

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emselex 7,5 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Hvit rund, konveks tablett, preget med "DF" på en side og "7.5" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller økt vannlatingsfrekvens og urgency som kan forekomme hos voksne pasienter med overaktiv blære.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt startdose er 7,5 mg daglig. Pasientene bør vurderes på nytt 2 uker etter behandlingsstart. For pasienter som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes til 15 mg daglig, basert på individuell respons.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Anbefalt startdose hos eldre er 7,5 mg daglig. Effekt og sikkerhet bør vurderes på nytt hos pasienter 2 uker etter behandlingsstart. For pasienter som har en akseptabel bivirkningsprofil, men som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes til 15 mg daglig, basert på individuell respons (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Emselex er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved behandling av denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A). Det er imidlertid en risiko for økt eksponering hos denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B) bør kun behandles hvis fordelene oppveier risikoen, og den daglige dosen bør begrenses til 7,5 mg (se pkt. 5.2). Emselex er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) (se pkt. 4.3).

Pasienter som mottar samtidig behandling med substanser som er potente hemmere av CYP2D6 eller moderate hemmere av CYP3A4

Pasienter som bruker substanser som er potente CYP2D6 hemmere slik som paroksetin, terbinafin, kinidin og cimetidin bør starte behandlingen med 7,5 mg. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons forutsatt at dosen er godt tolerert. Forsiktighet bør imidlertid utvises.

For pasienter som bruker substanser som er moderate CYP3A4 hemmere som flukonazol, grapefruktjuice og erytromycin, er den anbefalte startdosen 7,5 mg daglig. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons forutsatt at dosen er godt tolerert. Forsiktighet bør imidlertid utvises.

Administrasjonsmåte

Emselex er til oral bruk. Tablettene bør tas én gang daglig med væske. De kan tas med eller uten mat, skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Emselex er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Urinretensjon.
- Ventrikkretensjon.
- Ukontrollert trangvinkelglaukom.
- Myastenia gravis.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C).
- Alvorlig ulcerøs kolitt.
- Toksisk megacolon.
- Samtidig bruk av potente CYP3A4 hemmere (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Emselex bør administreres med forsiktighet til pasienter med autonom nevropati, hiatushernie, klinisk signifikant obstruksjon ved blæretømming, risiko for urinretensjon, alvorlig konstriksjon eller gastrointestinale obstruktive lidelser, slik som pylorusstenose.

Emselex bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles for trangvinkelglaukom (se pkt. 4.3).

Andre årsaker til økt vannlatingsfrekvens (hjertesvikt eller nyresykdom) bør utredes i forkant av behandling med Emselex. Ved urinveisinfeksjon bør adekvat antibakteriell behandling igangsettes.

Emselex bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for redusert gastrointestinal motilitet, gastroøsofageal refluks og/eller ved samtidig bruk av medisiner (som perorale bisfosfonater) som kan forårsake eller forverre øsofagitt.

Sikkerhet og effekt er ikke kjent hos pasienter med en nevrogen årsak til overaktivitet i detrusor.

Forsiktighet bør utvises når antimuskariner legemidler forskrives til pasienter med allerede eksisterende hjertesykdommer.

Som for andre antimuskariner legemidler bør pasientene få beskjed om å seponere Emselex og oppsøke lege umiddelbart dersom de opplever ødem i tunge eller laryngofarynx eller pustevansker (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på darifenacin

Darifenacin metaboliseres primært via cytokrom P450 enzymene CYP2D6 og CYP3A4. Hemmere av disse enzymene kan derfor øke darifenacin-eksponering.

CYP2D6 hemmere

For pasienter som bruker substanser som er potente CYP2D6 hemmere (f.eks. paroksetin, terbinafin, cimetidin og kinidin) bør den anbefalte startdosen være 7,5 mg daglig. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons forutsatt at dosen er godt tolerert. Samtidig behandling med potente CYP2D6 hemmere fører til økt eksponering (f.eks. 33 % økning når darifenacin 30 mg gis sammen med paroksetin 20 mg).

CYP3A4 hemmere

Darifenacin bør ikke brukes sammen med potente CYP3A4 hemmere (se pkt. 4.3) som proteasehemmere (f.eks. ritonavir), ketokonazol og itraconazol. Potente hemmere av P-glykoprotein som ciklosporin og verapamil bør også unngås. Samtidig administrering av darifenacin 7,5 mg med den potente CYP3A4 hemmeren ketokonazol 400 mg medfører en 5 ganger økning i AUC ved steady-state for darifenacin. Hos langsomme omsettere (poor metabolisers) økte eksponeringen for darifenacin ca. 10 ganger. På grunn av større bidrag fra CYP3A4 etter administrering av høyere darifenacin doser, forventes det at denne effekten er mer uttalt når ketokonazol kombineres med darifenacin 15 mg.

Den anbefalte startdosen for darifenacin bør være 7,5 mg daglig ved samtidig administrering av moderate CYP3A4 hemmere som erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol og grapefruktjuice. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons, forutsatt at dosen er godt tolerert. Hos personer som er raske omsettere (extensive metabolisers) var AUC₂₄ og C_{max} 95 % og 128 % høyere ved samtidig inntak av erytromycin (moderat CYP3A4 hemmer) og darifenacin 30 mg én gang daglig, sammenlignet med inntak av darifenacin alene.

Enzymindusere

Substanser som er indusere av CYP3A4 som rifampicin, karbamazepin, barbiturater og Johannesurt (*Hypericum perforatum*), vil sannsynligvis redusere plasmakonsentrasjonene av darifenacin.

Effekter av darifenacin på andre legemidler

CYP2D6 substrat

Darifenacin er en moderat inhibitor av enzymet CYP2D6. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av darifenacin og legemidler som i hovedsak metaboliseres via CYP2D6 og som har et smalt terapeutisk vindu, slik som flekainid, tioridazin, eller trisykliske antidepressiva som imipramin. Effektene av darifenacin på metabolismen av CYP2D6 substrat er hovedsakelig klinisk relevant for CYP2D6 substrat som er individuelt dosetitrert.

CYP3A4 substrat

Behandling med darifenacin medførte en beskjedent økning i eksponeringen av CYP3A4 substratet midazolam. Tilgjengelige data indikerer imidlertid ikke at darifenacin endrer hverken midazolam clearance eller biotilgjengelighet. Det kan derfor konkluderes at administrasjon av darifenacin ikke endrer farmakokinetikken til CYP3A4 substrater in vivo. Interaksjonen med midazolam har ingen klinisk betydning og dosejusteringer for CYP3A4 substrater er derfor ikke nødvendig.

Warfarin

Standard terapeutisk monitorering av protrombintid for warfarin bør opprettholdes. Effekten av warfarin på protrombintid ble ikke endret ved ko-administrering av darifenacin.

Digoksin

Terapeutisk legemiddelmonitorering av digoksin bør utføres ved oppstart og avslutning av darifenacinbehandling samt ved endringer av darifenacindosen. Ko-administrering av 30 mg darifenacin én gang daglig (to ganger mer enn anbefalt daglig dose) og digoksin ved steady state

resulterte i en liten økning i digoksineksponering (AUC: 16 % og C_{max} : 20 %). Økningen i digoksineksponering kan muligens skyldes konkurranse om P-glykoprotein mellom darifenacin og digoksin. Andre transportør-relaterte interaksjoner kan ikke utelukkes.

Antimuskarine midler

Som for alle andre antimuskarine midler kan samtidig bruk av andre legemidler som innehar antimuskarine egenskaper, slik som oksybutynin, tolterodin og flavoksat, resultere i mer uttalte terapeutiske effekter og bivirkninger. Potensering av de antikolinerge effektene av antiparkinsonmidler og trisykliske antidepressiva kan også forekomme dersom antimuskarine midler brukes samtidig med slike legemidler. Det er imidlertid ikke utført interaksjonsstudier med antiparkinsonmidler og trisykliske antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes begrenset mengde data fra bruk av darifenacin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist toksisitet ved fødsel (for detaljer, se pkt. 5.3). Emselex er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Darifenacin utskilles i melk hos rotter. Det er ukjent om darifenacin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Beslutningen om man skal unngå å amme eller avstå fra behandling med Emselex under amming bør baseres på en nytte- og risikovurdering.

