

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emselex 7,5 mg comprimidos de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 7,5 mg de darifenacina (na forma de bromidrato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberação prolongada

Comprimido branco, redondo e convexo, com “DF” gravado num dos lados e “7.5” no lado oposto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da incontinência urinária de urgência e/ou aumento da frequência e urgência das micções que podem ocorrer em doentes adultos com síndroma de bexiga hiperativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose inicial recomendada é de 7,5 mg por dia. Os doentes deverão ser reavaliados duas semanas após início do tratamento. Para os doentes que requerem maior alívio dos sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg por dia, com base na resposta individual.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

A dose recomendada para início do tratamento em doentes idosos é de 7,5 mg por dia. Os doentes deverão ser reavaliados duas semanas após início do tratamento quanto à eficácia e segurança. Nos doentes que tenham um perfil de tolerabilidade aceitável mas que necessitem maior alívio dos sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg por dia, com base na resposta individual (ver secção 5.2).

População pediátrica

Emselex não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com compromisso renal. No entanto, recomenda-se precaução ao tratar esta população de doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). No entanto, existe um risco de exposição aumentada nesta população (ver secção 5.2).

Os doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) apenas devem ser tratados se o benefício compensar o risco, e a dose deve ser restringida a 7,5 mg por dia (ver secção 5.2). Emselex é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

Doentes a receber tratamento concomitante com substâncias que sejam inibidores potentes da CYP2D6 ou inibidores moderados da CYP3A4

Em doentes a receber substâncias que sejam inibidores potentes da CYP2D6 tais como paroxetina, terbinafina, quinidina e cimetidina, o tratamento deve ser iniciado com a dose de 7,5 mg. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. No entanto, devem ser tomadas precauções.

Em doentes a receber substâncias que sejam inibidores moderados da CYP3A4 tais como fluconazol, sumo de toranja e eritromicina, a dose inicial recomendada é de 7,5 mg por dia. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. No entanto, devem ser tomadas precauções.

Modo de administração

Emselex é utilizado por via oral. Os comprimidos devem ser tomados uma vez por dia com líquidos. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos, e devem ser engolidos inteiros, sem serem mastigados, divididos ou esmagados.

4.3 Contraindicações

Emselex está contraindicado em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Retenção urinária.
- Retenção gástrica.
- Glaucoma de ângulo fechado, não controlado.
- Miastenia gravis.
- Compromisso hepático grave (Child Pugh C).
- Colite ulcerosa grave.
- Megacôlon tóxico.
- Tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Emselex deve ser administrado com precaução em doentes com neuropatia autónoma, hérnia do hiato, obstrução do fluxo da bexiga clinicamente significativo, risco de retenção urinária, obstipação grave ou distúrbios gastrointestinais obstrutivos, tais como estenose pilórica.

Emselex deve ser utilizado com precaução em doentes em tratamento para o glaucoma de ângulo fechado (ver secção 4.3).

Devem ser avaliadas outras causas de micção frequentes (insuficiência cardíaca ou doença renal) antes do tratamento com Emselex. Se estiver presente infecção do trato urinário, deve ser iniciada a terapêutica antibacteriana apropriada.

Emselex deve ser usado com precaução em doentes com risco de motilidade gastrointestinal reduzida, refluxo gastroesofágico e/ou que estejam a tomar concomitantemente medicamentos (tais como bifosfonatos orais) que causem ou exacerbam esofagite.

A segurança e eficácia não foram ainda estabelecidas em doentes com causa neurogénica para a hiperatividade do detrusor.

A prescrição de antimuscarínicos a doentes com doenças cardíacas prévias deve ser feita com precaução.

Tal como com outros antimuscarínicos, os doentes deverão ser instruídos a descontinuar Emselex e procurar atendimento médico imediato se surgir edema da língua ou laringofaringe ou dificuldade em respirar (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a darifenacina

O metabolismo da darifenacina é primariamente mediado pelas enzimas CYP2D6 e CYP3A4 do citocromo P450. Assim, os inibidores destas enzimas podem aumentar a exposição à darifenacina.

Inibidores da CYP2D6

Em doentes a receber substâncias que sejam inibidores potentes da CYP2D6 (ex: paroxetina, terbinafina, cimetidina e quinidina), a dose inicial recomendada é de 7,5 mg por dia. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. O tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP2D6 resulta num aumento da exposição (ex: de 33% com 20 mg de paroxetina para uma dose de 30 mg de darifenacina).

Inibidores da CYP3A4

A darifenacina não deve ser usada concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 (ver secção 4.3) tais como inibidores da protease (ex: ritonavir), cetoconazol e itraconazol. Inibidores potentes da glicoproteína P, tais como ciclosporina e verapamilo devem também ser evitados. A coadministração de 7,5 mg de darifenacina com 400 mg do inibidor potente da CYP3A4 cetoconazol resultou num aumento em 5 vezes da AUC da darifenacina no estado estacionário. Em indivíduos que sejam metabolizadores fracos, a exposição à darifenacina aumentou em aproximadamente 10 vezes. Devido a uma maior contribuição da CYP3A4 após doses elevadas de darifenacina, é expectável que a magnitude do efeito seja ainda mais pronunciada quando se associar cetoconazol com 15 mg de darifenacina.

Quando coadministrada com inibidores moderados da CYP3A4 tais como eritromicina, claritromicina, telitromicina, fluconazol e sumo de toranja, a dose inicial recomendada de darifenacina deve ser de 7,5 mg por dia. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. Os valores de AUC_{24} e C_{max} para doses de 30 mg uma vez por dia de darifenacina oral, em doentes que eram metabolizadores extensivos, foram 95% e 128% superiores quando foi coadministrada eritromicina (inibidor moderado da CYP3A4) com darifenacina do que quando a darifenacina foi administrada isoladamente.

Indutores enzimáticos

É provável que substâncias indutoras da CYP3A4 tais como rifampicina, carbamazepina, barbitúricos e hipericão (*Hypericum perforatum*) diminuam as concentrações plasmáticas de darifenacina.

Efeitos da darifenacina sobre outros medicamentos

Substratos da CYP2D6

A darifenacina é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Devem tomar-se precauções quando a darifenacina é utilizada concomitantemente com medicamentos que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que têm uma janela terapêutica estreita, tais como flecainida, tioridazina, ou antidepressivos tricíclicos como a imipramina. Os efeitos da darifenacina no metabolismo de substratos da CYP2D6 são na sua maioria clinicamente relevantes para os substratos da CYP2D6, cujas doses são ajustadas individualmente.

Substratos da CYP3A4

O tratamento com darifenacina resultou num aumento modesto na exposição ao substrato da CYP3A4, midazolam. No entanto, os dados disponíveis não indicam que a darifenacina altere a depuração ou a biodisponibilidade do midazolam. Por conseguinte pode ser concluído que a administração de darifenacina não altera a farmacocinética dos substratos da CYP3A4 *in vivo*. A interação com o midazolam carece de relevância clínica, pelo que não é necessário ajustamento de dose para os substratos da CYP3A4.

Varfarina

A monitorização terapêutica padrão do tempo de protrombina deve ser continuada. O efeito da varfarina no tempo de protrombina não foi alterado quando administrada concomitantemente com a darifenacina.

Digoxina

A monitorização terapêutica da digoxina deve ser feita quando se inicia ou termina o tratamento com darifenacina, bem como quando se altera a dose de darifenacina. A administração concomitante de 30 mg de darifenacina uma vez por dia (duas vezes a dose diária recomendada) com digoxina no estado estacionário resultou num pequeno aumento na exposição à digoxina (AUC: 16% e C_{max}: 20%). O aumento na exposição à digoxina poderá ser causado pela competição entre a darifenacina e a digoxina para a glicoproteína P. Outras interações relacionadas com os transportadores não podem ser excluídas.

