BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 7,5 mg darifenacine (als hydrobromide)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Witte, ronde, convexe tablet, met “DF” aan één zijde en “7.5” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van aandrang (urge) incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie en verhoogde aandrang zoals kan optreden bij volwassen patiënten met overactieve blaas syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
De aanbevolen startdosering is 7,5 mg per dag. 2 weken na het starten van de behandeling dienen patiënten opnieuw geëvalueerd te worden. Voor deze patiënten die een grotere symptoomverlichting nodig hebben, mag de dosering worden verhoogd tot 15 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons.

Oudere patiënten (≥65 jaar)
De aanbevolen startdosering voor de oudere patiënten is 7,5 mg per dag. 2 weken na starten van de behandeling dienen patiënten opnieuw geëvalueerd te worden voor werkzaamheid en veiligheid. Voor die patiënten die een aanvaardbaar tolerantieprofiel hebben maar een grotere symptoomverlichting nodig hebben, mag de dosering worden verhoogd tot 15 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Emselex wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Nierinsufficiëntie
Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Niettemin is voorzichtigheid geboden wanneer deze populatie wordt behandeld (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child Pugh A). Niettemin is er een risico op verhoogde blootstelling in deze populatie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B) mogen alleen behandeld worden indien de voordelen opwegen tegen de risico’s, en de dosering moet beperkt worden tot 7,5 mg per dag (zie

rubriek 5.2). Emselex is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C) (zie rubriek 4.3).

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met stoffen die krachtige CYP2D6-remmers of matige CYP3A4-remmers zijn

Bij patiënten die stoffen krijgen die krachtige CYP2D6-remmers zijn zoals paroxetine, terbinafine, kinidine en cimetidine, dient de behandeling te starten met de 7,5 mg dosering. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Niettemin is voorzichtigheid geboden.

Bij patiënten die stoffen krijgen die matige CYP3A4-remmers zijn zoals fluconazol, grapefruitsap/pompelmoessap en erytromycine, is de aanbevolen startdosering 7,5 mg per dag. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Niettemin is voorzichtigheid geboden.

Wijze van toediening
Emselex is voor oraal gebruik. De tabletten dienen eenmaal per dag ingenomen te worden met vloeistof. Ze kunnen met of zonder voedsel worden genomen, en moeten in hun geheel worden doorgeslikt en niet gekauwd, verdeeld of fijngemalen.

4.3 Contra-indicaties

Emselex is gecontraïndiceerd bij patiënten met:
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Urineretentie.
- Gastrische retentie.
- Ongecontroleerd nauwe kamerhoek glaucoom.
- Myasthenia gravis.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C).
- Ernstige colitis ulcerosa.
- Toxisch megacolon.
- Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Emselex dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met autonome neuropathie, hiatus hernia, klinisch significante obstructie van de blaaslediging, risico voor urineretentie, ernstige constipatie of gastrointestinale obstructie, zoals stenose van de pylorus.

Emselex dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten behandeld voor nauwe kamerhoek glaucoom (zie rubriek 4.3).

Andere oorzaken van frequente mictie (hartfalen of nieraandoeningen) dienen onderzocht te worden alvorens te behandelen met Emselex. In het geval van een infectie van de urinewegen, dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden gestart.

Emselex dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit, gastro-oesofageale reflux en/of die tegelijkertijd geneesmiddelen nemen (zoals orale bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren.

De veiligheid en werkzaamheid werden bij patiënten met een neurogene oorzaak voor detrusor overactiviteit nog niet vastgesteld.

Voorzichtigheid moet worden betracht als antimuscarines worden voorgeschreven aan patiënten met reeds bestaande hartziekten.

Zoals met andere antimuscarinica, dienen patiënten te worden geïnstrueerd om Emselex stop te zetten en onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij oedeem van de tong of laropharynx, of moeilijkheden met de ademhaling ervaren (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op darifenacine
Het darifenacine metabolisme wordt voornamelijk gemedieerd door de cytochroom P450 enzymen CYP2D6 en CYP3A4. Daarom kunnen remmers van deze enzymen de blootstelling aan darifenacine verhogen.

CYP2D6-remmers
Bij patiënten die stoffen krijgen die krachtige CYP2D6-remmers zijn (bijv. paroxetine, terbinafine, cimetidine en kinidine) dient de behandeling te starten met een dosering van 7,5 mg. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers resulteert in een verhoogde blootstelling (bijv. van 33% met 20 mg paroxetine bij de 30 mg dosering van darifenacine).

CYP3A4-remmers
Darifenacine mag niet tegelijkertijd met krachtige CYP3A4-remmers gebruikt worden (zie rubriek 4.3) zoals proteaseremmers (bijv. ritonavir), ketoconazol en itraconazol. Krachtige P-glycoproteïneremmers zoals ciclosporine en verapamil dienen ook te worden vermeden. Gelijktijdige toediening van darifenacine 7,5 mg met de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol 400 mg resulteerde in een 5-voudige toename van de darifenacine AUC bij steady-state. Bij personen die trage metaboliseerders zijn, nam de darifenacine blootstelling ongeveer 10 keer toe. Omwille van een grotere bijdrage van CYP3A4 na hogere darifenacine doseringen, verwacht men dat de grootte van het effect nog meer uitgesproken zal zijn wanneer ketoconazol wordt gecombineerd met darifenacine 15 mg.

De aanbevolen startdosering van darifenacine dient 7,5 mg per dag te zijn wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met matige CYP3A4-remmers zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine, fluconazol en grapefruitsap/pompelmoessap. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. De darifenacine AUC_{24} en C_{max} voor de dosering van 30 mg éénmaal per dag bij personen die snelle metaboliseerders zijn, waren 95% en 128% hoger wanneer erytromycine (matige CYP3A4-remmer) samen met darifenacine werd toegediend, dan wanneer darifenacine alleen werd ingenomen.

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

Effecten van darifenacine op andere geneesmiddelen
CYP2D6-substraten
Darifenacine is een matige remmer van het CYP2D6 enzym. Voorzichtigheid is geboden wanneer darifenacine tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en die een nauw therapeutisch venster hebben, zoals flecaïnide, thioridazine, of tricyclische antidepressiva zoals imipramine. De effecten van darifenacine op het metabolisme van CYP2D6-substraten zijn voornamelijk klinisch relevant voor CYP2D6-substraten waarvan de dosis individueel getitreerd wordt.

CYP3A4-substraten
Darifenacine behandeling resulteerde in een bescheiden toename van de blootstelling van het CYP3A4-substraat midazolam. De beschikbare gegevens tonen echter niet aan dat darifenacine de klaring of de biologische beschikbaarheid van midazolam verandert. Daarom kan worden aangenomen dat de toediening van darifenacine de farmacokinetiek van CYP3A4-substraten *in vivo* niet wijzigt.

Voor de interactie met midazolam ontbreekt klinische relevantie en daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor CYP3A4-substraten.

Warfarine
De standaard therapeutische monitoring van de protrombinetijd voor warfarine moet worden voortgezet. Het effect van warfarine op de protrombinetijd veranderde niet wanneer tegelijkertijd darifenacine werd toegediend.

Digoxine
De standaard therapeutische geneesmiddelenmonitoring voor digoxine moet worden uitgevoerd bij het starten en beëindigen van een behandeling met darifenacine alsook bij het veranderen van de darifenacine dosering. Darifenacine 30 mg eenmaal per dag (twee keer groter dan de aanbevolen dagelijkse dosis), tegelijkertijd toegediend met digoxine bij steady-state, resulteerde in een kleine toename in de digoxine blootstelling (AUC:16% en C_{max}:20%). De toename van de digoxine blootstelling kan veroorzaakt zijn door competitie tussen darifenacine en digoxine voor P-glycoproteïne. Andere transporter-gerelateerde interacties kunnen niet worden uitgesloten.