Fertilitet

Det foreligger ingen fertilitetsdata for darifenacin hos mennesker. Darifenacin hadde ingen effekt på fertilitet hos han- og hunnrotter, eller på reproduksjonsorganene hos noen av kjønnene hos hverken rotter eller hunder (for detaljer, se pkt. 5.3). Kvinner som potensielt kan bli gravide bør gjøres oppmerksom på mangelen på fertilitetsdata, og Emselex bør bare gis etter vurdering av individuell nytte og risiko.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Som for andre antimuskarine midler kan Emselex forårsake svimmelhet, tåkesyn, søvnløshet og søvnighet. Pasienter som opplever slike bivirkninger bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. For Emselex er disse bivirkningene rapportert som mindre vanlige.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I samsvar med den farmakologiske profilen var de mest vanlig rapporterte bivirkninger munntørrehet (20,2 % og 35 % ved doser på henholdsvis 7,5 mg og 15 mg, 18,7 % etter fleksibel dosetitrering og 8 % - 9 % for placebo) og konstipasjon (14,8 % og 21 % ved doser på henholdsvis 7,5 mg og 15 mg, 20,9 % etter fleksibel dosetitrering og 5,4 % - 7,9 % for placebo). Antikolinerge effekter er generelt doseavhengige.

Det var likevel få pasienter som avbrøt behandlingen som følge av disse bivirkningene (munntørrehet: 0 % - 0,9 % og konstipasjon: 0,6 % - 2,2 % for darifenacin, avhengig av dosen; og 0 % og 0,3 % for placebo, for henholdsvis munntørrehet og konstipasjon).

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger med Emselex 7,5 mg og 15 mg depottabletter

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	Urinveisinfeksjon
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Insomnia, unormal tankevirksomhet
Ikke kjent	Forvirringstilstand*
Ikke kjent	Nedstemthet/humørforandringer*
Ikke kjent	Hallusinasjoner*
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine
Mindre vanlige	Svimmelhet, smaksforstyrrelser, somnolens
Øyesykdommer	
Vanlige	Tørre øyne
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser inkludert sløret syn
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Tørrehet i nesen
Mindre vanlige	Dyspné, hoste, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Forstoppelse, munntørrehet
Vanlige	Abdominalsmarter, kvalme, dyspepsia
Mindre vanlige	Flatulens, diaré, sår i munnen
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Utslett, tørr hud, pruritus, svetting
Ikke kjent	Generaliserte overfølsomhetsreaksjoner, inkludert angioødem*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelspasmer*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Urinretensjon, urinveisforstyrrelser, blæresmerte
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens, vaginitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Perifert ødem, asteni, ansiktsødem, ødem
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige	Skade

*observert i forbindelse med bruk etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tabellen over viser bivirkninger rapportert i pivotale kliniske forsøk med doser på 7,5 mg and 15 mg av Emselex. De fleste bivirkningene var av mild eller moderat intensitet og førte ikke til seponering hos majoriteten av pasientene.

Behandling med Emselex kan muligens maskere symptomer assosiert med galleblæresykdom. Det var imidlertid ingen sammenheng mellom forekomst av galleveisrelaterte bivirkninger og økende alder hos pasientene som ble behandlet med darifenacin.

Bivirkningsinsidensen ved doser på 7,5 mg og 15 mg Emselex avtok i løpet av behandlingsperioden på opptil 6 måneder. En lignende trend sees også mht. antall seponeringer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Emselex har i kliniske studier vært gitt i doser på opp til 75 mg (fem ganger maksimal terapeutisk dose). De vanligste bivirkningene som ble observert var munntørrehet, konstipasjon, hodepine, dyspepsi og tørrhet i nesen. Overdose med darifenacin kan imidlertid potensielt medføre alvorlige antikolinerge effekter og bør behandles deretter. Behandling bør rettes mot å reversere de antikolinerge symptomene under nøye medisinsk overvåkning. Bruk av midler som fysostigmin kan bidra til å reversere slike symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler ved hyppig vannlating og inkontinens, ATC-kode: G04BD10

Virkningsmekanisme

Darifenacin er en selektiv muskarin M3 reseptor antagonist (M3 SRA) *in vitro*. M3 reseptoren er den viktigste subtypen som kontrollerer muskelkontraksjon i urinblæren. Det er ikke kjent om denne selektiviteten for M3 reseptoren vil være et klinisk fortrinn ved behandling av symptomer for overaktiv blære.

Klinisk effekt og sikkerhet

Cystometriske studier utført med darifenacin hos pasienter med ufrivillige blærekontraksjoner viste økt blærekapasitet, økt volumterskel for ustabile kontraksjoner og redusert frekvens av ustabile detrusor-kontraksjoner etter darifenacinbehandling.

Behandling med Emselex ved doser på 7,5 mg og 15 mg daglig har blitt undersøkt i fire dobbeltblinde, fase III, randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos mannlige og kvinnelige pasienter med symptomer på overaktiv blære. En samlet analyse fra tre av studiene hvor behandling med både Emselex 7,5 mg og 15 mg ble gitt, viste en statistisk signifikant større forbedring av det primære endepunktet, reduksjon i antall inkontinensepisoder, sammenlignet med placebo. Resultatene er presentert i Tabell 2.

Tabell 2: Samlet analyse fra tre fase III studier hvor faste doser av Emselex 7,5 mg og 15 mg ble gitt

Dose	N	Inkontinensepisoder per uke				95 % KI	P verdi ²
		Baseline (median)	Uke 12 (median)	Forandring fra baseline (median)	Forskjell fra placebo ¹ (median)		
Emselex 7,5 mg én gang daglig	335	16,0	4,9	-8,8 (-68 %)	-2,0	(-3,6 -0,7)	0,004
Placebo	271	16,6	7,9	-7,0 (-54 %)	--	--	--
Emselex 15 mg én gang daglig	330	16,9	4,1	-10,6 (-77 %)	-3,2	(-4,5 -2,0)	<0,001
Placebo	384	16,6	6,4	-7,5 (-58 %)	--	--	--

¹ Hodges Lehmann estimat: median forskjell fra placebo i endring fra baseline

² Stratifisert Wilcoxon test for forskjell fra placebo.

Emselex doser på 7,5 mg og 15 mg reduserte signifikant alvorlighetsgrad og antall urgencyepisoder samt antall miksjoner. Gjennomsnittlig urinivolum økte signifikant fra baseline.

Emselex 7,5 mg og 15 mg ble assosiert med statistisk signifikant forbedringer av noen livskvalitetsaspekter, målt ved Kings Health Questionnaire, sammenlignet med placebo. Disse inkluderer inkontinensstilstandens innvirkning, rollebegrensninger, sosiale begrensninger og alvorlighetsgraden av disse parametrene.

Prosentvis median reduksjon av antall inkontinensepisoder per uke i forhold til baseline var lik for menn og kvinner ved darifenacindoser på både 7,5 mg og 15 mg. De observerte forskjellene fra placebo, målt ved prosentvis og absolutt reduksjon av inkontinensepisoder, var mindre hos menn enn hos kvinner.

Effekten av behandling med darifenacin 15 mg og 75 mg på QT/QTc intervallet ble undersøkt i en studie med 179 friske voksne (44 % menn; 56 % kvinner) i alderen 18 til 65 år i 6 dager (til steady state). Terapeutisk dose og dose over anbefalt nivå av darifenacin medførte ingen økning i forlengelse av QT/QTc intervallet fra baseline sammenlignet med placebo ved maksimal darifenacineksponering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darifenacin metaboliseres via CYP3A4 og CYP2D6. På grunn av genetiske forskjeller vil ca. 7 % av den kaukasiske befolkning mangle CYP2D6 enzymet, og disse personene blir omtalt som langsomme omsettere (poor metabolisers). Noen få prosent av befolkningen har økt enzymnivå av CYP2D6; ultraske omsettere (ultrafast metabolisers). Informasjonen nedenfor gjelder personer som har normal CYP2D6 aktivitet; raske omsettere (extensive metabolisers), hvis ikke annet er nevnt.