Agentes antimuscarínicos

Tal como para qualquer fármaco antimuscarínico, a utilização concomitante com produtos medicinais possuindo propriedades antimuscarínicas, tais como oxibutinina, tolterodina e flavoxato, pode resultar em efeitos terapêuticos e efeitos secundários mais pronunciados. Pode também ocorrer potenciação dos efeitos anticolinérgicos com os medicamentos antiparkinsónicos e antidepressores tricíclicos, caso os fármacos antimuscarínicos sejam utilizados concomitantemente com estes medicamentos. No entanto, não foram efetuados estudos sobre a interação com medicamentos antiparkinsónicos e antidepressores tricíclicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados da utilização de darifenacina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade no parto (para detalhes, ver secção 5.3). Emselex não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

A darifenacina é excretada no leite materno de ratos. Desconhece-se se a darifenacina é excretada no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança em amamentação. A decisão de evitar a amamentação ou de interromper o tratamento com Emselex durante o aleitamento deve ser baseada na comparação de benefícios e riscos.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana relativos à darifenacina. A darifenacina não teve efeitos na fertilidade em ratos nem qualquer efeito nos órgãos reprodutores de ambos os sexos, em ratos e cães (para detalhes, ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas da falta de dados de fertilidade, e o Emselex só deve ser prescrito após consideração dos riscos e benefícios individuais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como para outros fármacos antimuscarínicos, Emselex poderá causar efeitos indesejáveis, tais como tonturas, visão turva, insónia e sonolência. Os doentes que sofrerem estes efeitos indesejáveis não deverão conduzir nem utilizar máquinas. Com Emselex, estes efeitos indesejáveis foram pouco frequentes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Consistente com o perfil farmacológico, as reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas foram xerostomia (20,2% e 35% para a dose de 7,5 mg e 15 mg, respetivamente, 18,7% após titulação flexível de dose, e 8% - 9% para o placebo) e obstipação (14,8% e 21% para a dose de

7,5 mg e 15 mg, respectivamente, 20,9% após titulação flexível de dose, e 5,4% - 7,9% para o placebo). Os efeitos anticolinérgicos, em geral, são dose-dependentes.

No entanto, a taxa de doentes que interromperam a terapêutica devido a estas reações adversas foi baixa (xerostomia: 0% - 0,9% e obstipação: 0,6% - 2,2% para a darifenacina, dependendo da dose; e 0% e 0,3% para o placebo, para a xerostomia e a obstipação, respectivamente).

Lista tabulada de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas com Emselex comprimidos de liberação prolongada a 7,5 mg e 15 mg

Infeções e infestações	
Pouco frequentes	Infeção do trato urinário
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes	Insónia, alterações do raciocínio
Desconhecido	Estado confusional*
Desconhecido	Humor depressivo/humor alterado*
Desconhecido	Alucinações*
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias
Pouco frequentes	Tonturas, disgeusia, sonolência
Afeções oculares	
Frequentes	Xeroftalmia
Pouco frequentes	Perturbações da visão, incluindo visão turva
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Secura nasal
Pouco frequentes	Dispneia, tosse, rinite
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Obstipação, xerostomia
Frequentes	Dor abdominal, náuseas, dispesia
Pouco frequentes	Flatulência, diarreia, estomatite ulcerativa
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Erupção cutânea, pele seca, prurido, hiperidrose
Desconhecido	Reações de hipersensibilidade generalizadas, incluindo angioedema*
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecido	Espasmos musculares*
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Retenção urinária, perturbações do trato urinário, dor vesical
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	Disfunção erétil, vaginite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Edema periférico, astenia, edema da face, edema
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Pouco frequentes	Lesão

*observado na experiência pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Nos principais ensaios clínicos com doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex, foram notificadas reações adversas tal como referidas na tabela acima. A maioria das reações adversas foram de intensidade ligeira a moderada e não resultaram na interrupção do tratamento na maioria dos doentes.

O tratamento com Emselex pode encobrir sintomas associados a doença da vesícula biliar. No entanto, não houve associação entre a ocorrência de efeitos indesejáveis relacionados com o sistema biliar em doentes tratados com darifenacina e a idade.

A incidência de reações adversas com doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex diminuiu durante um período de tratamento superior a 6 meses. Também se observa uma tendência semelhante na taxa de interrupção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos, Emselex foi administrado em doses até 75 mg (cinco vezes a dose terapêutica máxima). As reações adversas mais comuns foram xerostomia, obstipação, cefaleias, dispesia e secura nasal. No entanto, a sobredosagem com darifenacina pode potencialmente levar a efeitos anticolinérgicos graves e deve ser devidamente tratada. A terapêutica deve ser focada na reversão dos sintomas anticolinérgicos sob cuidadosa supervisão médica. A utilização de agentes como a fisiostigmina pode ajudar na reversão destes sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urológico, medicamentos para a incontinência e para a frequência urinária, código ATC: G04BD10

Mecanismo de ação

A darifenacina é um antagonista seletivo dos receptores muscarínicos M3 (M₃ SRA), *in vitro*. O receptor M3 é o subtipo maioritário que controla a contração do músculo urinário da bexiga. Não é conhecido se esta seletividade para o receptor M3 se traduz em qualquer vantagem clínica no tratamento dos sintomas da síndrome de bexiga hiperativa.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos de cistometria efetuados com darifenacina em doentes com contrações involuntárias da bexiga mostraram um aumento da capacidade da bexiga, aumento do limiar de volume para contrações instáveis e diminuição da frequência das contrações instáveis do detrusor.

O tratamento com Emselex, administrado em doses de 7,5 mg e 15 mg por dia foi investigado em quatro ensaios clínicos controlados, em dupla ocultação, de Fase III, aleatorizados, em doentes de ambos os sexos, com sintomas de bexiga hiperativa. Como apresentado na Tabela 2 abaixo, uma análise dos resultados agrupados de 3 ensaios clínicos, em que foram administradas doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex, mostrou uma melhoria estatisticamente significativa no parâmetro de avaliação primário, redução do número de episódios de incontinência versus o placebo.

Tabela 2: Análise dos resultados agrupados de três ensaios clínicos de Fase III, avaliando doses fixas de 7,5 mg e 15 mg de Emselex

Dose	N	Episódios de incontinência por semana				95% IC	Valor P
		Valores basais (mediana)	Semana 12 (mediana)	Alteração <i>versus</i> valores basais (mediana)	Diferenças <i>versus</i> placebo ¹ (mediana)		
Emselex 7,5 mg uma vez por dia	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 uma vez por dia	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 Estimativa de Hodges Lehmann: mediana da diferença versus placebo na alteração dos valores basais

² Teste de Wilcoxon estratificado para diferenças versus placebo.

As doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex reduziram significativamente tanto a gravidade como o número de episódios de urgência urinária e o número de micções, enquanto aumentaram significativamente o volume médio de urina expelido, em relação aos valores basais.

As doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex foram associadas a melhoria estatisticamente significativa face ao placebo nalguns aspectos de qualidade de vida, conforme medido pelo *Kings Health Questionnaire*, incluindo o impacto da incontinência, limitações da atividade quotidiana, limitações sociais e medidas de contingência.

Para ambas as doses de 7,5 mg e 15 mg, a percentagem mediana de redução do número de episódios semanais de incontinência, relativamente aos valores basais, foi similar entre homens e mulheres. As diferenças observadas nos doentes do sexo masculino em relação ao placebo comparativamente às das doentes do sexo feminino, em termos de percentagem e valores absolutos, nos episódios de incontinência foram inferiores.

O efeito do tratamento com 7,5 mg e 15 mg de darifenacina no intervalo QT/QTc foi avaliado num estudo em 179 adultos saudáveis (44% homens: 56% mulheres) com idades entre os 18 e os 65 anos, durante 6 dias (até ao estado estacionário). A administração de doses terapêuticas e supra-terapêuticas de darifenacina não resultou em prolongamento do intervalo QT/QTc relativamente aos valores basais, comparativamente ao placebo, para a exposição máxima à darifenacina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A darifenacina é metabolizada pelas enzimas CYP3A4 e pela CYP2D6. Devido a diferenças genéticas, cerca de 7% da população caucasiana não possui a enzima CYP2D6, pelo que são considerados metabolizadores fracos. Uma pequena percentagem da população possui os níveis aumentados da enzima CYP2D6 (metabolizadores ultrarrápidos). As informações abaixo aplicam-se aos indivíduos com uma atividade da CYP2D6 normal (metabolizadores extensivos) exceto quando é feita referência em contrário.