Antimuscarine geneesmiddelen
Zoals met elk ander antimuscarine geneesmiddel kan gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die antimuscarine eigenschappen bezitten, zoals oxybutynine, tolterodine en flavoxaat resulteren in meer uitgesproken therapeutische en neveneffecten. De versterking van anticholinerge effecten met anti-parkinson geneesmiddelen en tricyclische antidepressiva kan ook optreden wanneer antimuscarine geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met zulke geneesmiddelen. Niettemin werden geen studies uitgevoerd met betrekking tot de interactie met anti-parkinson geneesmiddelen en tricyclische antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van darifenacine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is toxiciteit gebleken ter hoogte van de bevalling (voor details zie rubriek 5.3). Emselex wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Darifenacine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of darifenacine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Een beslissing om borstvoeding te vermijden of om af te zien van Emselex therapie gedurende borstvoeding dient gebaseerd te zijn op een vergelijking van voordeel en risico.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen humane vruchtbaarheidsdata voor darifenacine. Darifenacine had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten of enig effect op de reproductieve organen van beide geslachten bij ratten en honden (voor details zie rubriek 5.3). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bewust gemaakt worden van het gebrek aan vruchtbaarheidsgegevens en Emselex mag alleen gegeven worden na afweging van de individuele risico’s en voordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zoals met andere antimuscarine geneesmiddelen, kan Emselex effecten zoals duizeligheid en wazig zicht, slapeloosheid en slaperigheid veroorzaken. Patiënten die deze bijwerkingen ondervinden, zouden niet moeten rijden of machines gebruiken. Voor Emselex werden deze bijwerkingen soms gerapporteerd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In overeenstemming met met het farmacologisch profiel waren de meest gerapporteerde ongewenste effecten droge mond (respectievelijk 20,2% en 35% voor de 7,5 mg en 15 mg dosis, 18,7% na flexibele dosis titratie, en 8% - 9% voor placebo) en constipatie (respectievelijk 14,8% en 21% voor de 7,5 mg en 15 mg dosis, en 20,9% na flexibele dosis titratie, en 5,4% - 7,9% voor placebo). Anticholinerge effecten zijn over het algemeen dosisafhankelijk.

Nochtans waren de stopzettingspercentages bij patiënten omwille van deze ongewenste effecten laag (droge mond: respectievelijk 0% en 0,9% en constipatie: 0,6% - 2,2% voor darifenacine, afhankelijk van de dosis, en respectievelijk 0% en 0,3% voor placebo, voor droge mond en constipatie).

Lijst in tabelvorm met bijwerkingen
De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 1: Ongewenste reacties met Emselex 7,5 mg en 15 mg tabletten met verlengde afgifte

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Urineweginfecties
Psychische stoornissen	
Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Slapeloosheid, abnormaal denken Verwarde toestand* Zwaarmoedige stemming/stemming veranderd* Hallucinatie*
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak Soms	Hoofdpijn Duizeligheid, dysgeusie, slaperigheid
Oogaandoeningen	
Vaak Soms	Droge ogen Visuele verstoring, waaronder wazig zicht
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak Soms	Droge neus Dyspneu, hoest, rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Soms	Constipatie, droge mond Abdominale pijn, nausea, dyspepsie Flatulentie, diarree, mondulceratie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms Niet bekend	Huiduitslag, droge huid, pruritus, hyperhidrose Gegeneraliseerde hypersensitiviteitsreacties, waaronder angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Spierspasmen*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Urineretentie, urinewegaandoening, blaaspijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Erectiele dysfunctie, vaginitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Perifeer oedeem, asthenie, gelaatsoedeem, oedeem

Onderzoeken	
Soms	Verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	Letsels

*waargenomen bij postmarketing ervaring

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen
In de pivotale klinische studies met doses van Emselex 7,5 mg en 15 mg werden ongewenste effecten waargenomen zoals in de tabel hierboven weergegeven. De meeste van de ongewenste effecten waren mild of matig van intensiteit en leidden niet tot stopzetten in het merendeel van de patiënten.

De behandeling met Emselex kan symptomen geassocieerd met galblaas ziekte maskeren. Niettemin was er geen verband tussen het optreden van bijwerkingen met betrekking tot de gal bij patiënten behandeld met darifenacine en toenemende leeftijd.

De incidentie van ongewenste reacties met de doses van Emselex 7,5 mg en 15 mg nam af tijdens de behandelingsperiode tot 6 maanden. Een vergelijkbare trend werd ook waargenomen voor de stopzettingspercentage.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische studies werd Emselex toegediend aan doseringen tot 75 mg (vijf keer de maximale therapeutische dosering). De meest gerapporteerde ongewenste reacties waren droge mond, constipatie, hoofdpijn, dyspepsie en droge neus. Nochtans kan overdosering met darifenacine mogelijk leiden tot ernstige anticholinerge effecten die op gepaste wijze behandeld moeten worden. De behandeling moet gericht zijn op het omkeren van de anticholinerge symptomen onder zorgvuldig medisch toezicht. Het gebruik van middelen zoals fysostigmine kan helpen in het omkeren van deze symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische producten, geneesmiddelen voor urinefrequentie en incontinentie; ATC-code: G04BD10

Werkingsmechanisme
Darifenacine is een selectieve muscarine M3 receptor antagonist (M_3 SRA) *in vitro.* De M3 receptor is het belangrijkste subtype dat de contracties controleert van de urineblaasspier. Het is niet bekend of deze selectiviteit voor de M3 receptor zich vertaalt in enig klinisch voordeel bij het behandelen van symptomen van het overactieve blaas syndroom.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Cystometrische studies uitgevoerd met darifenacine bij patiënten met onvrijwillige blaascontracties toonden toegenomen blaascapaciteit, hogere volumedrempel voor onstabiele contracties en verminderde frequentie van onstabiele detrusor contracties.

De behandeling met Emselex, toegediend aan doses van 7,5 mg en 15 mg per dag, werd onderzocht in vier dubbelblinde, fase III, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies bij mannelijke en

vrouwelijke patiënten met symptomen van overactieve blaas. Zoals blijkt uit tabel 2 hieronder, toonde een gepoolde analyse van 3 van de studies voor de behandeling met zowel Emselex 7,5 mg als 15 mg een statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt, reductie in incontinentie episodes, versus placebo.

Tabel 2: Gepoolde analyse van gegevens van drie fase III klinische studies waarin de vaste doses van 7,5 mg en 15 mg Emselex werden onderzocht

Dosis	N	Incontinentie episodes per week				95% CI	P waarde[2]
		Basislijn (mediaan)	Week 12 (mediaan)	Verandering t.o.v. basislijn (mediaan)	Verschillen versus placebo[1] (mediaan)		
Emselex 7,5 mg éénmaal/dag	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 éénmaal/dag	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 schatting: mediaan verschil versus placebo in verandering t.o.v. basislijn
[2] Gestratificeerde Wilcoxon test voor verschil versus placebo.

Emselex 7,5 mg en 15 mg doses verminderden significant de ernst van en het aantal episodes van verhoogde aandrang en het aantal micties, terwijl het gemiddelde uitgescheiden volume significant toenam, versus de basislijn.

Emselex 7,5 mg en 15 mg werden geassocieerd met statistisch significante verbeteringen versus placebo wat betreft sommige aspecten van kwaliteit van leven, gemeten met behulp van de “Kings Health Questionnaire”, waaronder invloed van incontinentie, rollen beperkingen, sociale beperkingen en maatregelen met betrekking tot de ernst

Tussen mannen en vrouwen was het percentage mediane reductie van het aantal incontinentie episodes per week versus de basislijn vergelijkbaar voor beide doseringen van 7,5 mg en 15 mg. De waargenomen verschillen versus placebo voor mannen in termen van percentage en absolute reducties in incontinentie episodes waren kleiner dan voor vrouwen.

De effecten van een behandeling met 15 mg en 75 mg darifenacine op het QT/QTc interval werd bestudeerd in een studie bij 179 gezonde volwassenen (44% mannen: 56% vrouwen) van 18 tot 65 jaar oud, gedurende 6 dagen (tot steady-state). Therapeutische en supra-therapeutische doses van darifenacine resulteerden niet in een toename in QT/QTc interval verlenging t.o.v. de basislijn versus placebo bij de maximale darifenacine blootstelling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Darifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6. Omwille van genetische verschillen ontbreekt bij ongeveer 7% van de caucasische populatie het CYP2D6 enzym en worden zij trage metaboliseerders genoemd. Een klein percentage van de populatie heeft verhoogde CYP2D6 enzymniveaus (ultra snelle metaboliseerders). De onderstaande informatie is van toepassing op personen die een normale CYP2D6 activiteit hebben (snelle metaboliseerders), tenzij anders vermeld.