Absorpsjon

På grunn av omfattende første-passasje metabolisme har darifenacin en biotilgjengelighet på ca. 15 % og 19 % etter daglige doser på henholdsvis 7,5 mg og 15 mg ved steady state. Maksimalt plasmanivå oppnås ca. 7 timer etter administrering av depottablettene og steady-state plasmanivåer oppnås den sjette administrasjonsdagen. Peak-to-trough fluktuasjoner for darifenacinkonsentrasjoner ved steady state er små (PTF: 0,87 ved 7,5 mg og 0,76 ved 15 mg), dermed opprettholdes terapeutiske plasmanivåer over doseringsintervallet. Mat hadde ingen effekt på darifenacins farmakokinetikk ved gjentatt dosering av depottabletter.

Distribusjon

Darifenacin er en lipofil base og er 98 % bundet til plasmaproteiner (primært til alfa-1-syre-glykoprotein). Distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) er estimert til 163 liter.

Biotransformasjon

Darifenacin metaboliseres i stor grad i lever etter oral administrasjon.

Darifenacin gjennomgår en betydelig metabolisme via cytokrom CYP3A4 og CYP2D6 i leveren og via CYP3A4 i tarmveggen. De tre viktigste metabolske rutene er som følger:
monohydroksylering i dihydrobenzofuranringen;
ringåpning av dihydrobenzofuran og
N-dealkylering av pyrrolidin-nitrogen.

De initiale produktene fra hydroksylerings- og N-dealkyleringsveiene er viktige sirkulerende metabolitter, men ingen av dem bidrar signifikant til darifenacins totale kliniske effekt.

Farmakokinetikken til darifenacin ved steady state er doseavhengig på grunn av metning av CYP2D6 enzymene.

Dobling av darifenacindosen fra 7,5 mg til 15 mg resulterte i en 150 % økning i eksponering ved steady-state. Denne doseavhengigheten skyldes sannsynligvis metning av CYP2D6-katalysert metabolisme, trolig kombinert med en viss metning av CYP3A4-mediert metabolisme i tarmveggen.

Eliminasjon

Etter administrering av en oral dose ^{14}C -darifenacinløsning til friske frivillige ble ca. 60 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 40 % i feces. Kun en liten prosentandel av den utskilte dosen var uforandret darifenacin (3 %). Estimert darifenacin clearance er 40 liter/time.

Eliminasjonshalveringstiden for darifenacin er ca. 13-19 timer etter kronisk bruk.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasientdata indikerte at darifenacineksponeringen var 23 % lavere hos menn enn hos kvinner (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasientdata indikerte en trend der clearance minket med alderen (19 % per tiår basert på en fase III populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter i alderen 60–89 år), se pkt. 4.2.

Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken til darifenacin er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter.

CYP2D6 langsomme omsettere

Metabolismen av darifenacin hos CYP2D6 langsomme omsettere er i hovedsak mediert av CYP3A4. I en farmakokinetisk studie var steady-state eksponeringen hos langsomme omsettere 164 % og 99 % høyere ved behandling med henholdsvis 7,5 mg og 15 mg én gang daglig. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III data indikerte imidlertid at gjennomsnittlig steady-state eksponering er 66 % høyere hos langsomme omsettere enn hos raske omsettere. Det var betydelig overlapping mellom grad av eksponering sett i disse to populasjonene (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

En liten studie (n=24) hos personer med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 10 ml/min og 136 ml/min) som ble gitt darifenacin 15 mg én gang daglig til steady state viste ingen sammenheng mellom nyrefunksjon og darifenacin clearance (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Darifenacin farmakokinetikk ble undersøkt hos personer med mild (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon som ble gitt 15 mg darifenacin én gang daglig til steady state. Mildt nedsatt leverfunksjon hadde ingen effekt på darifenacins farmakokinetikk. Proteinbinding av darifenacin ble imidlertid påvirket ved moderat nedsatt leverfunksjon. Ubundet darifenacineksponering ble estimert til å være 4,7 ganger høyere hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon enn hos personer med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker, basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Det var ingen effekt på fertiliteten hos han- og hunnrotter behandlet med orale doser opp til 50 mg/kg/dag (78 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved maksimal anbefalt dose til mennesker [MRHD]). Det var ingen effekt på reproduksjonsorganene hos noen av kjønnene hos hunder behandlet i 1 år med orale doser opp til 6 mg/kg/dag (82 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD). Darifenacin var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved doser opp til henholdsvis 50 og 30 mg/kg/dag. Ved doser på 50 mg/kg/dag hos rotter (59 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD) ble det sett en forsinket forbeining av sakral og kaudal vertebra. Ved doser på 30 mg/kg/dag hos kaniner (28 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD) ble det sett maternal toksisitet og fostertoksisitet (økt post implantasjonstap og redusert antall levedyktige foster

per kull). I peri- og postnatale studier hos rotter ble det observert dystokier, økt føtal død i uterus og toksisitet i postnatal utvikling (kroppsvikt hos avkommet og viktige utviklingstrinn) ved systemisk eksponering ved nivå opp til 11 ganger AUC_{0-24h} av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri

Hypromellose

Magnesiumstearat

Drasjering

Polyetylenglykol

Hypromellose

Titaniumdioksid (E171)

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar PVC/CTFE/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium blisterpakning i kartonger inneholdende 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter som enhetspakninger eller i multipakninger inneholdende 140 (10x14) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/294/001-006

EU/1/04/294/013

EU/1/04/294/015-020
EU/1/04/294/027

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 Oktober 2004

Dato for siste fornyelse: 24 september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emselex 15 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Lys oransje, rund, konveks tablett preget med "DF" på den ene siden og "15" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller økt vannlatingsfrekvens og urgency som kan forekomme hos voksne pasienter med overaktiv blære.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt startdose er 7,5 mg daglig. Pasientene bør vurderes på nytt 2 uker etter behandlingsstart. For pasienter som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes til 15 mg daglig, basert på individuell respons.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Anbefalt startdose hos eldre er 7,5 mg daglig. Effekt og sikkerhet bør vurderes på nytt hos pasienter 2 uker etter behandlingsstart. For pasienter som har en akseptabel bivirkningsprofil, men som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes til 15 mg daglig, basert på individuell respons (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Emselex er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved behandling av denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A). Det er imidlertid en risiko for økt eksponering hos denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B) bør kun behandles hvis fordelene oppveier risikoen, og den daglige dosen bør begrenses til 7,5 mg (se pkt. 5.2). Emselex er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) (se pkt. 4.3).

Pasienter som mottar samtidig behandling med substanser som er potente hemmere av CYP2D6 eller moderate hemmere av CYP3A4

Pasienter som bruker substanser som er potente CYP2D6 hemmere slik som paroksetin, terbinafin, kinidin og cimetidin bør starte behandlingen med 7,5 mg. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons forutsatt at dosen er godt tolerert. Forsiktighet bør imidlertid utvises.

For pasienter som bruker substanser som er moderate CYP3A4 hemmere som flukonazol, grapefruktjuice og erytromycin, er den anbefalte startdosen 7,5 mg daglig. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons forutsatt at dosen er godt tolerert. Forsiktighet bør imidlertid utvises.

Administrasjonsmåte

Emselex er til oral bruk. Tablettene bør tas én gang daglig med væske. De kan tas med eller uten mat, skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Emselex er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Urinretensjon.
- Ventrikkretensjon.
- Ukontrollert trangvinkelglaukom.
- Myastenia gravis.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C).
- Alvorlig ulcerøs kolitt.
- Toksisk megacolon.
- Samtidig bruk av potente CYP3A4 hemmere (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Emselex bør administreres med forsiktighet til pasienter med autonom nevropati, hiatushernie, klinisk signifikant obstruksjon ved blæretømming, risiko for urinretensjon, alvorlig konstriksjon eller gastrointestinale obstruktive lidelser, slik som pylorusstenose.

Emselex bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles for trangvinkelglaukom (se pkt. 4.3).