Absorção

Devido ao extensivo metabolismo de primeira passagem, a darifenacina tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 15% e 19%, após doses diárias de 7,5 mg e 15 mg, no estado estacionário. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos aproximadamente 7 horas após a primeira administração dos comprimidos de liberação prolongada e os níveis plasmáticos no estado estacionário são atingidos ao sexto dia de administração. No estado estacionário, as flutuações pico-vale (FPV) das concentrações de darifenacina são pequenas (FPV: 0,87 para a dose de 7,5 mg e 0,76 para a de 15 mg), mantendo-se assim níveis plasmáticos terapêuticos no intervalo posológico. Os alimentos não têm

efeito sobre a farmacocinética da darifenacina durante a administração de múltiplas doses dos comprimidos de libertação prolongada.

Distribuição

A darifenacina é uma base lipofílica e liga-se às proteínas plasmáticas em 98% (primariamente à alfa-1-ácido-glicoproteína). O volume de distribuição (V_{ss}) no estado estacionário estima-se ser de 163 litros.

Biotransformação

A darifenacina é extensivamente metabolizada pelo fígado após administração oral.

A darifenacina é extensivamente metabolizada pelo citocromo CYP3A4 e CYP2D6 no fígado e pelo CYP3A4 na parede intestinal. As três principais vias de metabolização são as seguintes:
monohidroxilação no anel do dihidrobenzofurano;
abertura do anel do dihidrobenzofurano e
N-desalquilação do azoto de pirrolidina.

Os produtos iniciais das vias de hidroxilação e N-desalquilação são os metabolitos maioritários em circulação, mas nenhum contribui significativamente para o efeito clínico global da darifenacina.

A farmacocinética da darifenacina no estado estacionário é dependente da dose, devido à saturação da enzima CYP2D6.

A duplicação da dose de darifenacina de 7,5 mg para 15 mg resulta em 150% de aumento da exposição no estado estacionário. Esta dependência da dose é provavelmente causada pela saturação do metabolismo catalisado pela CYP2D6 conjuntamente com alguma saturação do metabolismo da CYP3A4 da parede intestinal.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral de solução de ^{14}C -darifenacina a voluntários saudáveis, aproximadamente 60% da radioatividade foi recuperada na urina e 40% nas fezes. Apenas uma pequena percentagem da dose excretada era darifenacina inalterada (3%). A depuração estimada da darifenacina é de 40 litros/hora. A semivida de eliminação da darifenacina após administração crónica é aproximadamente 13-19 horas.

Populações especiais de doentes

Sexo

Uma análise dos dados de farmacocinética da população de doentes indicou que a exposição à darifenacina foi 23% mais baixa nos homens do que nas mulheres (ver secção 5.1).

Doentes idosos

Uma análise dos dados de farmacocinética da população de doentes indicou uma tendência para diminuição da depuração com a idade (19% por década, com base na análise farmacocinética da população dos ensaios clínicos de Fase III com idades entre 60 e 89 anos), ver secção 4.2.

Doentes pediátricos

A farmacocinética da darifenacina não foi estabelecida na população pediátrica.

Metabolizadores fracos da CYP2D6

O metabolismo da darifenacina em metabolizadores fracos da CYP2D6 é principalmente mediado pela CYP3A4. Num estudo farmacocinético, a exposição no estado estacionário em metabolizadores fracos foi 164% e 99% superior durante o tratamento com 7,5 mg e 15 mg, uma vez por dia, respetivamente. No entanto, a análise da população farmacocinética dos estudos de Fase III indicou que, em média, a exposição no estado estacionário é 66% superior nos metabolizadores fracos, em relação aos metabolizadores extensivos. Existe uma sobreposição considerável entre os intervalos de exposição observados nestas duas populações (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo com um número limitado de doentes (n=24) com variados graus de compromisso renal (depuração da creatinina entre 10 ml/min e 136 ml/min), aos quais foram administrados 15 mg de darifenacina uma vez por dia até ao estado estacionário, demonstrou não haver relação entre a função renal e a depuração da darifenacina (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética da darifenacina foi investigada em indivíduos com compromisso da função hepática ligeiro (Child Pugh A) a moderado (Child Pugh B) aos quais foram administrados 15 mg de darifenacina uma vez por dia até ao estado estacionário. O compromisso hepático ligeiro não teve efeito na farmacocinética da darifenacina. Contudo, a ligação proteica da darifenacina foi afetada pelo compromisso hepático moderado. A exposição à darifenacina não ligada estimou-se ser 4,7 vezes superior em indivíduos com compromisso hepático moderado do que em indivíduos com a função hepática normal (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Não se observaram efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas tratados com doses orais até 50 mg/kg/dia (78 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na dose máxima recomendada em seres humanos [MRHD]). Não se observaram efeitos nos órgãos reprodutores de ambos os sexos em cães tratados durante um ano com doses orais até 6 mg/kg/dia (82 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD). A darifenacina não apresentou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos com doses até 50 e 30 mg/kg/dia, respetivamente. Com doses de 50 mg/kg/dia em ratos (59 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD), observou-se atraso na ossificação das vértebras sacrais e caudais. Com doses de 30 mg/kg/dia em coelhos (28 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD), observaram-se toxicidade materna e fetotoxicidade (aumento de perda pós-implantação e diminuição do número de fetos viáveis por ninhada). Em estudos peri e pós-natais em ratos, observaram-se distocia, aumento de mortes fetais *in utero* e toxicidade no desenvolvimento pós-natal (peso corporal da cria e sinais de maturação) com níveis de exposição sistémica até 11 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidrogenofosfato de cálcio, anidro

Hipromelose

Esterato de magnésio

Revestimento

Polietilenoglicol

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister transparente de PVC/CTFE/alumínio ou PVC/PVDC/alumínio, em caixas contendo 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimidos como embalagem unitária ou em embalagens múltiplas contendo 140 (10x14) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 Outubro 2004
Data da última renovação: 24 Setembro 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emselex 15 mg comprimidos de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 15 mg de darifenacina (na forma de bromidrato)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberação prolongada

Comprimido cor-de-laranja claro, redondo e convexo, com “DF” gravado num dos lados e “15” no lado oposto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da incontinência urinária de urgência e/ou aumento da frequência e urgência das micções que podem ocorrer em doentes adultos com síndroma de bexiga hiperativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose inicial recomendada é de 7,5 mg por dia. Os doentes deverão ser reavaliados duas semanas após início do tratamento. Para os doentes que requerem maior alívio dos sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg por dia, com base na resposta individual.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

A dose recomendada para início do tratamento em doentes idosos é de 7,5 mg por dia. Os doentes deverão ser reavaliados duas semanas após início do tratamento quanto à eficácia e segurança. Nos doentes que tenham um perfil de tolerabilidade aceitável mas que necessitem maior alívio dos sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg por dia, com base na resposta individual (ver secção 5.2).

População pediátrica

Emselex não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com compromisso renal. No entanto, recomenda-se precaução ao tratar esta população de doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). No entanto, existe um risco de exposição aumentada nesta população (ver secção 5.2).

Os doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) apenas devem ser tratados se o benefício compensar o risco, e a dose deve ser restringida a 7,5 mg por dia (ver secção 5.2). Emselex é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

Doentes a receber tratamento concomitante com substâncias que sejam inibidores potentes da CYP2D6 ou inibidores moderados da CYP3A4

Em doentes a receber substâncias que sejam inibidores potentes da CYP2D6 tais como paroxetina, terbinafina, quinidina e cimetidina, o tratamento deve ser iniciado com a dose de 7,5 mg. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. No entanto, devem ser tomadas precauções.

Em doentes a receber substâncias que sejam inibidores moderados da CYP3A4 tais como fluconazol, sumo de toranja e eritromicina, a dose inicial recomendada é de 7,5 mg por dia. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. No entanto, devem ser tomadas precauções.

Modo de administração

Emselex é utilizado por via oral. Os comprimidos devem ser tomados uma vez por dia com líquidos. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos, e devem ser engolidos inteiros, sem serem mastigados, divididos ou esmagados.

4.3 Contraindicações

Emselex está contraindicado em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Retenção urinária.
- Retenção gástrica.
- Glaucoma de ângulo fechado, não controlado.
- Miastenia gravis.
- Compromisso hepático grave (Child Pugh C).
- Colite ulcerosa grave.
- Megacôlon tóxico.
- Tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Emselex deve ser administrado com precaução em doentes com neuropatia autónoma, hérnia do hiato, obstrução do fluxo da bexiga clinicamente significativo, risco de retenção urinária, obstipação grave ou distúrbios gastrointestinais obstrutivos, tais como estenose pilórica.