Absorptie
Omwille van een belangrijk first-pass metabolisme heeft darifenacine een biologische beschikbaarheid van ongeveer 15% en 19% na dagelijkse doses van 7,5 mg en 15 mg bij steady-state. Maximale plasmawaarden worden bereikt ongeveer 7 uur na toediening van de tabletten met verlengde afgifte en steady-state plasmawaarden worden bereikt rond de zesde dag van gebruik. Bij steady-state zijn de

piek-dal fluctuaties (PTF) in darifenacine concentraties klein (PTF: 0,87 voor 7,5 mg en 0,76 voor 15 mg), waardoor de therapeutische plasmawaarden behouden blijven over het doseringsinterval. Voedsel had geen invloed op de darifenacine farmacokinetiek bij toediening van meervoudige doses van de tabletten met verlengde afgifte.

Distributie
Darifenacine is een lipofiele base en wordt voor 98% gebonden aan plasmaproteïnen (voornamelijk aan alfa-1-glycoproteïnezuur). Het verdelingsvolume bij steady-state (V_{SS}) wordt geschat op 163 liter.

Biotransformatie
Darifenacine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever na orale toediening.

Darifenacine wordt beduidend gemetaboliseerd door cytochroom CYP3A4 en CYP2D6 in de lever en door CYP3A4 in de darmwand. De drie voornaamste metabole routes zijn de volgende:
monohydroxylering in de dihydrobenzofuraanring;
opening van de dihydrobenzofuraanring en
N-dealkylering van het pyrrolidine stikstof.

De initiële producten van de hydroxylerings- en N-dealkyleringsroutes zijn metabolieten die in belangrijke mate circuleren, maar geen enkele draagt op significante wijze bij tot de algemene klinische effecten van darifenacine.

De farmacokinetiek van darifenacine bij steady-state is ook dosisafhankelijk, omwille van verzadiging van het CYP2D6 enzym.

Het verdubbelen van de darifenacine dosis van 7,5 mg tot 15 mg resulteerde in een toename van de steady-state blootstelling met 150%. Deze dosisafhankelijkheid wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verzadiging van het CYP2D6 gekatalyseerde metabolisme, mogelijk samen met enige verzadiging van CYP3A4 gemedieerd metabolisme in de darmwand.

Eliminatie
Na toediening van een orale dosis van ^{14}C-darifenacine oplossing aan gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 60% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 40% in de feces. Enkel een klein percentage van de uitgescheiden dosis was onveranderd darifenacine (3%). De geschatte darifenacine klaring is 40 liter/uur. De eliminatiehalfwaardetijd van darifenacine bij chronische dosering is ongeveer 13-19 uur.

Bijzondere patiëntenpopulatie
Geslacht
Een populatie farmacokinetische analyse van patiëntengegevens toonde aan dat de blootstelling aan darifenacine 23% lager was bij mannen dan bij vrouwen (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten
Een populatie farmacokinetische analyse van patiëntengegevens gaf een trend weer dat de klaring vermindert met de leeftijd (19% per decade, gebaseerd op fase III populatie farmacokinetische analyse van patiënten van 60-89 jaar), zie rubriek 4.2.

Kinderen
De farmacokinetiek van darifenacine is niet vastgesteld bij kinderen.

CYP2D6 trage metaboliseerders
Het metabolisme van darifenacine in CYP2D6 trage metaboliseerders wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. In één farmacokinetische studie was de steady-state blootstelling bij trage metaboliseerders 164% en 99% hoger tijdens behandeling met respectievelijk 7,5 mg en 15 mg éénmaal per dag. Niettemin toonde een populatie farmacokinetische analyse van fase III gegevens dat gemiddeld de steady-state blootstelling 66% hoger is bij de trage dan bij de snelle metaboliseerders. Er

was een aanzienlijke overlap tussen de blootstellingsintervallen waargenomen in deze twee populaties (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie
Een kleine studie bij personen (n=24) met verschillende niveaus van nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 ml/min en 136 ml/min) die 15 mg darifenacine eenmaal per dag kregen tot steady-state toonde geen verband tussen de nierfunctie en de darifenacineklaring (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
De farmacokinetiek van darifenacine werd bestudeerd bij personen met milde (Child Pugh A) of matige (Child Pugh B) insufficiëntie van de leverfunctie die 15 mg darifenacine eenmaal per dag kregen tot steady-state. Milde leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van darifenacine. Echter, de eiwitbinding van darifenacine werd beïnvloed door matige leverinsufficiëntie. De niet-gebonden darifenacine blootstelling werd geschat 4,7 keer hoger te zijn in personen met matige leverinsufficiëntie dan in personen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten die behandeld waren met orale doses tot 50 mg/kg/dag (78 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij de maximum aanbevolen humane dosis [MRHD]). Er waren geen effecten op de reproductieve organen bij beide geslachten bij honden die gedurende 1 jaar behandeld waren met orale doses tot 6 mg/kg/dag (82 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD). Darifenacine was niet teratogeen in ratten en konijnen bij doses tot respectievelijk 50 en 30 mg/kg/dag. Bij de dosis van 50 mg/kg/dag in ratten (59 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD) werd een vertraging in de ossificatie van de sacrale en caudale wervels gezien. Bij de dosis van 30 mg/kg/dag in konijnen (28 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD) werd maternale en foetotoxiciteit (verhoogd postimplantatieverlies en een afgenomen aantal levensvatbare foetussen per worp) gezien. In peri- en postnataal onderzoek bij ratten werden dystocia, toegenomen foetale sterfte *in utero* en toxiciteit op postnatale ontwikkeling (pup lichaamsgewicht en ontwikkelingsmijlpalen) waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus die tot 11 keer hoger waren dan de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Hypromellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Polyethyleenglycol
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere PVC/CTFE/aluminium of PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen in buitenverpakkingen met 7, 14, 28, 49, 56 of 98 tabletten of als onderdeel van multiverpakkingen die 140 (10x14) tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 oktober 2004
Datum van laatste verlenging: 24 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau http://www.ema.europa.eu

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 15 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 15 mg darifenacine (als hydrobromide)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Licht perzikkleurige ronde, convexe tablet met aan één zijde “DF” en “15” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van aandrang (urge) incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie en verhoogde aandrang zoals kan optreden bij volwassen patiënten met overactieve blaas syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
De aanbevolen startdosering is 7,5 mg per dag. 2 weken na het starten van de behandeling dienen patiënten opnieuw geëvalueerd te worden. Voor deze patiënten die een grotere symptoomverlichting nodig hebben, mag de dosering worden verhoogd tot 15 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons.

Oudere patiënten (≥65 jaar)
De aanbevolen startdosering voor de oudere patiënten is 7,5 mg per dag. 2 weken na starten van de behandeling dienen patiënten opnieuw geëvalueerd te worden voor werkzaamheid en veiligheid. Voor die patiënten die een aanvaardbaar tolerantieprofiel hebben maar een grotere symptoomverlichting nodig hebben, mag de dosering worden verhoogd tot 15 mg per dag, afhankelijk van de individuele respons (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Emselex wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Nierinsufficiëntie
Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Niettemin is voorzichtigheid geboden wanneer deze populatie wordt behandeld (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child Pugh A). Niettemin is er een risico op verhoogde blootstelling in deze populatie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child Pugh B) mogen alleen behandeld worden indien de voordelen opwegen tegen de risico’s, en de dosering moet beperkt worden tot 7,5 mg per dag (zie

rubriek 5.2). Emselex is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C) (zie rubriek 4.3).

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met stoffen die krachtige CYP2D6-remmers of matige CYP3A4-remmers zijn
Bij patiënten die stoffen krijgen die krachtige CYP2D6-remmers zijn zoals paroxetine, terbinafine, kinidine en cimetidine, dient de behandeling te starten met de 7,5 mg dosering. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Niettemin is voorzichtigheid geboden.

Bij patiënten die stoffen krijgen die matige CYP3A4-remmers zijn zoals fluconazol, grapefruitsap/pompelmoessap en erytromycine, is de aanbevolen startdosering 7,5 mg per dag. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Niettemin is voorzichtigheid geboden.

Wijze van toediening
Emselex is voor oraal gebruik. De tabletten dienen eenmaal per dag ingenomen te worden met vloeistof. Ze kunnen met of zonder voedsel worden genomen, en moeten in hun geheel worden doorgeslikt en niet gekauwd, verdeeld of fijngemalen.

