),
- visse typer af medicin som bruges til behandling af problemer med hjertet (fx verapamil – se afsnittet ”Tag ikke Emselex”, flecainid, digoxin og quinidin),
- visse typer af medicin som bruges til behandling af maveproblemer (fx cimetidin),
- andre antimuskariske lægemidler (fx tolterodin, oxybutynin og flavoxat).

Du skal også fortælle din læge, hvis du tager medicin, der indeholder perikon.

Brug af Emselex sammen med mad og drikke

Indtagelse af mad har ingen indflydelse på virkningen af Emselex.

Grapefrugtjuice kan påvirke virkningen af Emselex. Fortæl lægen, hvis du tager grapefrugtjuice regelmæssigt.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge Deres din læge til råds, før De du tager bruger dette lægemiddel.

Emselex frarådes under graviditet.

Brug af Emselex bør ske med forsigtighed under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Emselex kan give bivirkninger såsom svimmelhed, sløret syn, søvnproblemer eller døsighed. Hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, mens du tager Emselex, skal du kontakte din læge for råd om ændring af doseringen eller overvejelse af alternativ behandling. Du bør ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger. Disse bivirkninger er for Emselex rapporteret til at være "ikke almindelige" (se pkt. 4).

3. Sådan skal du tage Emselex

Tag altid Emselex nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Hvis du mener, at virkningerne af Emselex er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotek herom.

Hvor meget Emselex skal du tage

Den anbefalede startdosis er 7,5 mg daglig. Dette gælder også for patienter over 65 år. Afhængigt af virkningen af Emselex kan din læge øge doseringen til 15 mg daglig efter 2 ugers behandling.

Denne dosering er egnet til patienter med milde leversygdomme eller patienter med nyrelidelser.

Tag Emselex-tabletter en gang daglig sammen med væske og på omtrent samme tid hver dag.

Tabletterne kan tages med eller uden mad. Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

Hvis du har taget for meget Emselex

Hvis du har taget flere tabletter end lægen har foreskrevet, eller hvis en anden ved et uheld indtager dine tabletter, skal du straks henvende dig til din læge eller på skadestuen for at få råd. Når du søger lægehjælp, skal du sikre dig, at du medbringer denne indlægsseddel og pakningen med de resterende tabletter for at vise dem til lægen. Folk, der har taget en overdosis, kan få tørhed i munden, forstoppelse, hovedpine, fordøjelsesproblemer og tørhed i næsen. Overdosis af Emselex kan give svære symptomer, der kræver akut behandling på sygehus.

Hvis du har glemt at tage Emselex

Hvis du har glemt at tage Emselex til sædvanlig tid, skal du tage medicinen så snart, du husker det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Emselex

Din læge vil fortælle dig hvor længe behandlingen med Emselex skal vare. Du må ikke stoppe behandlingen, selvom du ikke mærker nogen umiddelbar virkning. Din blære har brug for nogen tid til at tilpasse sig. Gennemfør behandlingsforløbet som din læge har foreskrevet. Hvis du ikke har mærket nogen effekt ved behandlingens afslutning, skal du tale med din læge om det.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkninger forårsaget af Emselex er normalt milde og forbigående.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Alvorlige allergiske reaktioner inklusiv hævelse, hovedsageligt i ansigtet og halsen (angioødem).

Andre bivirkninger

Meget almindelige (forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

Mundtørhed, forstoppelse.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

Hovedpine, mavesmerter, nedsat fordøjelse, utilpashed, tørre øjne, tørhed i næsen.

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

Træthed, utilsigtede skader, hævelse i ansigtet, forhøjet blodtryk, diarré, flatulens, sår i mundslimhinden, forhøjede levertal (dette viser unormal funktion af leveren), hævelser inklusive hævelse af hænder, ankler eller fødder, svimmelhed, søvnløshed, døsighed, unormal tankegang, løbende næse (rinitis), hoste, åndenød, tør hud, kløe, hududslæt, svedtendens, synsforstyrrelser inklusive sløret syn, smagsforstyrrelser, urinvejsforstyrrelser eller -infektion, impotens, udflåd og kløe i skeden, blæresmerter, besvær med at tømme blæren.

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Forvirring, nedtrykthed/humørsvingninger, hallucinationer, muskelkramper.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevar blisterpakningen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emselex indeholder

- Aktivt stof: darifenacin. Hver tablet indeholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).
- Øvrige indholdsstoffer: vandfrit calciumhydrogenphosphat, hypromellose, magnesiumstearat, polyethylenglycol, talcum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Emselex 15 mg depottabletter er runde, konvekse, let ferskenfarvede tabletter, som er præget med "DF" på den ene side og "15" på den anden.

Tabletterne er tilgængelige i blisterpakninger, som indeholder 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter eller som multipakninger indeholdende 140 (10x14) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

Fremstiller

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Emselex på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for darifenacin er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de foreliggende data om risiko/risici fra litteraturen, spontane rapporter, herunder i 8 tilfælde omfatter en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv *de-challenge* og/eller *re-challenge* og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme er PRAC af den holdning, at en årsagssammenhæng mellem darifenacin og forvirringstilstand i det mindste er en rimelig mulighed.

I lyset af de foreliggende data om risiko/risici fra litteraturen, spontane rapporter, herunder 2 tilfælde med positiv *de-challenge*, positiv *rechallenge* og kompatibel tid til debut (TTO), 5 tilfælde med kompatibel TTO og positiv *de-challenge* og 13 andre tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng er PRAC af den mening, at en årsagssammenhæng mellem darifenacin og muskelkrampe i det mindste er en rimelig mulighed.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder darifenacin, bør ændres i henhold hertil.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for darifenacin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende darifenacin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.