Emselex deve ser utilizado com precaução em doentes em tratamento para o glaucoma de ângulo fechado (ver secção 4.3).

Devem ser avaliadas outras causas de micção frequentes (insuficiência cardíaca ou doença renal) antes do tratamento com Emselex. Se estiver presente infecção do trato urinário, deve ser iniciada a terapêutica antibacteriana apropriada.

Emselex deve ser usado com precaução em doentes com risco de motilidade gastrointestinal reduzida, refluxo gastroesofágico e/ou que estejam a tomar concomitantemente medicamentos (tais como bifosfonatos orais) que causem ou exacerbam esofagite.

A segurança e eficácia não foram ainda estabelecidas em doentes com causa neurogénica para a hiperatividade do detrusor.

A prescrição de antimuscarínicos a doentes com doenças cardíacas prévias deve ser feita com precaução.

Tal como com outros antimuscarínicos, os doentes deverão ser instruídos a descontinuar Emselex e procurar atendimento médico imediato se surgir edema da língua ou laringofaringe ou dificuldade em respirar (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a darifenacina

O metabolismo da darifenacina é primariamente mediado pelas enzimas CYP2D6 e CYP3A4 do citocromo P450. Assim, os inibidores destas enzimas podem aumentar a exposição à darifenacina.

Inibidores da CYP2D6

Em doentes a receber substâncias que sejam inibidores potentes da CYP2D6 (ex: paroxetina, terbinafina, cimetidina e quinidina), a dose inicial recomendada é de 7,5 mg por dia. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. O tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP2D6 resulta num aumento da exposição (ex: de 33% com 20 mg de paroxetina para uma dose de 30 mg de darifenacina).

Inibidores da CYP3A4

A darifenacina não deve ser usada concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 (ver secção 4.3) tais como inibidores da protease (ex: ritonavir), cetoconazol e itraconazol. Inibidores potentes da glicoproteína P, tais como ciclosporina e verapamilo devem também ser evitados. A co-administração de 7,5 mg de darifenacina com 400 mg do inibidor potente da CYP3A4 cetoconazol resultou num aumento em 5 vezes da AUC da darifenacina no estado estacionário. Em indivíduos que sejam metabolizadores fracos, a exposição à darifenacina aumentou em aproximadamente 10 vezes. Devido a uma maior contribuição da CYP3A4 após doses elevadas de darifenacina, é expectável que a magnitude do efeito seja ainda mais pronunciada quando se associar cetoconazol com 15 mg de darifenacina.

Quando coadministrada com inibidores moderados da CYP3A4 tais como eritromicina, claritromicina, telitromicina, fluconazol e sumo de toranja, a dose inicial recomendada de darifenacina deve ser de 7,5 mg por dia. A dose pode ser ajustada para 15 mg por dia para obter uma melhoria da resposta clínica desde que a dose seja bem tolerada. Os valores de AUC₂₄ e C_{max} para doses de 30 mg uma vez por dia de darifenacina oral, em doentes que eram metabolizadores extensivos, foram 95% e 128% superiores quando foi coadministrada eritromicina (inibidor moderado da CYP3A4) com darifenacina do que quando a darifenacina foi administrada isoladamente.

Indutores enzimáticos

É provável que substâncias indutoras da CYP3A4 tais como rifampicina, carbamazepina, barbitúricos e hipericão (*Hypericum perforatum*) diminuam as concentrações plasmáticas de darifenacina.

Efeitos da darifenacina sobre outros medicamentos

Substratos da CYP2D6

A darifenacina é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Devem tomar-se precauções quando a darifenacina é utilizada concomitantemente com medicamentos que são predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e que têm uma janela terapêutica estreita, tais como flecaínida, tioridazina, ou antidepressivos tricíclicos como a imipramina. Os efeitos da darifenacina no metabolismo de substratos da CYP2D6 são na sua maioria clinicamente relevantes para os substratos da CYP2D6, cujas doses são ajustadas individualmente.

Substratos da CYP3A4

O tratamento com darifenacina resultou num aumento modesto na exposição ao substrato da CYP3A4, midazolam. No entanto, os dados disponíveis não indicam que a darifenacina altere a depuração ou a biodisponibilidade do midazolam. Por conseguinte pode ser concluído que a administração de darifenacina não altera a farmacocinética dos substratos da CYP3A4 *in vivo*. A interação com o midazolam carece de relevância clínica, pelo que não é necessário ajustamento de dose para os substratos da CYP3A4.

Varfarina

A monitorização terapêutica padrão do tempo de protrombina deve ser continuada. O efeito da varfarina no tempo de protrombina não foi alterado quando administrada concomitantemente com a darifenacina.

Digoxina

A monitorização terapêutica da digoxina deve ser feita quando se inicia ou termina o tratamento com darifenacina, bem como quando se altera a dose de darifenacina. A administração concomitante de 30 mg de darifenacina uma vez por dia (duas vezes a dose diária recomendada) com digoxina no estado estacionário resultou num pequeno aumento na exposição à digoxina (AUC: 16% e C_{max}: 20%). O aumento na exposição à digoxina poderá ser causado pela competição entre a darifenacina e a digoxina para a glicoproteína P. Outras interações relacionadas com os transportadores não podem ser excluídas.

Agentes antimuscarínicos

Tal como para qualquer fármaco antimuscarínico, a utilização concomitante com produtos medicinais possuindo propriedades antimuscarínicas, tais como oxibutinina, tolterodina e flavoxato, pode resultar em efeitos terapêuticos e efeitos secundários mais pronunciados. Pode também ocorrer potenciação dos efeitos anticolinérgicos com os medicamentos antiparkinsónicos e antidepressores tricíclicos, caso os fármacos antimuscarínicos sejam utilizados concomitantemente com estes medicamentos. No entanto, não foram efetuados estudos sobre a interação com medicamentos antiparkinsónicos e antidepressores tricíclicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados da utilização de darifenacina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade no parto (para detalhes, ver secção 5.3). Emselex não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

A darifenacina é excretada no leite materno de ratos. Desconhece-se se a darifenacina é excretada no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança em amamentação. A decisão de evitar a amamentação ou de interromper o tratamento com Emselex durante o aleitamento deve ser baseada na comparação de benefícios e riscos.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana relativos à darifenacina. A darifenacina não teve efeitos na fertilidade em ratos nem qualquer efeito nos órgãos reprodutores de ambos os sexos, em ratos e cães (para detalhes, ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas da falta de dados de fertilidade, e o Emselex só deve ser prescrito após consideração dos riscos e benefícios individuais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como para outros fármacos antimuscarínicos, Emselex poderá causar efeitos indesejáveis, tais como tonturas, visão turva, insónia e sonolência. Os doentes que sofrerem estes efeitos indesejáveis não deverão conduzir nem utilizar máquinas. Com Emselex, estes efeitos indesejáveis foram pouco frequentes.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Consistente com o perfil farmacológico, as reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas foram xerostomia (20,2% e 35% para a dose de 7,5 mg e 15 mg, respetivamente, 18,7% após titulação flexível de dose, e 8% - 9% para o placebo) e obstipação (14,8% e 21% para a dose de

7,5 mg e 15 mg, respectivamente, 20,9% após titulação flexível de dose, e 5,4% - 7,9% para o placebo). Os efeitos anticolinérgicos, em geral, são dose-dependentes.

No entanto, a taxa de doentes que interromperam a terapêutica devido a estas reações adversas foi baixa (xerostomia: 0% - 0,9% e obstipação: 0,6% - 2,2% para a darifenacina, dependendo da dose; e 0% e 0,3% para o placebo, para a xerostomia e a obstipação, respectivamente).