4.3 Contra-indicaties

Emselex is gecontraïndiceerd bij patiënten met:
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Urineretentie.
- Gastrische retentie.
- Ongecontroleerd nauwe kamerhoek glaucoom.
- Myasthenia gravis.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C).
- Ernstige colitis ulcerosa.
- Toxisch megacolon.
- Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Emselex dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met autonome neuropathie, hiatus hernia, klinisch significante obstructie van de blaaslediging, risico voor urineretentie, ernstige constipatie of gastrointestinale obstructie, zoals stenose van de pylorus.

Emselex dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten behandeld voor nauwe kamerhoek glaucoom (zie rubriek 4.3).

Andere oorzaken van frequente mictie (hartfalen of nieraandoeningen) dienen onderzocht te worden alvorens te behandelen met Emselex. In het geval van een infectie van de urinewegen, dient een geschikte antibacteriële behandeling te worden gestart.

Emselex dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit, gastro-oesofageale reflux en/of die tegelijkertijd geneesmiddelen nemen (zoals orale bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren.

De veiligheid en werkzaamheid werden bij patiënten met een neurogene oorzaak voor detrusor overactiviteit nog niet vastgesteld.

Voorzichtigheid moet worden betracht als antimuscarines worden voorgeschreven aan patiënten met reeds bestaande hartziekten.

Zoals met andere antimuscarinica, dienen patiënten te worden geïnstrueerd om Emselex stop te zetten en onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij oedeem van de tong of laropharynx, of moeilijkheden met de ademhaling ervaren (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op darifenacine
Het darifenacine metabolisme wordt voornamelijk gemedieerd door de cytochroom P450 enzymen CYP2D6 en CYP3A4. Daarom kunnen remmers van deze enzymen de blootstelling aan darifenacine verhogen.

CYP2D6-remmers
Bij patiënten die stoffen krijgen die krachtige CYP2D6-remmers zijn (bijv. paroxetine, terbinafine, cimetidine en kinidine) dient de behandeling te starten met een dosering van 7,5 mg. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. Gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers resulteert in een verhoogde blootstelling (bijv. van 33% met 20 mg paroxetine bij de 30 mg dosering van darifenacine).

CYP3A4-remmers
Darifenacine mag niet tegelijkertijd met krachtige CYP3A4-remmers gebruikt worden (zie rubriek 4.3) zoals proteaseremmers (bijv. ritonavir), ketoconazol en itraconazol. Krachtige P-glycoproteïneremmers zoals ciclosporine en verapamil dienen ook te worden vermeden. Gelijktijdige toediening van darifenacine 7,5 mg met de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol 400 mg resulteerde in een 5-voudige toename van de darifenacine AUC bij steady-state. Bij personen die trage metaboliseerders zijn, nam de darifenacine blootstelling ongeveer 10 keer toe. Omwille van een grotere bijdrage van CYP3A4 na hogere darifenacine doseringen, verwacht men dat de grootte van het effect nog meer uitgesproken zal zijn wanneer ketoconazol wordt gecombineerd met darifenacine 15 mg.

De aanbevolen startdosering van darifenacine dient 7,5 mg per dag te zijn wanneer het tegelijkertijd wordt toegediend met matige CYP3A4-remmers zoals erytromycine, claritromycine, telitromycine, fluconazol en grapefruitsap/pompelmoessap. De dosering mag getitreerd worden tot 15 mg per dag om een verbeterde klinische respons te krijgen mits de dosis goed verdragen wordt. De darifenacine AUC_{24} en C_{max} voor de dosering van 30 mg éénmaal per dag bij personen die snelle metaboliseerders zijn, waren 95% en 128% hoger wanneer erytromycine (matige CYP3A4-remmer) samen met darifenacine werd toegediend, dan wanneer darifenacine alleen werd ingenomen.

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

Effecten van darifenacine op andere geneesmiddelen
CYP2D6-substraten
Darifenacine is een matige remmer van het CYP2D6 enzym. Voorzichtigheid is geboden wanneer darifenacine tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en die een nauw therapeutisch venster hebben, zoals flecaïnide, thioridazine, of tricyclische antidepressiva zoals imipramine. De effecten van darifenacine op het metabolisme van CYP2D6-substraten zijn voornamelijk klinisch relevant voor CYP2D6-substraten waarvan de dosis individueel getitreerd wordt.

CYP3A4-substraten
Darifenacine behandeling resulteerde in een bescheiden toename van de blootstelling van het CYP3A4-substraat midazolam. De beschikbare gegevens tonen echter niet aan dat darifenacine de klaring of de biologische beschikbaarheid van midazolam verandert. Daarom kan worden aangenomen dat de toediening van darifenacine de farmacokinetiek van CYP3A4-substraten *in vivo* niet wijzigt.

Voor de interactie met midazolam ontbreekt klinische relevantie en daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor CYP3A4-substraten.

Warfarine
De standaard therapeutische monitoring van de protrombinetijd voor warfarine moet worden voortgezet. Het effect van warfarine op de protrombinetijd veranderde niet wanneer tegelijkertijd darifenacine werd toegediend.

Digoxine
De standaard therapeutische geneesmiddelenmonitoring voor digoxine moet worden uitgevoerd bij het starten en beëindigen van een behandeling met darifenacine alsook bij het veranderen van de darifenacine dosering. Darifenacine 30 mg eenmaal per dag (twee keer groter dan de aanbevolen dagelijkse dosis), tegelijkertijd toegediend met digoxine bij steady-state, resulteerde in een kleine toename in de digoxine blootstelling (AUC:16% en C_{max}:20%). De toename van de digoxine blootstelling kan veroorzaakt zijn door competitie tussen darifenacine en digoxine voor P-glycoproteïne. Andere transporter-gerelateerde interacties kunnen niet worden uitgesloten.

Antimuscarine geneesmiddelen
Zoals met elk ander antimuscarine geneesmiddel kan gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die antimuscarine eigenschappen bezitten, zoals oxybutynine, tolterodine en flavoxaat resulteren in meer uitgesproken therapeutische en neveneffecten. De versterking van anticholinerge effecten met anti-parkinson geneesmiddelen en tricyclische antidepressiva kan ook optreden wanneer antimuscarine geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt met zulke geneesmiddelen. Niettemin werden geen studies uitgevoerd met betrekking tot de interactie met anti-parkinson geneesmiddelen en tricyclische antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van darifenacine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is toxiciteit gebleken ter hoogte van de bevalling (voor details zie rubriek 5.3). Emselex wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Darifenacine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of darifenacine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Een beslissing om borstvoeding te vermijden of om af te zien van Emselex therapie gedurende borstvoeding dient gebaseerd te zijn op een vergelijking van voordeel en risico.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen humane vruchtbaarheidsdata voor darifenacine. Darifenacine had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten of enig effect op de reproductieve organen van beide geslachten bij ratten en honden (voor details zie rubriek 5.3). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bewust gemaakt worden van het gebrek aan vruchtbaarheidsgegevens en Emselex mag alleen gegeven worden na afweging van de individuele risico’s en voordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zoals met andere antimuscarine geneesmiddelen, kan Emselex effecten zoals duizeligheid en wazig zicht, slapeloosheid en slaperigheid veroorzaken. Patiënten die deze bijwerkingen ondervinden, zouden niet moeten rijden of machines gebruiken. Voor Emselex werden deze bijwerkingen soms gerapporteerd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In overeenstemming met met het farmacologisch profiel waren de meest gerapporteerde ongewenste effecten droge mond (respectievelijk 20,2% en 35% voor de 7,5 mg en 15 mg dosis, 18,7% na flexibele dosis titratie, en 8% - 9% voor placebo) en constipatie (respectievelijk 14,8% en 21% voor de 7,5 mg en 15 mg dosis, en 20,9% na flexibele dosis titratie, en 5,4% - 7,9% voor placebo). Anticholinerge effecten zijn over het algemeen dosisafhankelijk.

Nochtans waren de stopzettingspercentages bij patiënten omwille van deze ongewenste effecten laag (droge mond: respectievelijk 0% en 0,9% en constipatie: 0,6% - 2,2% voor darifenacine, afhankelijk van de dosis, en respectievelijk 0% en 0,3% voor placebo, voor droge mond en constipatie).