Andre årsaker til økt vannlatingsfrekvens (hjertesvikt eller nyresykdom) bør utredes i forkant av behandling med Emselex. Ved urinveisinfeksjon bør adekvat antibakteriell behandling igangsettes.

Emselex bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for redusert gastrointestinal motilitet, gastroøsofageal refluks og/eller ved samtidig bruk av medisiner (som perorale bisfosfonater) som kan forårsake eller forverre øsofagitt.

Sikkerhet og effekt er ikke kjent hos pasienter med en nevrogen årsak til overaktivitet i detrusor.

Forsiktighet bør utvises når antimuskariner legemidler forskrives til pasienter med allerede eksisterende hjertesykdommer.

Som for andre antimuskariner legemidler bør pasientene få beskjed om å seponere Emselex og oppsøke lege umiddelbart dersom de opplever ødem i tunge eller laryngofarynx eller pustevansker (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på darifenacin

Darifenacin metaboliseres primært via cytokrom P450 enzymene CYP2D6 og CYP3A4. Hemmere av disse enzymene kan derfor øke darifenacin-eksponering.

CYP2D6 hemmere

For pasienter som bruker substanser som er potente CYP2D6 hemmere (f.eks. paroksetin, terbinafin, cimetidin og kinidin) bør den anbefalte startdosen være 7,5 mg daglig. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons forutsatt at dosen er godt tolerert. Samtidig behandling med potente CYP2D6 hemmere fører til økt eksponering (f.eks. 33 % økning når darifenacin 30 mg gis sammen med paroksetin 20 mg).

CYP3A4 hemmere

Darifenacin bør ikke brukes sammen med potente CYP3A4 hemmere (se pkt. 4.3) som proteasehemmere (f.eks. ritonavir), ketokonazol og itrakonazol. Potente hemmere av P-glykoprotein som ciklosporin og verapamil bør også unngås. Samtidig administrering av darifenacin 7,5 mg med den potente CYP3A4 hemmeren ketokonazol 400 mg medfører en 5 ganger økning i AUC ved steady-state for darifenacin. Hos langsomme omsettere (poor metabolisers) økte eksponeringen for darifenacin ca. 10 ganger. På grunn av større bidrag fra CYP3A4 etter administrering av høyere darifenacin doser, forventes det at denne effekten er mer uttalt når ketokonazol kombineres med darifenacin 15 mg.

Den anbefalte startdosen for darifenacin bør være 7,5 mg daglig ved samtidig administrering av moderate CYP3A4 hemmere som erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol og grapefruktjuice. Dosen kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå en forbedret klinisk respons, forutsatt at dosen er godt tolerert. Hos personer som er raske omsettere (extensive metabolisers) var AUC₂₄ og C_{max} 95 % og 128 % høyere ved samtidig inntak av erytromycin (moderat CYP3A4 hemmer) og darifenacin 30 mg én gang daglig, sammenlignet med inntak av darifenacin alene.

Enzymindusere

Substanser som er indukere av CYP3A4 som rifampicin, karbamazepin, barbiturater og Johannesurt (*Hypericum perforatum*), vil sannsynligvis redusere plasmakonsentrasjonene av darifenacin.

Effekter av darifenacin på andre legemidler

CYP2D6 substrat

Darifenacin er en moderat inhibitor av enzymet CYP2D6. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av darifenacin og legemidler som i hovedsak metaboliseres via CYP2D6 og som har et smalt terapeutisk vindu, slik som flekainid, tioridazin, eller trisykliske antidepressiva som imipramin. Effektene av darifenacin på metabolismen av CYP2D6 substrat er hovedsakelig klinisk relevant for CYP2D6 substrat som er individuelt dosetitrert.

CYP3A4 substrat

Behandling med darifenacin medførte en beskjedent økning i eksponeringen av CYP3A4 substratet midazolam. Tilgjengelige data indikerer imidlertid ikke at darifenacin endrer hverken midazolam clearance eller biotilgjengelighet. Det kan derfor konkluderes at administrasjon av darifenacin ikke endrer farmakokinetikken til CYP3A4 substrater in vivo. Interaksjonen med midazolam har ingen klinisk betydning og dosejusteringer for CYP3A4 substrater er derfor ikke nødvendig.

Warfarin

Standard terapeutisk monitorering av protrombintid for warfarin bør opprettholdes. Effekten av warfarin på protrombintid ble ikke endret ved ko-administrering av darifenacin.

Digoksin

Terapeutisk legemiddelmonitorering av digoksin bør utføres ved oppstart og avslutning av darifenacinbehandling samt ved endringer av darifenacindosen. Ko-administrering av 30 mg darifenacin én gang daglig (to ganger mer enn anbefalt daglig dose) og digoksin ved steady state resulterte i en liten økning i digoksineksponering (AUC: 16 % og C_{max}: 20 %). Økningen i

digoksineksponering kan muligens skyldes konkurranse om P-glykoprotein mellom darifenacin og digoksin. Andre transportør-relaterte interaksjoner kan ikke utelukkes.

Antimuskarine midler

Som for alle andre antimuskarine midler kan samtidig bruk av andre legemidler som innehar antimuskarine egenskaper, slik som oksybutynin, tolterodin og flavoksat, resultere i mer uttalte terapeutiske effekter og bivirkninger. Potensering av de antikolinerge effektene av antiparkinsonmidler og trisykliske antidepressiva kan også forekomme dersom antimuskarine midler brukes samtidig med slike legemidler. Det er imidlertid ikke utført interaksjonsstudier med antiparkinsonmidler og trisykliske antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes begrenset mengde data fra bruk av darifenacin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist toksisitet ved fødsel (for detaljer, se pkt. 5.3). Emselex er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Darifenacin utskilles i melk hos rotter. Det er ukjent om darifenacin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Beslutningen om man skal unngå å amme eller avstå fra behandling med Emselex under amming bør baseres på en nytte- og risikovurdering.

Fertilitet

Det foreligger ingen fertilitetsdata for darifenacin hos mennesker. Darifenacin hadde ingen effekt på fertilitet hos han- og hunnrotter, eller på reproduksjonsorganene hos noen av kjønnene hos hverken rotter eller hunder (for detaljer, se pkt. 5.3). Kvinner som potensielt kan bli gravide bør gjøres oppmerksom på mangelen på fertilitetsdata, og Emselex bør bare gis etter vurdering av individuell nytte og risiko.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Som for andre antimuskarine midler kan Emselex forårsake svimmelhet, tåkesyn, søvnløshet og søvnighet. Pasienter som opplever slike bivirkninger bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. For Emselex er disse bivirkningene rapportert som mindre vanlige.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I samsvar med den farmakologiske profilen var de mest vanlig rapporterte bivirkninger munntørrehet (20,2 % og 35 % ved doser på henholdsvis 7,5 mg og 15 mg, 18,7 % etter fleksibel dosetitrering og 8 % - 9 % for placebo) og konstipasjon (14,8 % og 21 % ved doser på henholdsvis 7,5 mg og 15 mg, 20,9 % etter fleksibel dosetitrering og 5,4 % - 7,9 % for placebo). Antikolinerge effekter er generelt doseavhengige.

Det var likevel få pasienter som avbrøt behandlingen som følge av disse bivirkningene (munntørrehet: 0 % - 0,9 % og konstipasjon: 0,6 % - 2,2 % for darifenacin, avhengig av dosen; og 0 % og 0,3 % for placebo, for henholdsvis munntørrehet og konstipasjon).