Lista tabulada de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), Muito raros ($<1/10.000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas com Emselex comprimidos de liberação prolongada a 7,5 mg e 15 mg

Infeções e infestações	
Pouco frequentes	Infeção do trato urinário
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes	Insónia, alterações do raciocínio
Desconhecido	Estado confusional*
Desconhecido	Humor depressivo/humor alterado*
Desconhecido	Alucinações*
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleias
Pouco frequentes	Tonturas, disgeusia, sonolência
Afeções oculares	
Frequentes	Xeroftalmia
Pouco frequentes	Perturbações da visão, incluindo visão turva
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Secura nasal
Pouco frequentes	Dispneia, tosse, rinite
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Obstipação, xerostomia
Frequentes	Dor abdominal, náuseas, dispesia
Pouco frequentes	Flatulência, diarreia, estomatite ulcerativa
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Erupção cutânea, pele seca, prurido, hiperidrose
Desconhecido	Reações de hipersensibilidade generalizadas, incluindo angioedema*
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Desconhecido	Espasmos musculares*
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Retenção urinária, perturbações do trato urinário, dor vesical
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	Disfunção erétil, vaginite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Edema periférico, astenia, edema da face, edema
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Pouco frequentes	Lesão

*observado na experiência pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Nos principais ensaios clínicos com doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex, foram notificadas reações adversas tal como referidas na tabela acima. A maioria das reações adversas foram de intensidade ligeira a moderada e não resultaram na interrupção do tratamento na maioria dos doentes.

O tratamento com Emselex pode encobrir sintomas associados a doença da vesícula biliar. No entanto, não houve associação entre a ocorrência de efeitos indesejáveis relacionados com o sistema biliar em doentes tratados com darifenacina e a idade.

A incidência de reações adversas com doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex diminuiu durante um período de tratamento superior a 6 meses. Também se observa uma tendência semelhante na taxa de interrupção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos, Emselex foi administrado em doses até 75 mg (cinco vezes a dose terapêutica máxima). As reações adversas mais comuns foram xerostomia, obstipação, cefaleias, dispesia e secura nasal. No entanto, a sobredosagem com darifenacina pode potencialmente levar a efeitos anticolinérgicos graves e deve ser devidamente tratada. A terapêutica deve ser focada na reversão dos sintomas anticolinérgicos sob cuidadosa supervisão médica. A utilização de agentes como a fisiostigmina pode ajudar na reversão destes sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urológico, medicamentos para a incontinência e para a frequência urinária, código ATC: G04BD10

Mecanismo de ação

A darifenacina é um antagonista seletivo dos receptores muscarínicos M3 (M₃ SRA), *in vitro*. O receptor M3 é o subtipo maioritário que controla a contração do músculo urinário da bexiga. Não é conhecido se esta seletividade para o receptor M3 se traduz em qualquer vantagem clínica no tratamento dos sintomas da síndrome de bexiga hiperativa.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos de cistometria efetuados com darifenacina em doentes com contrações involuntárias da bexiga mostraram um aumento da capacidade da bexiga, aumento do limiar de volume para contrações instáveis e diminuição da frequência das contrações instáveis do detrusor.

O tratamento com Emselex, administrado em doses de 7,5 mg e 15 mg por dia foi investigado em quatro ensaios clínicos controlados, em dupla ocultação, de Fase III, aleatorizados, em doentes de ambos os sexos, com sintomas de bexiga hiperativa. Como apresentado na Tabela 2 abaixo, uma análise dos resultados agrupados de 3 ensaios clínicos, em que foram administradas doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex, mostrou uma melhoria estatisticamente significativa no parâmetro de avaliação primário, redução do número de episódios de incontinência versus o placebo.

Tabela 2: Análise dos resultados agrupados de três ensaios clínicos de Fase III, avaliando doses fixas de 7,5 mg e 15 mg de Emselex

Dose	N	Episódios de incontinência por semana				95% IC	Valor P
		Valores basais (mediana)	Semana 12 (mediana)	Alteração <i>versus</i> valores basais (mediana)	Diferenças <i>versus</i> placebo ¹ (mediana)		
Emselex 7,5 mg uma vez por dia	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 uma vez por dia	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 Estimativa de Hodges Lehmann: mediana da diferença versus placebo na alteração dos valores basais

² Teste de Wilcoxon estratificado para diferenças versus placebo.

As doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex reduziram significativamente tanto a gravidade como o número de episódios de urgência urinária e o número de micções, enquanto aumentaram significativamente o volume médio de urina expelido, em relação aos valores basais.

As doses de 7,5 mg e 15 mg de Emselex foram associadas a melhoria estatisticamente significativa face ao placebo nalguns aspectos de qualidade de vida, conforme medido pelo *Kings Health Questionnaire*, incluindo o impacto da incontinência, limitações da atividade quotidiana, limitações sociais e medidas de contingência.

Para ambas as doses de 7,5 mg e 15 mg, a percentagem mediana de redução do número de episódios semanais de incontinência, relativamente aos valores basais, foi similar entre homens e mulheres. As diferenças observadas nos doentes do sexo masculino em relação ao placebo comparativamente às das doentes do sexo feminino, em termos de percentagem e valores absolutos, nos episódios de incontinência foram inferiores.

O efeito do tratamento com 7,5 mg e 15 mg de darifenacina no intervalo QT/QTc foi avaliado num estudo em 179 adultos saudáveis (44% homens: 56% mulheres) com idades entre os 18 e os 65 anos, durante 6 dias (até ao estado estacionário). A administração de doses terapêuticas e supra-terapêuticas de darifenacina não resultou em prolongamento do intervalo QT/QTc relativamente aos valores basais, comparativamente ao placebo, para a exposição máxima à darifenacina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A darifenacina é metabolizada pelas enzimas CYP3A4 e pela CYP2D6. Devido a diferenças genéticas, cerca de 7% da população caucasiana não possui a enzima CYP2D6, pelo que são considerados metabolizadores fracos. Uma pequena percentagem da população possui os níveis aumentados da enzima CYP2D6 (metabolizadores ultrarrápidos). As informações abaixo aplicam-se aos indivíduos com uma atividade da CYP2D6 normal (metabolizadores extensivos) exceto quando é feita referência em contrário.

Absorção

Devido ao extensivo metabolismo de primeira passagem, a darifenacina tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 15% e 19%, após doses diárias de 7,5 mg e 15 mg, no estado estacionário. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos aproximadamente 7 horas após a primeira administração dos comprimidos de liberação prolongada e os níveis plasmáticos no estado estacionário são atingidos ao sexto dia de administração. No estado estacionário, as flutuações pico-vale (FPV) das concentrações de darifenacina são pequenas (FPV: 0,87 para a dose de 7,5 mg e 0,76 para a de 15 mg), mantendo-se assim níveis plasmáticos terapêuticos no intervalo posológico. Os alimentos não têm

efeito sobre a farmacocinética da darifenacina durante a administração de múltiplas doses dos comprimidos de libertação prolongada.

Distribuição

A darifenacina é uma base lipofílica e liga-se às proteínas plasmáticas em 98% (primariamente à alfa-1-ácido-glicoproteína). O volume de distribuição (V_{ss}) no estado estacionário estima-se ser de 163 litros.

Biotransformação

A darifenacina é extensivamente metabolizada pelo fígado após administração oral.

A darifenacina é extensivamente metabolizada pelo citocromo CYP3A4 e CYP2D6 no fígado e pelo CYP3A4 na parede intestinal. As três principais vias de metabolização são as seguintes:
monohidroxilação no anel do dihidrobenzofurano;
abertura do anel do dihidrobenzofurano e
N-desalquilação do azoto de pirrolidina.

Os produtos iniciais das vias de hidroxilação e N-desalquilação são os metabolitos maioritários em circulação, mas nenhum contribui significativamente para o efeito clínico global da darifenacina.

A farmacocinética da darifenacina no estado estacionário é dependente da dose, devido à saturação da enzima CYP2D6.

A duplicação da dose de darifenacina de 7,5 mg para 15 mg resulta em 150 % de aumento da exposição no estado estacionário. Esta dependência da dose é provavelmente causada pela saturação do metabolismo catalisado pela CYP2D6 conjuntamente com alguma saturação do metabolismo da CYP3A4 da parede intestinal.

Eliminação

Após a administração de uma dose oral de solução de ^{14}C -darifenacina a voluntários saudáveis, aproximadamente 60% da radioatividade foi recuperada na urina e 40% nas fezes. Apenas uma pequena percentagem da dose excretada era darifenacina inalterada (3%). A depuração estimada da darifenacina é de 40 litros/hora. A semivida de eliminação da darifenacina após administração crónica é aproximadamente 13-19 horas.