Lijst in tabelvorm met bijwerkingen
De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen naar afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 1: Ongewenste reacties met Emselex 7,5 mg en 15 mg tabletten met verlengde afgifte

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Urineweginfecties
Psychische stoornissen	
Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend	Slapeloosheid, abnormaal denken Verwarde toestand* Zwaarmoedige stemming/stemming veranderd* Hallucinatie*
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak Soms	Hoofdpijn Duizeligheid, dysgeusie, slaperigheid
Oogaandoeningen	
Vaak Soms	Droge ogen Visuele verstoring, waaronder wazig zicht
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak Soms	Droge neus Dyspneu, hoest, rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak Vaak Soms	Constipatie, droge mond Abdominale pijn, nausea, dyspepsie Flatulentie, diarree, mondulceratie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms Niet bekend	Huiduitslag, droge huid, pruritus, hyperhidrose Gegeneraliseerde hypersensitiviteitsreacties, waaronder angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Spierspasmen*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Urineretentie, urinewegaandoening, blaaspijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Erectiele dysfunctie, vaginitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Perifeer oedeem, asthenie, gelaatsoedeem, oedeem

Onderzoeken	
Soms	Verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	Letsels

*waargenomen bij postmarketing ervaring

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen
In de pivotale klinische studies met doses van Emselex 7,5 mg en 15 mg werden ongewenste effecten waargenomen zoals in de tabel hierboven weergegeven. De meeste van de ongewenste effecten waren mild of matig van intensiteit en leidden niet tot stopzetten in het merendeel van de patiënten.

De behandeling met Emselex kan symptomen geassocieerd met galblaas ziekte maskeren. Niettemin was er geen verband tussen het optreden van bijwerkingen met betrekking tot de gal bij patiënten behandeld met darifenacine en toenemende leeftijd.

De incidentie van ongewenste reacties met de doses van Emselex 7,5 mg en 15 mg nam af tijdens de behandelingsperiode tot 6 maanden. Een vergelijkbare trend werd ook waargenomen voor de stopzettingspercentage.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische studies werd Emselex toegediend aan doseringen tot 75 mg (vijf keer de maximale therapeutische dosering). De meest gerapporteerde ongewenste reacties waren droge mond, constipatie, hoofdpijn, dyspepsie en droge neus. Nochtans kan overdosering met darifenacine mogelijk leiden tot ernstige anticholinerge effecten die op gepaste wijze behandeld moeten worden. De behandeling moet gericht zijn op het omkeren van de anticholinerge symptomen onder zorgvuldig medisch toezicht. Het gebruik van middelen zoals fysostigmine kan helpen in het omkeren van deze symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische producten, geneesmiddelen voor urinefrequentie en incontinentie; ATC-code: G04BD10

Werkingsmechanisme
Darifenacine is een selectieve muscarine M3 receptor antagonist (M_3 SRA) *in vitro.* De M3 receptor is het belangrijkste subtype dat de contracties controleert van de urineblaasspier. Het is niet bekend of deze selectiviteit voor de M3 receptor zich vertaalt in enig klinisch voordeel bij het behandelen van symptomen van het overactieve blaas syndroom.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Cystometrische studies uitgevoerd met darifenacine bij patiënten met onvrijwillige blaascontracties toonden toegenomen blaascapaciteit, hogere volumedrempel voor onstabiele contracties en verminderde frequentie van onstabiele detrusor contracties.

De behandeling met Emselex, toegediend aan doses van 7,5 mg en 15 mg per dag, werd onderzocht in vier dubbelblinde, fase III, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies bij mannelijke en

vrouwelijke patiënten met symptomen van overactieve blaas. Zoals blijkt uit tabel 2 hieronder, toonde een gepoolde analyse van 3 van de studies voor de behandeling met zowel Emselex 7,5 mg als 15 mg een statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt, reductie in incontinentie episodes, versus placebo.

Tabel 2: Gepoolde analyse van gegevens van drie fase III klinische studies waarin de vaste doses van 7,5 mg en 15 mg Emselex werden onderzocht

Dosis	N	Incontinentie episodes per week				95% CI	P waarde[2]
		Basislijn (mediaan)	Week 12 (mediaan)	Verandering t.o.v. basislijn (mediaan)	Verschillen versus placebo[1] (mediaan)		
Emselex 7,5 mg éénmaal/dag	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 éénmaal/dag	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 schatting: mediaan verschil versus placebo in verandering t.o.v. basislijn
[2] Gestratificeerde Wilcoxon test voor verschil versus placebo.

Emselex 7,5 mg en 15 mg doses verminderden significant de ernst van en het aantal episodes van verhoogde aandrang en het aantal micties, terwijl het gemiddelde uitgescheiden volume significant toenam, versus de basislijn.

Emselex 7,5 mg en 15 mg werden geassocieerd met statistisch significante verbeteringen versus placebo wat betreft sommige aspecten van kwaliteit van leven, gemeten met behulp van de “Kings Health Questionnaire”, waaronder invloed van incontinentie, rollen beperkingen, sociale beperkingen en maatregelen met betrekking tot de ernst

Tussen mannen en vrouwen was het percentage mediane reductie van het aantal incontinentie episodes per week versus de basislijn vergelijkbaar voor beide doseringen van 7,5 mg en 15 mg. De waargenomen verschillen versus placebo voor mannen in termen van percentage en absolute reducties in incontinentie episodes waren kleiner dan voor vrouwen.

De effecten van een behandeling met 15 mg en 75 mg darifenacine op het QT/QTc interval werd bestudeerd in een studie bij 179 gezonde volwassenen (44% mannen: 56% vrouwen) van 18 tot 65 jaar oud, gedurende 6 dagen (tot steady-state). Therapeutische en supra-therapeutische doses van darifenacine resulteerden niet in een toename in QT/QTc interval verlenging t.o.v. de basislijn versus placebo bij de maximale darifenacine blootstelling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Darifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6. Omwille van genetische verschillen ontbreekt bij ongeveer 7% van de caucasische populatie het CYP2D6 enzym en worden zij trage metaboliseerders genoemd. Een klein percentage van de populatie heeft verhoogde CYP2D6 enzymniveaus (ultra snelle metaboliseerders). De onderstaande informatie is van toepassing op personen die een normale CYP2D6 activiteit hebben (snelle metaboliseerders), tenzij anders vermeld.

Absorptie
Omwille van een belangrijk first-pass metabolisme heeft darifenacine een biologische beschikbaarheid van ongeveer 15% en 19% na dagelijkse doses van 7,5 mg en 15 mg bij steady-state. Maximale plasmawaarden worden bereikt ongeveer 7 uur na toediening van de tabletten met verlengde afgifte en steady-state plasmawaarden worden bereikt rond de zesde dag van gebruik. Bij steady-state zijn de

piek-dal fluctuaties (PTF) in darifenacine concentraties klein (PTF: 0,87 voor 7,5 mg en 0,76 voor 15 mg), waardoor de therapeutische plasmawaarden behouden blijven over het doseringsinterval. Voedsel had geen invloed op de darifenacine farmacokinetiek bij toediening van meervoudige doses van de tabletten met verlengde afgifte.

Distributie
Darifenacine is een lipofiele base en wordt voor 98% gebonden aan plasmaproteïnen (voornamelijk aan alfa-1-glycoproteïnezuur). Het verdelingsvolume bij steady-state (V_{SS}) wordt geschat op 163 liter.

Biotransformatie
Darifenacine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever na orale toediening.

Darifenacine wordt beduidend gemetaboliseerd door cytochroom CYP3A4 en CYP2D6 in de lever en door CYP3A4 in de darmwand. De drie voornaamste metabole routes zijn de volgende:
monohydroxylering in de dihydrobenzofuraanring;
opening van de dihydrobenzofuraanring en
N-dealkylering van het pyrrolidine stikstof.

De initiële producten van de hydroxylerings- en N-dealkyleringsroutes zijn metabolieten die in belangrijke mate circuleren, maar geen enkele draagt op significante wijze bij tot de algemene klinische effecten van darifenacine.

De farmacokinetiek van darifenacine bij steady-state is ook dosisafhankelijk, omwille van verzadiging van het CYP2D6 enzym.

Het verdubbelen van de darifenacine dosis van 7,5 mg tot 15 mg resulteerde in een toename van de steady-state blootstelling met 150%. Deze dosisafhankelijkheid wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verzadiging van het CYP2D6 gekatalyseerde metabolisme, mogelijk samen met enige verzadiging van CYP3A4 gemedieerd metabolisme in de darmwand.