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger med Emselex 7,5 mg og 15 mg depottabletter

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	Urinveisinfeksjon
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Insomnia, unormal tankevirksomhet
Ikke kjent	Forvirringstilstand*
Ikke kjent	Nedstemthet/humørforandringer*
Ikke kjent	Hallusinasjoner*
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine
Mindre vanlige	Svimmelhet, smaksforstyrrelser, somnolens
Øyesykdommer	
Vanlige	Tørre øyne
Mindre vanlige	Synsforstyrrelser inkludert sløret syn
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Tørrehet i nesen
Mindre vanlige	Dyspné, hoste, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Forstoppelse, munntørrehet
Vanlige	Abdominalmerter, kvalme, dyspepsia
Mindre vanlige	Flatulens, diaré, sår i munnen
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Utslett, tørr hud, pruritus, svetting
Ikke kjent	Generaliserte overfølsomhetsreaksjoner, inkludert angioødem*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelspasmer*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Urinretensjon, urinveisforstyrrelser, blæresmerte
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens, vaginitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Perifert ødem, asteni, ansiktsødem, ødem
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige	Skade

*observert i forbindelse med bruk etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tabellen over viser bivirkninger rapportert i pivotale kliniske forsøk med doser på 7,5 mg and 15 mg av Emselex. De fleste bivirkningene var av mild eller moderat intensitet og førte ikke til seponering hos majoriteten av pasientene.

Behandling med Emselex kan muligens maskere symptomer assosiert med galleblæresykdom. Det var imidlertid ingen sammenheng mellom forekomst av galleveisrelaterte bivirkninger og økende alder hos pasientene som ble behandlet med darifenacin.

Bivirkningsinsidensen ved doser på 7,5 mg og 15 mg Emselex avtok i løpet av behandlingsperioden på opptil 6 måneder. En lignende trend sees også mht. antall seponeringer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Emselex har i kliniske studier vært gitt i doser på opp til 75 mg (fem ganger maksimal terapeutisk dose). De vanligste bivirkningene som ble observert var munntørrehet, konstipasjon, hodepine, dyspepsi og tørrehet i nesen. Overdose med darifenacin kan imidlertid potensielt medføre alvorlige antikolinerge effekter og bør behandles deretter. Behandling bør rettes mot å reversere de antikolinerge symptomene under nøye medisinsk overvåkning. Bruk av midler som fysostigmin kan bidra til å reversere slike symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler ved hyppig vannlating og inkontinens, ATC-kode: G04BD10

Virkningsmekanisme

Darifenacin er en selektiv muskarin M3 reseptor antagonist (M3 SRA) *in vitro*. M3 reseptoren er den viktigste subtypen som kontrollerer muskelkontraksjon i urinblæren. Det er ikke kjent om denne selektiviteten for M3 reseptoren vil være et klinisk fortrinn ved behandling av symptomer for overaktiv blære.

Klinisk effekt og sikkerhet

Cystometriske studier utført med darifenacin hos pasienter med ufrivillige blærekontraksjoner viste økt blærekapasitet, økt volumterskel for ustabile kontraksjoner og redusert frekvens av ustabile detrusor-kontraksjoner etter darifenacinbehandling.

Behandling med Emselex ved doser på 7,5 mg og 15 mg daglig har blitt undersøkt i fire dobbeltblinde, fase III, randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos mannlige og kvinnelige pasienter med symptomer på overaktiv blære. En samlet analyse fra tre av studiene hvor behandling med både Emselex 7,5 mg og 15 mg ble gitt, viste en statistisk signifikant større forbedring av det primære endepunktet, reduksjon i antall inkontinensepisoder, sammenlignet med placebo. Resultatene er presentert i Tabell 2.

Tabell 2: Samlet analyse fra tre fase III studier hvor faste doser av Emselex 7,5 mg og 15 mg ble gitt

Dose	N	Inkontinensepisoder per uke				95 % KI	P verdi ²
		Baseline (median)	Uke 12 (median)	Forandring fra baseline (median)	Forskjell fra placebo ¹ (median)		
Emselex 7,5 mg én gang daglig	335	16,0	4,9	-8,8 (-68 %)	-2,0	(-3,6 -0,7)	0,004
Placebo	271	16,6	7,9	-7,0 (-54 %)	--	--	--
Emselex 15 mg én gang daglig	330	16,9	4,1	-10,6 (-77 %)	-3,2	(-4,5 -2,0)	<0,001
Placebo	384	16,6	6,4	-7,5 (-58 %)	--	--	--

¹ Hodges Lehmann estimat: median forskjell fra placebo i endring fra baseline

² Stratifisert Wilcoxon test for forskjell fra placebo.

Emselex doser på 7,5 mg og 15 mg reduserte signifikant alvorlighetsgrad og antall urgencyepisoder samt antall miksjoner. Gjennomsnittlig urinvolym økte signifikant fra baseline.

Emselex 7,5 mg og 15 mg ble assosiert med statistisk signifikant forbedringer av noen livskvalitetsaspekter, målt ved Kings Health Questionnaire, sammenlignet med placebo. Disse inkluderer inkontinensstilstandens innvirkning, rollebegrensninger, sosiale begrensninger og alvorlighetsgraden av disse parametrene.

Prosentvis median reduksjon av antall inkontinensepisoder per uke i forhold til baseline var lik for menn og kvinner ved darifenacindoser på både 7,5 mg og 15 mg. De observerte forskjellene fra placebo, målt ved prosentvis og absolutt reduksjon av inkontinensepisoder, var mindre hos menn enn hos kvinner.

Effekten av behandling med darifenacin 15 mg og 75 mg på QT/QTc intervallet ble undersøkt i en studie med 179 friske voksne (44 % menn; 56 % kvinner) i alderen 18 til 65 år i 6 dager (til steady state). Terapeutisk dose og dose over anbefalt nivå av darifenacin medførte ingen økning i forlengelse av QT/QTc intervallet fra baseline sammenlignet med placebo ved maksimal darifenacineksponering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darifenacin metaboliseres via CYP3A4 og CYP2D6. På grunn av genetiske forskjeller vil ca. 7 % av den kaukasiske befolkning mangle CYP2D6 enzymet, og disse personene blir omtalt som langsomme omsettere (poor metabolisers). Noen få prosent av befolkningen har økt enzymnivå av CYP2D6; ultraske omsettere (ultrafast metabolisers). Informasjonen nedenfor gjelder personer som har normal CYP2D6 aktivitet; raske omsettere (extensive metabolisers), hvis ikke annet er nevnt.

Absorpsjon

På grunn av omfattende første-passasje metabolisme har darifenacin en biotilgjengelighet på ca. 15 % og 19 % etter daglige doser på henholdsvis 7,5 mg og 15 mg ved steady state. Maksimalt plasmanivå oppnås ca. 7 timer etter administrering av depottablettene og steady-state plasmanivåer oppnås den sjette administrasjonsdagen. Peak-to-trough fluktuasjoner for darifenacinkonsentrasjoner ved steady state er små (PTF: 0,87 ved 7,5 mg og 0,76 ved 15 mg), dermed opprettholdes terapeutiske plasmanivåer over doseringsintervallet. Mat hadde ingen effekt på darifenacins farmakokinetikk ved gjentatt dosering av depottabletter.

Distribusjon

Darifenacin er en lipofil base og er 98 % bundet til plasmaproteiner (primært til alfa-1-syre-glykoprotein). Distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) er estimert til 163 liter.

Biotransformasjon

Darifenacin metaboliseres i stor grad i lever etter oral administrasjon.

Darifenacin gjennomgår en betydelig metabolisme via cytokrom CYP3A4 og CYP2D6 i leveren og via CYP3A4 i tarmveggen. De tre viktigste metabolske rutene er som følger:
monohydroksylering i dihydrobenzofuranringen;
ringåpning av dihydrobenzofuran og
N-dealkylering av pyrrolidin-nitrogen.

De initiale produktene fra hydroksylerings- og N-dealkyleringsveiene er viktige sirkulerende metabolitter, men ingen av dem bidrar signifikant til darifenacins totale kliniske effekt.

Farmakokinetikken til darifenacin ved steady state er doseavhengig på grunn av metning av CYP2D6 enzymene.

Dobling av darifenacindosen fra 7,5 mg til 15 mg resulterte i en 150 % økning i eksponering ved steady-state. Denne doseavhengigheten skyldes sannsynligvis metning av CYP2D6-katalysert metabolisme, trolig kombinert med en viss metning av CYP3A4-mediert metabolisme i tarmveggen.

Eliminasjon

Etter administrering av en oral dose ^{14}C -darifenacinløsning til friske frivillige ble ca. 60 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 40 % i feces. Kun en liten prosentandel av den utskilte dosen var uforandret darifenacin (3 %). Estimert darifenacin clearance er 40 liter/time.