Populações especiais de doentes

Sexo

Uma análise dos dados de farmacocinética da população de doentes indicou que a exposição à darifenacina foi 23% mais baixa nos homens do que nas mulheres (ver secção 5.1).

Doentes idosos

Uma análise dos dados de farmacocinética da população de doentes indicou uma tendência para diminuição da depuração com a idade (19% por década, com base na análise farmacocinética da população dos ensaios clínicos de Fase III com idades entre 60 e 89 anos), ver secção 4.2.

Doentes pediátricos

A farmacocinética da darifenacina não foi estabelecida na população pediátrica.

Metabolizadores fracos da CYP2D6

O metabolismo da darifenacina em metabolizadores fracos da CYP2D6 é principalmente mediado pela CYP3A4. Num estudo farmacocinético, a exposição no estado estacionário em metabolizadores fracos foi 164% e 99% superior durante o tratamento com 7,5 mg e 15 mg, uma vez por dia, respetivamente. No entanto, a análise da população farmacocinética dos estudos de Fase III indicou que, em média, a exposição no estado estacionário é 66% superior nos metabolizadores fracos, em relação aos metabolizadores extensivos. Existe uma sobreposição considerável entre os intervalos de exposição observados nestas duas populações (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Um estudo com um número limitado de doentes (n=24) com variados graus de compromisso renal (depuração da creatinina entre 10 ml/min e 136 ml/min), aos quais foram administrados 15 mg de darifenacina uma vez por dia até ao estado estacionário, demonstrou não haver relação entre a função renal e a depuração da darifenacina (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética da darifenacina foi investigada em indivíduos com compromisso da função hepática ligeiro (Child Pugh A) a moderado (Child Pugh B) aos quais foram administrados 15 mg de darifenacina uma vez por dia até ao estado estacionário. O compromisso hepático ligeiro não teve efeito na farmacocinética da darifenacina. Contudo, a ligação proteica da darifenacina foi afetada pelo compromisso hepático moderado. A exposição à darifenacina não ligada estimou-se ser 4,7 vezes superior em indivíduos com compromisso hepático moderado do que em indivíduos com a função hepática normal (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Não se observaram efeitos na fertilidade em ratos machos e fêmeas tratados com doses orais até 50 mg/kg/dia (78 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na dose máxima recomendada em seres humanos [MRHD]). Não se observaram efeitos nos órgãos reprodutores de ambos os sexos em cães tratados durante um ano com doses orais até 6 mg/kg/dia (82 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD). A darifenacina não apresentou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos com doses até 50 e 30 mg/kg/dia, respetivamente. Com doses de 50 mg/kg/dia em ratos (59 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD), observou-se atraso na ossificação das vértebras sacrais e caudais. Com doses de 30 mg/kg/dia em coelhos (28 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD), observaram-se toxicidade materna e fetotoxicidade (aumento de perda pós-implantação e diminuição do número de fetos viáveis por ninhada). Em estudos peri e pós-natais em ratos, observaram-se distocia, aumento de mortes fetais *in utero* e toxicidade no desenvolvimento pós-natal (peso corporal da cria e sinais de maturação) com níveis de exposição sistémica até 11 vezes a AUC_{0-24h} da concentração plasmática livre na MRHD.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidrogenofosfato de cálcio, anidro

Hipromelose

Esterato de magnésio

Revestimento

Polietilenoglicol

Hipromelose

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister transparente de PVC/CTFE/alumínio ou PVC/PVDC/alumínio, em caixas contendo 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimidos como embalagem unitária ou em embalagens múltiplas contendo 140 (10x14) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 Outubro 2004

Data da última renovação: 24 Setembro 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emselex 7,5 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 7,5 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos
14 comprimidos
28 comprimidos
49 comprimidos
56 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emselex 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emselex 7,5 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 7,5 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

140 comprimidos
Embalagem múltipla com 10 embalagens, cada uma contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emselex 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS (EXCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emselex 7,5 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 7,5 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Emselex 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emselex 7,5 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharma& [logo]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DE EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emselex 15 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos
14 comprimidos
28 comprimidos
49 comprimidos
56 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emselex 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emselex 15 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

140 comprimidos
Embalagem múltipla com 10 embalagens, cada uma contendo 14 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emselex 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS (EXCLUINDO BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Emselex 15 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Emselex 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emselex 15 mg comprimidos de liberação prolongada
darifenacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

pharma& [logo]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Emselex 7,5 mg comprimidos de libertação prolongada darifenacina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Emselex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Emselex
3. Como tomar Emselex
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Emselex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Emselex e para que é utilizado

Como é que Emselex funciona

Emselex diminui a atividade da bexiga hiperativa. Isto permite-lhe esperar mais tempo antes de necessitar de urinar e aumenta a quantidade de urina que a sua bexiga consegue reter.

Emselex pode ser utilizado para

Emselex pertence a uma classe de medicamentos que relaxam os músculos da bexiga. É utilizado em adultos para o tratamento sintomático de problemas de hiperatividade da bexiga, tais como necessidade súbita e urgente de urinar, necessidade frequente de urinar e/ou não chegar à casa de banho a tempo (incontinência de urgência).

2. O que precisa de saber antes de tomar Emselex

Não tome Emselex:

- se tem alergia à darifenacina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de retenção urinária (incapacidade de esvaziar a bexiga).
- se tem retenção gástrica (problemas no esvaziamento do conteúdo do estômago).
- se sofre de glaucoma de ângulo fechado não controlado (pressão elevada nos olhos que não esteja a ser adequadamente tratada).
- se tem miastenia gravis (uma doença marcada por cansaço invulgar e fraqueza de alguns músculos).
- se tem colite ulcerosa grave ou megacôlon tóxico (dilatação aguda do cólon associada a complicações de infecção ou inflamação).
- se tem problemas graves de fígado.
- se estiver a tomar medicamentos que diminuem fortemente a atividade de certas enzimas do fígado como ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição de órgãos ou para outras situações, p.ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica), verapamil (um medicamento utilizado para baixar a pressão arterial, para corrigir o ritmo cardíaco ou para tratar a angina de peito), medicamentos antifúngicos (ex: cetoconazol e itraconazol) e alguns medicamentos antivíricos (ex: ritonavir) (ver parágrafo “Outros medicamentos e Emselex”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Emselex

- se tem neuropatia autónoma (deterioração dos nervos que comunicam entre o cérebro e os órgãos internos, músculos, pele, e vasos sanguíneos para regular as funções vitais, incluindo o batimento cardíaco, a pressão sanguínea, e a função intestinal) – o seu médico ter-lhe-á dito se tem esta doença.
- se tem uma condição em que um ou mais órgãos no seu abdómen se moveu para o seu peito através de um buraco no seu diafragma, fazendo com que tenha azia ou que arrote muito.
- se tem dificuldades na passagem da urina e um fluxo baixo de urina.
- se tem prisão de ventre grave (se apenas evacua 2 vezes por semana ou menos).
- se tem um problema de motilidade digestiva.
- se tem um distúrbio gastrointestinal obstrutivo (qualquer obstrução da passagem dos conteúdos gástricos, como seja o estreitamento do piloro, a parte inferior do estômago) – o seu médico ter-lhe-á dito se tem esta doença.
- se está a tomar medicamentos que podem causar ou piorar a inflamação do esôfago como sejam os bifosfonatos orais (uma classe de medicamentos que previnem a perda de massa óssea e são utilizados para tratar a osteoporose).
- se está a receber tratamento para o glaucoma de ângulo fechado.
- se tem problemas de fígado.
- se tem infecção do trato urinário ou outros problemas de rim.
- se tem um músculo hiperativo que controlo o esvaziamento da bexiga que pode causar a passagem acidental da urina (uma condição chamada hiperreflexia do detrusor) – o seu médico irá informá-lo se sofre dessa condição.
- se tem doenças cardíaca.

Se alguma das situações anteriormente referidas se aplica a si, informe o seu médico previamente ao tratamento com Emselex.

Durante o tratamento com Emselex, informe imediatamente o seu médico e pare de tomar Emselex se surgir inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta (sinais de angioedema).