Eliminatie
Na toediening van een orale dosis van ^{14}C-darifenacine oplossing aan gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 60% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 40% in de feces. Enkel een klein percentage van de uitgescheiden dosis was onveranderd darifenacine (3%). De geschatte darifenacine klaring is 40 liter/uur. De eliminatiehalfwaardetijd van darifenacine bij chronische dosering is ongeveer 13-19 uur.

Bijzondere patiëntenpopulatie
Geslacht
Een populatie farmacokinetische analyse van patiëntengegevens toonde aan dat de blootstelling aan darifenacine 23% lager was bij mannen dan bij vrouwen (zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten
Een populatie farmacokinetische analyse van patiëntengegevens gaf een trend weer dat de klaring vermindert met de leeftijd (19% per decade, gebaseerd op fase III populatie farmacokinetische analyse van patiënten van 60-89 jaar), zie rubriek 4.2.

Kinderen
De farmacokinetiek van darifenacine is niet vastgesteld bij kinderen.

CYP2D6 trage metaboliseerders
Het metabolisme van darifenacine in CYP2D6 trage metaboliseerders wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. In één farmacokinetische studie was de steady-state blootstelling bij trage metaboliseerders 164% en 99% hoger tijdens behandeling met respectievelijk 7,5 mg en 15 mg éénmaal per dag. Niettemin toonde een populatie farmacokinetische analyse van fase III gegevens dat gemiddeld de steady-state blootstelling 66% hoger is bij de trage dan bij de snelle metaboliseerders. Er

was een aanzienlijke overlap tussen de blootstellingsintervallen waargenomen in deze twee populaties (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie
Een kleine studie bij personen (n=24) met verschillende niveaus van nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 ml/min en 136 ml/min) die 15 mg darifenacine eenmaal per dag kregen tot steady-state toonde geen verband tussen de nierfunctie en de darifenacineklaring (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
De farmacokinetiek van darifenacine werd bestudeerd bij personen met milde (Child Pugh A) of matige (Child Pugh B) insufficiëntie van de leverfunctie die 15 mg darifenacine eenmaal per dag kregen tot steady-state. Milde leverinsufficiëntie had geen effect op de farmacokinetiek van darifenacine. Echter, de eiwitbinding van darifenacine werd beïnvloed door matige leverinsufficiëntie. De niet-gebonden darifenacine blootstelling werd geschat 4,7 keer hoger te zijn in personen met matige leverinsufficiëntie dan in personen met een normale leverfunctie(zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten die behandeld waren met orale doses tot 50 mg/kg/dag (78 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij de maximum aanbevolen humane dosis [MRHD]). Er waren geen effecten op de reproductieve organen bij beide geslachten bij honden die gedurende 1 jaar behandeld waren met orale doses tot 6 mg/kg/dag (82 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD). Darifenacine was niet teratogeen in ratten en konijnen bij doses tot respectievelijk 50 en 30 mg/kg/dag. Bij de dosis van 50 mg/kg/dag in ratten (59 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD) werd een vertraging in de ossificatie van de sacrale en caudale wervels gezien. Bij de dosis van 30 mg/kg/dag in konijnen (28 keer de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD) werd maternale en foetotoxiciteit (verhoogd postimplantatieverlies en een afgenomen aantal levensvatbare foetussen per worp) gezien. In peri- en postnataal onderzoek bij ratten werden dystocia, toegenomen foetale sterfte *in utero* en toxiciteit op postnatale ontwikkeling (pup lichaamsgewicht en ontwikkelingsmijlpalen) waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus die tot 11 keer hoger waren dan de $AUC_{0\text{-}24h}$ van de vrije plasmaconcentratie bij MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Hypromellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Polyethyleenglycol
Hypromellose
Talk
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere PVC/CTFE/aluminium of PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen in buitenverpakkingen met 7, 14, 28, 49, 56 of 98 tabletten of als onderdeel van multiverpakkingen die 140 (10x14) tabletten bevatten..

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 oktober 2004
Datum van laatste verlenging: 24 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau http://www.ema.europa.eu

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 7,5 mg darifenacine (als hydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten
14 tabletten
28 tabletten
49 tabletten
56 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emselex 7,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 7,5 mg darifenacine (als hydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

140 tabletten
Multiverpakking met 10 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emselex 7,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 7,5 mg darifenacine (als hydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emselex 7,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharma& [logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 15 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 15 mg darifenacine (als hydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten
14 tabletten
28 tabletten
49 tabletten
56 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emselex 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKINGEN (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 15 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 15 mg darifenacine (als hydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

140 tabletten
Multiverpakking met 10 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emselex 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKINGEN (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 15 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDELE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 15 mg darifenacine (als hydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden..

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Emselex 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emselex 15 mg tabletten met verlengde afgifte
darifenacine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

pharma& [logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Emselex 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte
Darifenacine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Emselex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Emselex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hoe Emselex werkt
Emselex verlaagt de activiteit van een overactieve blaas. Dit geeft u de gelegenheid om langer te wachten alvorens u naar het toilet gaat en het verhoogt de hoeveelheid urine die uw blaas kan vasthouden.

Waarvoor Emselex gebruikt kan worden
Emselex behoort tot een groep van geneesmiddelen die de spieren van de blaas ontspannen. Het wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van de symptomen van overactieve blaasaandoeningen - zoals plotselinge aandrang om naar het toilet te haasten, het frequent naar het toilet moeten gaan en/of het niet op tijd bij het toilet komen en in uw broek plassen (urge-incontinentie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u last heeft van urineretentie (niet in staat om uw blaas te ledigen).
- als u maagretentie heeft (problemen met het ledigen van de maaginhoud).
- als u last heeft van ongecontroleerde nauwekamerhoekglaucoom (hoge druk in de ogen die niet op gepaste wijze wordt behandeld).
- als u myasthenie gravis heeft (een ziekte gekenmerkt door ongewone vermoeidheid en zwakte van bepaalde spieren).
- als u ernstige ulcereuze colitis heeft of toxisch megacolon (acute verwijding van de dikke darm door complicaties van infectie of ontsteking).
- als u ernstige leverproblemen heeft.
- als u geneesmiddelen gebruikt die de activiteit van bepaalde leverenzymen sterk verminderen, zoals ciclosporine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij transplantatie om afstoting van organen te voorkomen of bij andere aandoeningen, b.v. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), verapamil (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om

het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen), antischimmelgeneesmiddelen (bijv. ketoconazol en itraconazol) en sommige antivirale geneesmiddelen (bijv. ritonavir) (zie rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u autonome neuropathie heeft (beschadiging van de zenuwen die in verbinding staan tussen de hersenen en de inwendige organen, spieren, huid, en bloedvaten om de vitale functies te regelen, inclusief de hartslag, bloeddruk en darmfunctie) – uw arts heeft u dit verteld indien u dit heeft.
- als u een aandoening heeft waarbij een of meer organen in uw buik zich via een gat in uw middenrif in uw borstkas hebben bewogen, waardoor u brandend maagzuur krijgt en vaak oprispingen.
- als u moeilijkheden heeft bij het plassen en een zwakke urinestraal heeft.
- als u ernstige verstopping heeft (minder dan of gelijk aan tweemaal per week stoelgang).
- als u een stoornis van de spijsvertering heeft.
- als u een obstructieve maagdarmstoornis heeft (elke obstructie van de doorgang van darm- of maaginhoud, zoals een vernauwing van de pylorus, het onderste gedeelte van de maag)- uw arts heeft u dit verteld indien u dit heeft.
- als u geneesmiddelen neemt die een ontsteking van de slokdarm veroorzaken of verergeren zoals orale bisfosfonaten (een klasse van geneesmiddelen die het verlies van beendermassa voorkomen en die gebruikt worden om osteoporose te behandelen).
- als u behandeld wordt voor nauwekamerhoekglaucoom.
- als u leverproblemen heeft.
- als u een urineweginfectie of andere nierproblemen heeft.
- als u een overactieve spier heeft die het ledigen van de blaas regelt, wat onbedoeld urineren kan veroorzaken (een aandoening die detrusorhyperreflexie wordt genoemd) - uw arts zal u vertellen of u aan deze aandoening lijdt.
- als u hartziekten heeft.

Wanneer één van deze waarschuwingen voor u van toepassing is, informeer uw arts voordat u Emselex inneemt.