Eliminasjonshalveringstiden for darifenacin er ca. 13-19 timer etter kronisk bruk.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasientdata indikerte at darifenacineksponeringen var 23 % lavere hos menn enn hos kvinner (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasientdata indikerte en trend der clearance minket med alderen (19 % per tiår basert på en fase III populasjonsfarmakokinetisk analyse hos pasienter i alderen 60–89 år), se pkt. 4.2.

Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken til darifenacin er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter.

CYP2D6 langsomme omsettere

Metabolismen av darifenacin hos CYP2D6 langsomme omsettere er i hovedsak mediert av CYP3A4. I en farmakokinetisk studie var steady-state eksponeringen hos langsomme omsettere 164 % og 99 % høyere ved behandling med henholdsvis 7,5 mg og 15 mg én gang daglig. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av fase III data indikerte imidlertid at gjennomsnittlig steady-state eksponering er 66 % høyere hos langsomme omsettere enn hos raske omsettere. Det var betydelig overlapping mellom grad av eksponering sett i disse to populasjonene (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

En liten studie (n=24) hos personer med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 10 ml/min og 136 ml/min) som ble gitt darifenacin 15 mg én gang daglig til steady state viste ingen sammenheng mellom nyrefunksjon og darifenacin clearance (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Darifenacin farmakokinetikk ble undersøkt hos personer med mild (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon som ble gitt 15 mg darifenacin én gang daglig til steady state. Mildt nedsatt leverfunksjon hadde ingen effekt på darifenacins farmakokinetikk. Proteinbinding av darifenacin ble imidlertid påvirket ved moderat nedsatt leverfunksjon. Ubundet darifenacineksponering ble estimert til å være 4,7 ganger høyere hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon enn hos personer med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker, basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Det var ingen effekt på fertiliteten hos han- og hunnrotter behandlet med orale doser opp til 50 mg/kg/dag (78 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved maksimal anbefalt dose til mennesker [MRHD]). Det var ingen effekt på reproduksjonsorganene hos noen av kjønnene hos hunder behandlet i 1 år med orale doser opp til 6 mg/kg/dag (82 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD). Darifenacin var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved doser opp til henholdsvis 50 og 30 mg/kg/dag. Ved doser på 50 mg/kg/dag hos rotter (59 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD) ble det sett en forsinket forbeining av sakral og kaudal vertebra. Ved doser på 30 mg/kg/dag hos kaniner (28 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD) ble det sett maternal toksisitet og fostertoksitet (økt post implantasjonstap og redusert antall levedyktige foster per kull). I peri- og postnatale studier hos rotter ble det observert dystokier, økt føtal død i uterus og toksisitet i postnatal utvikling (kroppsvekt hos avkommet og viktige utviklingstrinn) ved systemisk eksponering ved nivå opp til 11 ganger $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ av fri plasmakonsentrasjon ved MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri

Hypromellose

Magnesiumstearat

Drasjering

Polyetylenglykol

Hypromellose

Talkum

Titaniumdioksid (E171)

Gul jernoksid (E172)

Rød jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar PVC/CTFE/aluminium eller PVC/PVDC/aluminium blisterpakning i kartonger inneholdende 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter som enhetspakninger eller i multipakninger inneholdende 140 (10x14) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/294/007-012

EU/1/04/294/014

EU/1/04/294/021-026

EU/1/04/294/028

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22 Oktober 2004

Dato for siste fornyelse: 24 september 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**EMBALLASJE TIL ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDELR ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Emselex 7,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
EMBALLASJE TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

140 tabletter
Multipakning bestående av 10 pakninger som hver inneholder 14 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDELR ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Emselex 7,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL TIL DELPAKNING (UTEN "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
Del av en multipakning, skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1
1020 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Emselex 7,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emselex 7,5 mg depottabletter
darifenacin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharma& [logo]

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**EMBALLASJE TIL ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDELR ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Emselex 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

EMBALLASJE TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

140 tabletter
Multipakning bestående av 10 pakninger som hver inneholder 14 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDELR ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Emselex 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL TIL DELPAKNING (UTEN "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter
Del av en multipakning, skal ikke selges enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Emselex 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emselex 15 mg depottabletter
darifenacin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

pharma& [logo]

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Emselex 7,5 mg depottabletter darifenacin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Emselex er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Emselex
3. Hvordan du bruker Emselex
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Emselex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Emselex er, og hva det brukes mot

Hvordan Emselex virker

Emselex reduserer aktiviteten til en overaktiv blære. Dette gjør det mulig for deg å vente lenger før du går på toalettet, og det øker urinmengden blæren din kan holde på.

Hva Emselex kan brukes til

Emselex tilhører en klasse legemidler som virker avslappende på musklene i blæren. Disse brukes hos voksne til å behandle symptomer på overaktiv blære – slik som en plutselig trang til å løpe på toalettet, behov for hyppige toalettbesøk og/eller ikke nå frem til toalettet i tide og væte seg ut (urge inkontinens).

2. Hva du må vite før du bruker Emselex

Bruk ikke Emselex:

- dersom du er allergisk overfor darifenacin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du lider av urinretensjon (manglende evne til å tømme blæren).
- dersom du har ventrikkelretensjon (problemer med tømming av mageinnholdet).
- dersom du lider av ukontrollert trangvinkel glaukom (høyt trykk i øynene med tap av syn dersom det ikke behandles tilstrekkelig).
- dersom du har myastenia gravis (en sykdom kjennetegnet ved uvanlig tretthet og svakhet i enkelte muskler).
- dersom du har alvorlig ulcerøs kolitt eller toksisk megacolon (akutt utvidelse av tykktarmen som følge av komplikasjoner ved en infeksjon eller inflammasjon).
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du tar legemidler som gir en sterk reduksjon i aktiviteten til noen leverenzymmer slik som ciklosporin (et legemiddel brukt ved transplantasjon for å hindre organavstøting eller andre tilstander, f. eks. leddgikt (reumatoid artritt) eller atopisk eksem (atopisk dermatitt)), verapamil (et legemiddel brukt for å senke blodtrykket, korrigere hjerterytmen eller behandle angina pectoris), soppmidler (f.eks. ketokonazol og itraconazol) og noen antivirale legemidler (f.eks. ritonavir) – se avsnitt “Andre legemidler og Emselex”.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Emselex

- dersom du har autonom nevropati (skade på nervene som kommuniserer mellom hjernen og de indre organene, muskler, hud og blodårer for å regulere vitale funksjoner, inkludert hjerterytme, blodtrykk og tarmfunksjoner) – legen din vil ha fortalt deg hvis du har dette.
- dersom du har en tilstand som kalles mellomgulvsbrokk, der en del av magesekken glir gjennom en åpning i mellomgulvet og opp i brysthulen. Dette forårsaker at du ofte får halsbrann, sure oppstøt og raping.
- dersom du har vansker med å skille ut urin og svak urinstrøm.
- dersom du har alvorlig forstoppelse (2 eller færre avføringer per uke).
- dersom du har motilitetsproblemer i fordøyelsessystemet.
- dersom du har en obstruktiv gastrointestinal lidelse (enhver obstruksjon i passasjen av mage- eller tarminnhold, som innsnevring i nedre del av magen (pylorus)) – legen din vil ha fortalt deg hvis du har dette.
- dersom du bruker andre legemidler som kan forårsake eller forverre inflammasjon i spiserøret som orale bisfosfonater (en gruppe legemidler som hindrer bentap og brukes til behandling av osteoporose).
- dersom du mottar behandling for trangvinkel glaukom.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har en urinveisinfeksjon eller andre nyreproblemer.
- dersom du har en overaktiv muskel som kontrollerer tømning av blæren. Dette kan forårsake utilsiktet urinering (en tilstand som kalles detrusor overaktivitet). Legen din vil fortelle deg hvis du har dette.
- dersom du har hjertesykdommer.

Dersom noe av dette gjelder deg, informer legen din før du tar Emselex.