Crianças e adolescentes

Emselex não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes (<18 anos).

Outros medicamentos e Emselex

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto é particularmente importante se estiver a tomar algum dos medicamentos que se referem de seguida, uma vez que o seu médico pode ter de ajustar a sua dose de Emselex e/ou dos outros medicamentos:

- certos antibióticos (p.ex. eritromicina, claritromicina, telitromicina e rifampicina),
- medicamentos antifúngicos (p.ex. cetoconazol e itraconazol – ver parágrafo “Não tome Emselex”, fluconazol, terbinafina),
- medicamentos utilizados para reduzir a atividade do sistema imunitário, por exemplo, após a transplantação de órgãos (p.ex. ciclosporina – ver parágrafo “Não tome Emselex”),
- medicamentos antivíricos (p.ex. ritonavir – ver parágrafo “Não tome Emselex”),
- medicamentos antipsicóticos (p.ex. tiordiazina),
- certos antidepressivos (p.ex. imipramina e paroxetina),
- certos anticonvulsivantes (carbamazepina, barbitúricos),
- certos medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos (p.ex. verapamil – ver parágrafo “Não tome Emselex”, flecainida, digoxina e quinidina),
- certos medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de estômago (p.ex. cimetidina),
- outros medicamentos antimuscarínicos (p.ex. tolterodina, oxibutinina e flavoxato).

Informe também o seu médico se estiver a tomar produtos contendo hipericão (erva de S. João).

Emselex com alimentos e bebidas

Os alimentos não têm efeito sobre Emselex. O sumo de toranja pode interagir com Emselex. Informe o seu médico se estiver a tomar sumo de toranja regularmente.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Emselex não é recomendado durante a gravidez.

Emselex deve ser tomado com precaução durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Emselex poderá causar efeitos indesejáveis, tais como tonturas, visão turva, dificuldades em dormir ou sonolência. Caso sofra qualquer um destes sintomas enquanto estiver a tomar Emselex, consulte o seu médico para que o aconselhe na mudança de dose ou para que seja considerado um tratamento alternativo. Não deverá conduzir nem utilizar máquinas se sofrer qualquer um destes sintomas. No que concerne o tratamento com Emselex, estes efeitos foram notificados como pouco frequentes (ver secção 4).

3. Como tomar Emselex

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Emselex é demasiado forte ou demasiado fraco.

Que quantidade tomar de Emselex

A dose inicial recomendada, incluindo para doentes acima dos 65 anos, é de 7,5 mg por dia. Dependendo da sua resposta a Emselex, o seu médico pode aumentar a sua dose para 15 mg por dia, duas semanas após o início do tratamento.

Estas doses são adequadas para pessoas com problemas hepáticos legeiros ou para pessoas com problemas de rins.

Tomar os comprimidos de Emselex uma vez por dia com líquidos, sempre à mesma hora.

O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos. Engolir o comprimido inteiro. Não o mastigue, divida ou esmague.

Se tomar mais Emselex do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, ou se outra pessoa accidentalmente tomar os seus comprimidos, dirija-se imediatamente ao seu médico ou ao hospital comunicando o sucedido. Ao procurar conselho médico, leve consigo este folheto e os comprimidos restantes para os mostrar ao médico. As pessoas que tenham tomado uma dose excessiva podem ter boca seca, obstipação, dor de cabeça, indigestão e secura nasal. A ingestão de uma dose excessiva pode levar a sintomas graves que requeiram tratamento de emergência no hospital.

Caso se tenha esquecido de tomar Emselex

Se esqueceu de tomar Emselex na sua hora habitual, tome assim que se lembrar, a não ser que já seja hora da sua próxima dose. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Emselex

O seu médico dir-lhe-á quanto tempo o seu tratamento com Emselex irá durar. Não pare o tratamento mais cedo apenas porque não vê efeitos imediatos. A sua bexiga vai precisar de algum tempo para se adaptar. Acabe o curso de tratamento conforme receitado pelo seu médico. Se nessa altura não notou qualquer efeito, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Emselex são normalmente leves e temporários.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Reações alérgicas graves, com inchaço, especialmente da face e do pescoço (angioedema).

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

Boca seca, prisão de ventre.

Frequentes (podem afetar menos de 1 em 10 pessoas)

Dor de cabeça, dor abdominal, indigestão, sensação de mal-estar, olho seco, secura nasal.

Pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em 100 pessoas)

Fadiga, lesão accidental, inchaço facial, pressão arterial elevada, diarreia, flatulência, ulceração da membrana mucosa da boca, aumento das enzimas do fígado (isto demonstra o funcionamento anormal do fígado), inchaço, incluindo inchaço das mãos, tornozelos ou pés, tonturas, sonolência, alterações do raciocínio, corrimento nasal (rinite), tosse, respiração superficial, pele seca, comichão, lesões na pele, sudorese, distúrbios visuais, incluindo visão turva, distúrbios do sabor, alteração ou infecção do trato urinário, impotência, comichão e corrimento vaginal, dor na bexiga, incapacidade de esvaziar a bexiga.

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Confusão, humor depressivo/humor alterado, alucinações, espasmos musculares.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Emselex

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de adulteração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Emselex

- A substância ativa é a darifenacina. Cada comprimido contém 7,5 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).

- Os outros componentes são hidrogenofosfato de cálcio (anidro), hipromelose, estearato de magnésio, polietilenoglicol, dióxido de titânio (E171) e talco.

Qual o aspeto de Emselex e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de liberação prolongada de Emselex 7,5 mg são brancos, redondos e convexos, com “DF” gravado num dos lados e “7.5” no lado oposto.

Cada embalagem contém 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimidos como embalagem unitária ou embalagem múltipla contendo 140 (10x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Áustria

Fabricante

DREHM Pharma GmbH

Grünbergstrasse 15/3/3

1120 Wien

Áustria

Aspen Bad Oldesloe GmbH

Industriestrasse 32-36

23843 Bad Oldesloe

Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Emselex 15 mg comprimidos de libertação prolongada darifenacina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Emselex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Emselex
3. Como tomar Emselex
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Emselex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Emselex e para que é utilizado

Como é que Emselex funciona

Emselex diminui a atividade da bexiga hiperativa. Isto permite-lhe esperar mais tempo antes de necessitar de urinar e aumenta a quantidade de urina que a sua bexiga consegue reter.

Emselex pode ser utilizado para

Emselex pertence a uma classe de medicamentos que relaxam os músculos da bexiga. É utilizado em adultos para o tratamento sintomático de problemas de hiperatividade da bexiga, tais como necessidade súbita e urgente de urinar, necessidade frequente de urinar e/ou não chegar à casa de banho a tempo (incontinência de urgência).

2. O que precisa de saber antes de tomar Emselex

Não tome Emselex:

- se tem alergia à darifenacina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de retenção urinária (incapacidade de esvaziar a bexiga).
- se tem retenção gástrica (problemas no esvaziamento do conteúdo do estômago).
- se sofre de glaucoma de ângulo fechado não controlado (pressão elevada nos olhos que não esteja a ser adequadamente tratada).
- se tem miastenia gravis (uma doença marcada por cansaço invulgar e fraqueza de alguns músculos).
- se tem colite ulcerosa grave ou megacôlon tóxico (dilatação aguda do cólon associada a complicações de infecção ou inflamação).
- se tem problemas graves de fígado.
- se estiver a tomar medicamentos que diminuem fortemente a atividade de certas enzimas do fígado como ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição de órgãos ou para outras situações, p.ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica), verapamil (um medicamento utilizado para baixar a pressão arterial, para corrigir o ritmo cardíaco ou para tratar a angina de peito), medicamentos antifúngicos (ex: cetoconazol e itraconazol) e alguns medicamentos antivíricos (ex: ritonavir) (ver parágrafo “Outros medicamentos e Emselex”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Emselex

- se tem neuropatia autónoma (deterioração dos nervos que comunicam entre o cérebro e os órgãos internos, músculos, pele, e vasos sanguíneos para regular as funções vitais, incluindo o batimento cardíaco, a pressão sanguínea, e a função intestinal) – o seu médico ter-lhe-á dito se tem esta doença.
- se tem uma condição em que um ou mais órgãos no seu abdómen se moveu para o seu peito através de um buraco no seu diafragma, fazendo com que tenha azia ou que arrote muito.
- se tem dificuldades na passagem da urina e um fluxo baixo de urina.
- se tem prisão de ventre grave (se apenas evaca 2 vezes por semana ou menos).
- se tem um problema de motilidade digestiva.
- se tem um distúrbio gastrointestinal obstrutivo (qualquer obstrução da passagem dos conteúdos gástricos, como seja o estreitamento do piloro, a parte inferior do estômago) – o seu médico ter-lhe-á dito se tem esta doença.
- se está a tomar medicamentos que podem causar ou piorar a inflamação do esôfago como sejam os bifosfonatos orais (uma classe de medicamentos que previnem a perda de massa óssea e são utilizados para tratar a osteoporose).
- se está a receber tratamento para o glaucoma de ângulo fechado.
- se tem problemas de fígado.
- se tem infecção do trato urinário ou outros problemas de rim.
- se tem um músculo hiperativo que controlo o esvaziamento da bexiga que pode causar a passagem accidental da urina (uma condição chamada hiperreflexia do detrusor) – o seu médico irá informá-lo se sofre dessa condição.
- se tem doenças cardíaca.