Tijdens uw behandeling met Emselex moet u uw dokter onmiddellijk op de hoogte brengen en stoppen met Emselex in te nemen als u zwelling van uw gezicht, lippen, tong en/of keel ervaart (tekenen van angio-oedeem).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Het gebruik van Emselex wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Emselex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is vooral belangrijk als u één van de volgende geneesmiddelen neemt omdat het nodig kan zijn dat uw dokter de dosis van Emselex en/of van het andere product aanpast:

- bepaalde antibiotica (bijv. erytromycine, claritromycine, telithromycine en rifampicine),
- antischimmel geneesmiddelen (bijv. ketoconazol en itraconazol - zie paragraaf “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”, fluconazol, terbinafine),
- geneesmiddelen die worden gebruikt om de activiteit van het immuunsysteem te verminderen, bijvoorbeeld na orgaantransplantatie (bijv. ciclosporine - zie paragraaf "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken"),
- antivirale geneesmiddelen (bijv. ritonavir - zie paragraaf "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken"),
- antipsychotische geneesmiddelen (bijv. thioridazine),
- bepaalde antidepressiva (bijv. imipramine en paroxetine),
- bepaalde anticonvulsiva (carbamazepine, barbituraten),

- bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hartproblemen (bijv. verapamil - zie paragraaf "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken", flecaïnide, digoxine en kinidine),
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van maagproblemen (bijv. cimetidine),
- andere antimuscarine geneesmiddelen (bijv. tolterodine, oxybutynine en flavoxaat).

Informeer ook uw arts als u andere producten inneemt die Sint-Janskruid bevatten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Het eten van voedsel heeft geen effect op Emselex. Pompelmoessap/grapefruitsap kan met Emselex reageren. Vertel het uw arts als u regelmatig grapefruitsap/pompelmoessap gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
Emselex is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Emselex dient met voorzichtigheid gebruikt te worden tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Emselex kan effecten zoals duizeligheid, wazig zicht, slapeloosheid of sufheid veroorzaken. Vraag uw arts om advies om de dosis aan te passen of om een alternatieve behandeling te overwegen als u één van deze symptomen heeft wanneer u Emselex gebruikt. U mag niet rijden of machines bedienen als u deze symptomen ondervindt. Voor Emselex werden deze bijwerkingen soms waargenomen (zie rubriek 4).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Als u de indruk heeft dat de werking van Emselex te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Hoeveel Emselex innemen
De aanbevolen startdosis, inclusief voor patiënten ouder dan 65 jaar, is 7,5 mg per dag. Afhankelijk van uw reactie op Emselex kan uw arts uw dosis verhogen tot 15 mg per dag, twee weken na het starten van de behandeling.

Deze doseringen zijn geschikt voor personen met milde leverproblemen of voor mensen met nierproblemen.

Neem de Emselex tabletten eenmaal per dag met vloeistof in, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

De tablet mag met of zonder voedsel ingenomen worden. Slik de tablet in zijn geheel in. Niet kauwen, breken of pletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Ga direct naar uw arts of ziekenhuis voor advies, indien u meer tabletten heeft ingenomen dan u verteld is, of als iemand anders per ongeluk uw tabletten heeft ingenomen. Zorg er voor dat wanneer u medisch advies vraagt, u deze bijsluiter en de overblijvende tabletten meeneemt om ze aan uw arts te tonen. Mensen die een overdosis nemen kunnen een droge mond hebben, constipatie, hoofdpijn, indigestie en droge neusslijmvliezen. Een overdosis met Emselex kan ernstige symptomen geven en een urgente behandeling in een ziekenhuis kan nodig zijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Als u vergeet Emselex in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem het dan zodra u het zich herinnert, tenzij het tijd is voor uw volgende dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Uw arts zal u vertellen hoelang uw behandeling met Emselex zal duren. Stop de behandeling niet vroegtijdig omdat u geen direct effect ziet. Uw blaas heeft enige tijd nodig om zich aan te passen. Maak de behandeling zoals voorgeschreven door uw arts geheel af. Praat erover met uw arts indien u dan nog geen effect heeft waargenomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Doorgaans zijn de bijwerkingen veroorzaakt door Emselex mild en tijdelijk.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ernstige allergische reacties, waaronder zwelling, vooral van het gezicht en de nek (angio-oedeem).

Andere bijwerkingen
Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
Droge mond, verstopping (constipatie).

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)
Hoofdpijn, buikpijn, gestoorde spijsvertering (indigestie), misselijkheid, droge ogen, droge neus.

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers)
Moeheid, onopzettelijk letsel, zwellingen in het gezicht, hoge bloeddruk, diarree, winderigheid (flatulentie), verzwering van het slijmvlies in de mond, toename van leverenzymen (dit wijst op een abnormale werking van de lever), zwelling inclusief zwelling van de handen, enkels of voeten, duizeligheid, slapeloosheid, slaperigheid, abnormaal denken (malen), lopende neus (rhinitis), hoesten, kortademigheid, droge huid, jeuk, huiduitslag, zweten, gezichtsstoornis met wazig zicht, smaakstoornis, urinewegstoornis of -infectie, impotentie, afscheiding en jeuk in de vagina, pijn in de blaas, niet in staat om uw blaas te ledigen.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
In de war zijn, neerslachtigheid/veranderd humeur, hallucinaties, een spier beweegt zonder dat u dat wilt en dit kan pijn doen.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Gebruik dit middel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of tekenen vertoont van knoeien.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is darifenacine. Elke tablet bevat 7,5 mg darifenacine (als hydrobromide).
- De andere stoffen in dit middel zijn calcium waterstoffosfaat (watervrij), hypromellose, magnesiumstearaat, polyethyleenglycol, titaandioxide (E171) en talk.

Hoe ziet Emselex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Emselex 7,5 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ronde, convexe witte tabletten met “DF” aan één zijde en “7.5” aan de andere zijde.

De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen die 7, 14, 28, 49, 56 of 98 tabletten bevatten of in multiverpakkingen die 140 (10x14) tabletten bevatten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen beschikbaar zijn in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

Fabrikant
DREHM Pharma GmbH
Grünbergstrasse 15/3/3
1120 Wien
Oostenrijk

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Emselex 15 mg tabletten met verlengde afgifte
Darifenacine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Emselex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Emselex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hoe Emselex werkt
Emselex verlaagt de activiteit van een overactieve blaas. Dit geeft u de gelegenheid om langer te wachten alvorens u naar het toilet gaat en het verhoogt de hoeveelheid urine die uw blaas kan vasthouden.

Waarvoor Emselex gebruikt kan worden
Emselex behoort tot een groep van geneesmiddelen die de spieren van de blaas ontspannen. Het wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van de symptomen van overactieve blaasaandoeningen - zoals plotselinge aandrang om naar het toilet te haasten, het frequent naar het toilet moeten gaan en/of het niet op tijd bij het toilet komen en in uw broek plassen (urge-incontinentie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u last heeft van urineretentie (niet in staat om uw blaas te ledigen).
- als u maagretentie heeft (problemen met het ledigen van de maaginhoud).
- als u last heeft van ongecontroleerde nauwekamerhoekglaucoom (hoge druk in de ogen die niet op gepaste wijze wordt behandeld).
- als u myasthenie gravis heeft (een ziekte gekenmerkt door ongewone vermoeidheid en zwakte van bepaalde spieren).
- als u ernstige ulcereuze colitis heeft of toxisch megacolon (acute verwijding van de dikke darm door complicaties van infectie of ontsteking).
- als u ernstige leverproblemen heeft.
- als u geneesmiddelen gebruikt die de activiteit van bepaalde leverenzymen sterk verminderen, zoals ciclosporine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij transplantatie om afstoting van organen te voorkomen of bij andere aandoeningen, b.v. reumatoïde artritis of atopische dermatitis), verapamil (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen), antischimmelgeneesmiddelen