Hvis du opplever hevelser i ansiktet, lepper eller tungen og/eller halsen (tegn på angioødem) i løpet av behandlingen med Emselex skal du informere legen din umiddelbart og slutte å bruke Emselex.

Barn og ungdom

Emselex er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom (<18 år).

Andre legemidler og Emselex

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er spesielt viktig dersom du bruker noen av følgende legemidler fordi legen din da muligens må justere dosen med Emselex og/eller det andre legemidlet:

- visse antibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, telitromycin og rifampicin),
- soppmidler (f.eks. ketokonazol og itrakonazol – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”, flukonazol, terbinafin),
- legemidler som brukes for å undertrykke immunforsvaret, for eksempel etter organtransplantasjon (f.eks. ciklosporin – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”),
- antivirale midler (f.eks. ritonavir – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”),
- antipsykotiske midler (f.eks. thioridazin),
- visse antidepressiva (f.eks. imipramin og paroxetin),
- visse legemidler som motvirker kramper (karbamazepin, barbiturater),
- visse legemidler brukt ved behandling av hjerteproblemer (f.eks. verapamil – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”, flekainid, digoksin og kinidin),
- visse legemidler brukt ved behandling av mageproblemer (f.eks. cimetidin),
- andre antimuskarine legemidler (f.eks. tolterodin, oxybutynin og flavoksat).

Si også ifra til legen din dersom du bruker produkter som inneholder Johannesurt.

Inntak av Emselex sammen med mat og drikke

Inntak av mat har ingen effekt på Emselex. Grapefruktjuice kan påvirke effekten av Emselex. Snakk med lege hvis du drikke grapefruktjuice regelmessig.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Emselex anbefales ikke brukt under graviditet.

Inntak av Emselex bør skje med forsiktighet under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Emselex kan forårsake svimmelhet, tåkesyn, søvnvansker eller døsighet. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene mens du bruker Emselex bør du undersøke med legen din om dosen bør endres eller om alternativ behandling bør vurderes. Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du opplever noen av disse symptomene. For Emselex er disse bivirkningene rapportert som mindre vanlige (se pkt. 4).

3. Hvordan du bruker Emselex

Bruk alltid Emselex nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Hvis du mener at virkningen av Emselex er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Hvor mye Emselex som skal tas

Den anbefalte startdosen er 7,5 mg daglig, også for pasienter over 65 år. Legen kan øke dosen din opptil 15 mg daglig, to uker etter behandlingsstart, avhengig av din respons på Emselex.

Disse dosene er egnet for personer med milde leverproblemer eller personer med nyreproblemer.

Ta Emselex tablett én gang daglig med væske, på omtrent samme tid hver dag.

Tabletten kan inntas med eller uten mat. Tabletten svelges hel. Den skal ikke tygges, deles eller knuses.

Dersom du tar for mye av Emselex

Dersom du har tatt flere tabletter enn du ble fortalt, eller dersom andre ved et uhell har tatt dine tabletter, oppsøk umiddelbart lege eller sykehus for råd. Når du oppsøker medisinsk hjelp, ta med deg dette pakningsvedlegget og resten av tablettene dine og vis det til legen din. Personer som har tatt en overdose kan ha munntørrehet, forstoppelse, hodepine, fordøyelsesvansker og tørrehet i nesen. Overdose med Emselex kan gi alvorlige symptomer som krever akutt behandling på sykehuset.

Dersom du har glemt å ta Emselex

Dersom du glemmer å ta Emselex til den vanlige tiden skal du ta den så snart du husker det, unntatt hvis det er tid for din neste dose. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med Emselex

Legen din vil fortelle deg hvor lenge behandlingen med Emselex vil vare. Behandlingen må ikke avbrytes tidligere fordi du ikke ser en umiddelbar effekt. Blæren din vil trenge en viss tid til å tilpasses. Fullfør behandlingsforløpet legen har foreskrevet til deg. Dersom du da ikke har merket noen effekt, diskuter dette med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene forårsaket av Emselex er vanligvis milde og forbigående.

Noen bivirkninger kan være alvorlige**Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert opphovning, hovedsakelig av ansikt og hals (angioødem).

Andre bivirkninger**Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)**

Munntørhet, forstoppelse.

Vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 personer)

Hodepine, magesmerte, fordøyelsesvansker, sykdomsfølelse, tørre øyne, tørrhet i nesen.

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

Tretthet, påført skade, opphovning i ansiktet, høyt blodtrykk, diaré, flatulens, sårdannelse i munnens slimhinner, forhøyede leverenzymverdier (dette vises ved unormal leverfunksjon), hevelse inkludert hevelse i hender, ankler eller føtter, svimmelhet, søvnløshet, søvnighet, unormal tankevirksomhet, rennende nese (rhinitt), hoste, kortpustethet, tørr hud, kløe, utslett, svetting, synsforstyrrelser inkl. sløret syn, smaksforstyrrelser, urinveisforstyrrelser eller infeksjon, impotens, utflod og kløe i vagina, blæresmerter, manglende evne til å tømme blæren.

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Forvirring, tristhet/humørforandringer, hallusinasjoner, muskelpasmer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Emselex

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke Emselex hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser synlige tegn på forringelse.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Emselex**

- Virkestoff er darifenacin. Hver tablett inneholder 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).
- Andre innholdsstoffer er kalsiumhydrogenfosfat (vannfri), hypromellose, magnesiumstearat, polyetylenglykol, titandioksid (E171) og talkum.

Hvordan Emselex ser ut og innholdet i pakningen

Emselex 7,5 mg depottabletter er runde, konvekse, hvite tabletter og er preget med "DF" på den ene siden og "7.5" på den andre.

Tablettene leveres i blisterpakninger som inneholder 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter eller multipakninger bestående av 140 (10x14) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser behøver å være tilgjengelig i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Emselex 15 mg depottabletter darifenacin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Emselex er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Emselex
3. Hvordan du bruker Emselex
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Emselex
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Emselex er, og hva det brukes mot

Hvordan Emselex virker

Emselex reduserer aktiviteten til en overaktiv blære. Dette gjør det mulig for deg å vente lenger før du går på toalettet, og det øker urinmengden blæren din kan holde på.

Hva Emselex kan brukes til

Emselex tilhører en klasse legemidler som virker avslappende på musklene i blæren. Disse brukes hos voksne til å behandle symptomer på overaktiv blære – slik som en plutselig trang til å løpe på toalettet, behov for hyppige toalettbesøk og/eller ikke nå frem til toalettet i tide og væte seg ut (urge inkontinens).

2. Hva du må vite før du bruker Emselex

Bruk ikke Emselex:

- dersom du er allergisk overfor darifenacin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du lider av urinretensjon (manglende evne til å tømme blæren).
- dersom du har ventrikkelretensjon (problemer med tømming av mageinnholdet).
- dersom du lider av ukontrollert trangvinkel glaukom (høyt trykk i øynene med tap av syn dersom det ikke behandles tilstrekkelig).
- dersom du har myastenia gravis (en sykdom kjennetegnet ved uvanlig tretthet og svakhet i enkelte muskler).
- dersom du har alvorlig ulcerøs kolitt eller toksisk megacolon (akutt utvidelse av tykktarmen som følge av komplikasjoner ved en infeksjon eller inflammasjon).
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du tar legemidler som gir en sterk reduksjon i aktiviteten til noen leverenzymmer slik som ciklosporin (et legemiddel brukt ved transplantasjon for å hindre organavstøting eller andre tilstander, f. eks. leddgikt (reumatoid artritt) eller atopisk eksem (atopisk dermatitt)), verapamil (et legemiddel brukt for å senke blodtrykket, korrigere hjerterytmen eller behandle angina pectoris), soppmidler (f.eks. ketokonazol og itraconazol) og noen antivirale legemidler (f.eks. ritonavir) – se avsnitt “Andre legemidler og Emselex”.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Emselex