Se alguma das situações anteriormente referidas se aplica a si, informe o seu médico previamente ao tratamento com Emselex.

Durante o tratamento com Emselex, informe imediatamente o seu médico e pare de tomar Emselex se surgir inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta (sinais de angioedema).

Crianças e adolescentes

Emselex não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes (<18 anos).

Outros medicamentos e Emselex

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Isto é particularmente importante se estiver a tomar algum dos medicamentos que se referem de seguida, uma vez que o seu médico pode ter de ajustar a sua dose de Emselex e/ou dos outros medicamentos:

- certos antibióticos (p.ex. eritromicina, claritromicina, telitromicina e rifampicina),
- medicamentos antifúngicos (p.ex. cetoconazol e itraconazol – ver parágrafo “Não tome Emselex”, fluconazol, terbinafina),
- medicamentos utilizados para reduzir a atividade do sistema imunitário, por exemplo, após a transplantação de órgãos (p.ex. ciclosporina – ver parágrafo “Não tome Emselex”),
- medicamentos antivíricos (p.ex. ritonavir – ver parágrafo “Não tome Emselex”),
- medicamentos antipsicóticos (p.ex. tiordiazina),
- certos antidepressivos (p.ex. imipramina e paroxetina),
- certos anticonvulsivantes (carbamazepina, barbitúricos),
- certos medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos (p.ex. verapamil - ver parágrafo “Não tome Emselex”, flecainida, digoxina e quinidina),
- certos medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de estômago (p.ex. cimetidina),
- outros medicamentos antimuscarínicos (p.ex. tolterodina, oxibutinina e flavoxato).

Informe também o seu médico se estiver a tomar produtos contendo hipericão (erva de S. João).

Emselex com alimentos e bebidas

Os alimentos não têm efeito sobre Emselex. O sumo de toranja pode interagir com Emselex. Informe o seu médico se estiver a tomar sumo de toranja regularmente.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Emselex não é recomendado durante a gravidez.

Emselex deve ser tomado com precaução durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Emselex poderá causar efeitos indesejáveis, tais como tonturas, visão turva, dificuldades em dormir ou sonolência. Caso sofra qualquer um destes sintomas enquanto estiver a tomar Emselex, consulte o seu médico para que o aconselhe na mudança de dose ou para que seja considerado um tratamento alternativo. Não deverá conduzir nem utilizar máquinas se sofrer qualquer um destes sintomas. No que concerne o tratamento com Emselex, estes efeitos foram notificados como pouco frequentes (ver secção 4).

3. Como tomar Emselex

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Emselex é demasiado forte ou demasiado fraco.

Que quantidade tomar de Emselex

A dose inicial recomendada, incluindo para doentes acima dos 65 anos, é de 7,5 mg por dia. Dependendo da sua resposta a Emselex, o seu médico pode aumentar a sua dose para 15 mg por dia, duas semanas após o início do tratamento.

Estas doses são adequadas para pessoas com problemas hepáticos ligeiros ou para pessoas com problemas de rins.

Tomar os comprimidos de Emselex uma vez por dia com líquidos, sempre à mesma hora.

O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos. Engolir o comprimido inteiro. Não o mastigue, divida ou esmague.

Se tomar mais Emselex do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, ou se outra pessoa accidentalmente tomar os seus comprimidos, dirija-se imediatamente ao seu médico ou ao hospital comunicando o sucedido. Ao procurar conselho médico, leve consigo este folheto e os comprimidos restantes para os mostrar ao médico. As pessoas que tenham tomado uma dose excessiva podem ter boca seca, obstipação, dor de cabeça, indigestão e secura nasal. A ingestão de uma dose excessiva pode levar a sintomas graves que requeiram tratamento de emergência no hospital.

Caso se tenha esquecido de tomar Emselex

Se esqueceu de tomar Emselex na sua hora habitual, tome assim que se lembrar, a não ser que já seja hora da sua próxima dose. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Emselex

O seu médico dir-lhe-á quanto tempo o seu tratamento com Emselex irá durar. Não pare o tratamento mais cedo apenas porque não vê efeitos imediatos. A sua bexiga vai precisar de algum tempo para se adaptar. Acabe o curso de tratamento conforme receitado pelo seu médico. Se nessa altura não notou qualquer efeito, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis causados por Emselex são normalmente ligeiros e temporários.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Reações alérgicas graves, com inchaço, especialmente da face e do pescoço (angioedema).

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

Boca seca, prisão de ventre.

Frequentes (podem afetar menos de 1 em 10 pessoas)

Dor de cabeça, dor abdominal, indigestão, sensação de mal-estar, olho seco, secura nasal.

Pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em 100 pessoas)

Fadiga, lesão accidental, inchaço facial, pressão arterial elevada, diarreia, flatulência, ulceração da membrana mucosa da boca, aumento das enzimas do fígado (isto demonstra o funcionamento anormal do fígado), inchaço, incluindo inchaço das mãos, tornozelos ou pés, tonturas, sonolência, alterações do raciocínio, corrimento nasal (rinite), tosse, respiração superficial, pele seca, comichão, lesões na pele, sudação, distúrbios visuais, incluindo visão turva, distúrbios do sabor, alteração ou infecção do trato urinário, impotência, comichão e corrimento vaginal, dor na bexiga, incapacidade de esvaziar a bexiga.

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Confusão, humor depressivo/humor alterado, alucinações, espasmos musculares.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Emselex

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Manter os blisters dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize se a embalagem estiver danificada ou mostrar sinais de adulteração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Emselex

- A substância ativa é a darifenacina. Cada comprimido contém 15 mg de darifenacina (na forma de bromidrato).
- Os outros componentes são hidrogenofosfato de cálcio (anidro), hipromelose, estearato de magnésio, polietilenoglicol, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspetto de Emselex e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de liberação prolongada de Emselex 15 mg são cor-de-laranja claro, redondos e convexos, com “DF” gravado num dos lados e “15” no lado oposto.

Cada embalagem contém 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimidos como embalagem unitária ou embalagem múltipla contendo 140 (10x14) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Áustria

Fabricante

DREHM Pharma GmbH

Grünbergstrasse 15/3/3

1120 Wien

Áustria

Aspen Bad Oldesloe GmbH

Industriestrasse 32-36

23843 Bad Oldesloe

Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para darifenacina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Em vista dos dados disponíveis sobre o(s) risco(s) provenientes da literatura, de notificações espontâneas, incluindo 8 casos com uma relação temporal estreita, um *de-challenge* e/ou *re-challenge* positivo e em vista de um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre darifenacina e estado confusional é, no mínimo, uma possibilidade razoável.

Em vista dos dados disponíveis sobre o(s) risco(s) provenientes da literatura, de notificações espontâneas, incluindo 2 casos com um *de-challenge*, um *re-challenge* positivo e um “tempo até o seu aparecimento” compatível, 5 casos com um “tempo até o seu aparecimento” compatível e um *de-challenge* positivo e outros 13 casos com uma relação temporal estreita, o PRAC considera que uma relação causal entre darifenacina e espasmos musculares é, no mínimo, uma possibilidade razoável.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm darifenacina deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a darifenacina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) darifenacina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.