(bijv. ketoconazol en itraconazol) en sommige antivirale geneesmiddelen (bijv. ritonavir) (zie rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u autonome neuropathie heeft (beschadiging van de zenuwen die in verbinding staan tussen de hersenen en de inwendige organen, spieren, huid, en bloedvaten om de vitale functies te regelen, inclusief de hartslag, bloeddruk en darmfunctie) – uw arts heeft u dit verteld indien u dit heeft.
- als u een aandoening heeft waarbij een of meer organen in uw buik zich via een gat in uw middenrif in uw borstkas hebben bewogen, waardoor u brandend maagzuur krijgt en vaak oprispingen.
- als u moeilijkheden heeft bij het plassen en een zwakke urinestraal heeft.
- als u ernstige verstopping heeft (minder dan of gelijk aan tweemaal per week stoelgang).
- als u een stoornis van de spijsvertering heeft.
- als u een obstructieve maagdarmstoornis heeft (elke obstructie van de doorgang van darm- of maaginhoud, zoals een vernauwing van de pylorus, het onderste gedeelte van de maag)- uw arts heeft u dit verteld indien u dit heeft.
- als u geneesmiddelen neemt die een ontsteking van de slokdarm veroorzaken of verergeren zoals orale bisfosfonaten (een klasse van geneesmiddelen die het verlies van beendermassa voorkomen en die gebruikt worden om osteoporose te behandelen).
- als u behandeld wordt voor nauwekamerhoekglaucoom.
- als u leverproblemen heeft.
- als u een urineweginfectie of andere nierproblemen heeft.
- als u een overactieve spier heeft die het ledigen van de blaas regelt, wat onbedoeld urineren kan veroorzaken (een aandoening die detrusorhyperreflexie wordt genoemd) - uw arts zal u vertellen of u aan deze aandoening lijdt.
- als u hartziekten heeft.

Wanneer één van deze waarschuwingen voor u van toepassing is, informeer uw arts voordat u Emselex inneemt.

Tijdens uw behandeling met Emselex moet u uw dokter onmiddellijk op de hoogte brengen en stoppen met Emselex in te nemen als u zwelling van uw gezicht, lippen, tong en/of keel ervaart (tekenen van angio-oedeem).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Het gebruik van Emselex wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Emselex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is vooral belangrijk als u één van de volgende geneesmiddelen neemt omdat het nodig kan zijn dat uw dokter de dosis van Emselex en/of van het andere product aanpast:

- bepaalde antibiotica (bijv. erytromycine, claritromycine, telithromycine en rifampicine),
- antischimmel geneesmiddelen (bijv. ketoconazol en itraconazol - zie paragraaf “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”, fluconazol, terbinafine),
- geneesmiddelen die worden gebruikt om de activiteit van het immuunsysteem te verminderen, bijvoorbeeld na orgaantransplantatie (bijv. ciclosporine - zie paragraaf "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken"),
- antivirale geneesmiddelen (bijv. ritonavir - zie paragraaf "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken"),
- antipsychotische geneesmiddelen (bijv. thioridazine),
- bepaalde antidepressiva (bijv. imipramine en paroxetine),
- bepaalde anticonvulsiva (carbamazepine, barbituraten),

- bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hartproblemen (bijv. verapamil - zie paragraaf "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken", flecaïnide, digoxine en kinidine),
- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van maagproblemen (bijv. cimetidine),
- andere antimuscarine geneesmiddelen (bijv. tolterodine, oxybutynine en flavoxaat).

Informeer ook uw arts als u andere producten inneemt die Sint-Janskruid bevatten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Het eten van voedsel heeft geen effect op Emselex. Pompelmoessap/grapefruitsap kan met Emselex reageren. Vertel het uw arts als u regelmatig grapefruitsap/pompelmoessap gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Emselex is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Emselex dient met voorzichtigheid gebruikt te worden tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Emselex kan effecten zoals duizeligheid, wazig zicht, slapeloosheid of sufheid veroorzaken. Vraag uw arts om advies om de dosis aan te passen of om een alternatieve behandeling te overwegen als u één van deze symptomen heeft wanneer u Emselex gebruikt. U mag niet rijden of machines bedienen als u deze symptomen ondervindt. Voor Emselex werden deze bijwerkingen soms waargenomen (zie rubriek 4).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Als u de indruk heeft dat de werking van Emselex te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Hoeveel Emselex innemen
De aanbevolen startdosis, inclusief voor patiënten ouder dan 65 jaar, is 7,5 mg per dag. Afhankelijk van uw reactie op Emselex kan uw arts uw dosis verhogen tot 15 mg per dag, twee weken na het starten van de behandeling.

Deze doseringen zijn geschikt voor personen met milde leverproblemen of voor mensen met nierproblemen.

Neem de Emselex tabletten eenmaal per dag met vloeistof in, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

De tablet mag met of zonder voedsel ingenomen worden. Slik de tablet in zijn geheel in. Niet kauwen, breken of pletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Ga direct naar uw arts of ziekenhuis voor advies, indien u meer tabletten heeft ingenomen dan u verteld is, of als iemand anders per ongeluk uw tabletten heeft ingenomen. Zorg er voor dat wanneer u medisch advies vraagt, u deze bijsluiter en de overblijvende tabletten meeneemt om ze aan uw arts te tonen. Mensen die een overdosis nemen kunnen een droge mond hebben, constipatie, hoofdpijn, indigestie en droge neusslijmvliezen. Een overdosis met Emselex kan ernstige symptomen geven en een urgente behandeling in een ziekenhuis kan nodig zijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Als u vergeet Emselex in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem het dan zodra u het zich herinnert, tenzij het tijd is voor uw volgende dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Uw arts zal u vertellen hoelang uw behandeling met Emselex zal duren. Stop de behandeling niet vroegtijdig omdat u geen direct effect ziet. Uw blaas heeft enige tijd nodig om zich aan te passen. Maak de behandeling zoals voorgeschreven door uw arts geheel af. Praat erover met uw arts indien u dan nog geen effect heeft waargenomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Doorgaans zijn de bijwerkingen veroorzaakt door Emselex mild en tijdelijk.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ernstige allergische reacties, waaronder zwelling, vooral van het gezicht en de nek (angio-oedeem).

Andere bijwerkingen
Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
Droge mond, verstopping (constipatie).

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)
Hoofdpijn, buikpijn, gestoorde spijsvertering (indigestie), misselijkheid, droge ogen, droge neus.

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers)
Moeheid, onopzettelijk letsel, zwellingen in het gezicht, hoge bloeddruk, diarree, winderigheid (flatulentie), verzwering van het slijmvlies in de mond, toename van leverenzymen (dit wijst op een abnormale werking van de lever), zwelling inclusief zwelling van de handen, enkels of voeten, duizeligheid, slapeloosheid, slaperigheid, abnormaal denken (malen), lopende neus (rhinitis), hoesten, kortademigheid, droge huid, jeuk, huiduitslag, zweten, gezichtsstoornis met wazig zicht, smaakstoornis, urinewegstoornis of -infectie, impotentie, afscheiding en jeuk in de vagina, pijn in de blaas, niet in staat om uw blaas te ledigen.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
In de war zijn, neerslachtigheid/veranderd humeur, hallucinaties, een spier beweegt zonder dat u dat wilt en dit kan pijn doen.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Gebruik dit middel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of tekenen vertoont van knoeien.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is darifenacine. Elke tablet bevat 15 mg darifenacine (als hydrobromide).
- De andere stoffen in dit middel zijn calcium waterstoffosfaat (watervrij), hypromellose, magnesiumstearaat, polyethyleenglycol, talk, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Emselex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Emselex 15 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ronde, bolle, licht perzikkleurige tabletten met “DF” aan één zijde en “15” aan de andere zijde.

De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen die 7, 14, 28, 49, 56 of 98 tabletten bevatten of in multiverpakkingen die 140 (10x14) tabletten bevatten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen beschikbaar zijn in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Oostenrijk

Fabrikant
DREHM Pharma GmbH
Grünbergstrasse 15/3/3
1120 Wien
Oostenrijk

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor darifenacine, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de uit de literatuur beschikbare gegevens over risico('s) en spontane meldingen waaronder in 8 gevallen een nauw temporeel verband, een positieve *de-challenge* en/of *re-challenge* en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen darifenacine en verwarde toestand op zijn minst aannemelijk is.

Gezien de uit de literatuur beschikbare gegevens over risico('s) en spontane meldingen waaronder in 2 gevallen een positieve *de-challenge*, positieve *re-challenge* en compatibele tijd tot eerste optreden, 5 gevallen met een compatibele tijd tot eerste optreden en positieve *de-challenge* en 13 andere gevallen met een nauw temporeel verband, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen darifenacine en spierspasme op zijn minst aannemelijk is.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die darifenacine bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor darifenacine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) darifenacine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.