- dersom du har autonom nevropati (skade på nervene som kommuniserer mellom hjernen og de indre organene, muskler, hud og blodårer for å regulere vitale funksjoner, inkludert hjerterytme, blodtrykk og tarmfunksjoner) – legen din vil ha fortalt deg hvis du har dette.
- dersom du har en tilstand som kalles mellomgulvsbrokk, der en del av magesekken glir gjennom en åpning i mellomgulvet og opp i brysthulen. Dette forårsaker at du ofte får halsbrann, sure oppstøt og raping.
- dersom du har vansker med å skille ut urin og svak urinstrøm.
- dersom du har alvorlig forstoppelse (2 eller færre avføringer per uke).
- dersom du har motilitetsproblemer i fordøyelsessystemet.
- dersom du har en obstruktiv gastrointestinal lidelse (enhver obstruksjon i passasjen av mage- eller tarminnhold, som innsnevring i nedre del av magen (pylorus)) – legen din vil ha fortalt deg hvis du har dette.
- dersom du bruker andre legemidler som kan forårsake eller forverre inflammasjon i spiserøret som orale bisfosfonater (en gruppe legemidler som hindrer bentap og brukes til behandling av osteoporose).
- dersom du mottar behandling for trangvinkel glaukom.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har en urinveisinfeksjon eller andre nyreproblemer.
- dersom du har en overaktiv muskel som kontrollerer tømning av blæren. Dette kan forårsake utilsiktet urinering (en tilstand som kalles detrusor overaktivitet). Legen din vil fortelle deg hvis du har dette.
- dersom du har hjertesykdommer.

Dersom noe av dette gjelder deg, informer legen din før du tar Emselex.

Hvis du opplever hevelser i ansiktet, lepper eller tungen og/eller halsen (tegn på angioødem) i løpet av behandlingen med Emselex skal du informere legen din umiddelbart og slutte å bruke Emselex.

Barn og ungdom

Emselex er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom (<18 år).

Andre legemidler og Emselex

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er spesielt viktig dersom du bruker noen av følgende legemidler fordi legen din da muligens må justere dosen med Emselex og/eller det andre legemidlet:

- visse antibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, telitromycin og rifampicin),
- soppmidler (f.eks. ketokonazol og itrakonazol – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”, flukonazol, terbinafin),
- legemidler som brukes for å undertrykke immunforsvaret, for eksempel etter organtransplantasjon (f.eks. ciklosporin – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”),
- antivirale midler (f.eks. ritonavir – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”),
- antipsykotiske midler (f.eks. thioridazin),
- visse antidepressiva (f.eks. imipramin og paroxetin),
- visse legemidler som motvirker kramper (karbamazepin, barbiturater),
- visse legemidler brukt ved behandling av hjerteproblemer (f.eks. verapamil – se avsnitt “Bruk ikke Emselex”, flekainid, digoksin og kinidin),
- visse legemidler brukt ved behandling av mageproblemer (f.eks. cimetidin),
- andre antimuskarine legemidler (f.eks. tolterodin, oxybutynin og flavoksat).

Si også ifra til legen din dersom du bruker produkter som inneholder Johannesurt.

Inntak av Emselex sammen med mat og drikke

Inntak av mat har ingen effekt på Emselex. Grapefruktjuice kan påvirke effekten av Emselex. Snakk med lege hvis du drikke grapefruktjuice regelmessig.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Emselex anbefales ikke brukt under graviditet.

Inntak av Emselex bør skje med forsiktighet under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Emselex kan forårsake svimmelhet, tåkesyn, søvnvansker eller døsighet. Dersom du opplever noen av disse bivirkningene mens du bruker Emselex bør du undersøke med legen din om dosen bør endres eller om alternativ behandling bør vurderes. Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du opplever noen av disse symptomene. For Emselex er disse bivirkningene rapportert som mindre vanlige (se pkt. 4).

3. Hvordan du bruker Emselex

Bruk alltid Emselex nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Hvis du mener at virkningen av Emselex er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Hvor mye Emselex som skal tas

Den anbefalte startdosen er 7,5 mg daglig, også for pasienter over 65 år. Legen kan øke dosen din opptil 15 mg daglig, to uker etter behandlingsstart, avhengig av din respons på Emselex.

Disse dosene er egnet for personer med milde leverproblemer eller personer med nyreproblemer.

Ta Emselex tablett én gang daglig med væske, på omtrent samme tid hver dag.

Tabletten kan inntas med eller uten mat. Tabletten svelges hel. Den skal ikke tygges, deles eller knuses.

Dersom du tar for mye av Emselex

Dersom du har tatt flere tabletter enn du ble fortalt, eller dersom andre ved et uhell har tatt dine tabletter, oppsøk umiddelbart lege eller sykehus for råd. Når du oppsøker medisinsk hjelp, ta med deg dette pakningsvedlegget og resten av tablettene dine og vis det til legen din. Personer som har tatt en overdose kan ha munntørrehet, forstoppelse, hodepine, fordøyelsesvansker og tørrhet i nesen. Overdose med Emselex kan gi alvorlige symptomer som krever akutt behandling på sykehuset.

Dersom du har glemt å ta Emselex

Dersom du glemmer å ta Emselex til den vanlige tiden skal du ta den så snart du husker det, unntatt hvis det er tid for din neste dose. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med Emselex

Legen din vil fortelle deg hvor lenge behandlingen med Emselex vil vare. Behandlingen må ikke avbrytes tidligere fordi du ikke ser en umiddelbar effekt. Blæren din vil trenge en viss tid til å tilpasses. Fullfør behandlingsforløpet legen har foreskrevet til deg. Dersom du da ikke har merket noen effekt, diskuter dette med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene forårsaket av Emselex er vanligvis milde og forbigående.

Noen bivirkninger kan være alvorlige**Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert opphovning, hovedsakelig av ansikt og hals (angioødem).

Andre bivirkninger**Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)**

Munntørhet, forstoppelse.

Vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 personer)

Hodepine, magesmerte, fordøyelsesvansker, sykdomsfølelse, tørre øyne, tørrhet i nesen.

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

Tretthet, påført skade, opphovning i ansiktet, høyt blodtrykk, diaré, flatulens, sårdannelse i munnens slimhinner, forhøyede leverenzymverdier (dette vises ved unormal leverfunksjon), hevelse inkludert hevelse i hender, ankler eller føtter, svimmelhet, søvnløshet, søvnighet, unormal tankevirksomhet, rennende nese (rhinitt), hoste, kortpustethet, tørr hud, kløe, utslett, svetting, synsforstyrrelser inkl. sløret syn, smaksforstyrrelser, urinveisforstyrrelser eller infeksjon, impotens, utflod og kløe i vagina, blæresmerter, manglende evne til å tømme blæren.

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Forvirring, tristhet/humørforandringer, hallusinasjoner, muskelspasmer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Emselex

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke Emselex hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser synlige tegn på forringelse.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Emselex**

- Virkestoff er darifenacin. Hver tablett inneholder 15 mg darifenacin (som hydrobromid).
- Andre innholdsstoffer er kalsiumhydrogenfosfat (vannfri), hypromellose, magnesiumstearat, polyetylglykol, talkum, titandioksid (E171), rød jernoksid (E172) og gul jernoksid (E172).

Hvordan Emselex ser ut og innholdet i pakningen

Emselex 15 mg depottabletter er runde, konvekse, lys oransje tabletter og er preget med "DF" på den ene siden og "15" på den andre.

Tablettene leveres i blisterpakninger som inneholder 7, 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter eller multipakninger bestående av 140 (10x14) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser behøver å være tilgjengelig i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østerrike

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for darifenacin har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data om risiko(er) fra litteraturen, spontane rapporter, inkludert 8 tilfeller av en nær tidsmessig sammenheng, en positiv de-challenge og/eller re-challenge, samt en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at det foreligger i det minste en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom darifenacin og forvirringstilstand.

Basert på tilgjengelige data om risiko(er) fra litteraturen, spontane rapporter, inkludert 2 tilfeller av positiv de-challenge, positiv re-challenge og som er forenelig med tid til debut, 5 tilfeller som er forenelig med tid til debut og positiv de-challenge og 13 andre tilfeller med nær tidsmessig sammenheng, anser PRAC at det foreligger i det minste en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom darifenacin og muskelspasmer.

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder darifenacin, bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for darifenacin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder darifenacin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).