Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Emselex, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (VR/0000235712).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emselex](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/emselex)

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conţine darifenacin 7,5 mg (sub formă de bromhidrat)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. formA FARMACEUTICĂ**

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimat albe, rotunde, convexe, inscripţionate cu ”DF” pe o parte şi cu ”7.5” pe cealaltă parte.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul simptomatic al incontinenţei prin micţiuni imperioase şi/sau al frecvenţei urinare crescute şi al necesităţii imperioase care poate apărea la pacienţii adulţi cu sindromul de vezică urinară hiperactivă.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

*Adulţi*

Doza iniţială recomandată este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului, pacienţii trebuie reevaluaţi. În cazul pacienţilor care necesită o ameliorare substanţială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcţie de reactivitatea individuală.

*Pacienţi vârstnici(≥ 65 ani)*

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii vârstnici este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului, pacienţii trebuie reevaluaţi, pentru a se determina eficacitatea şi siguranţa.În cazul pacienţilor care prezintă un profil de tolerabilitate acceptabil, dar necesită o ameliorare substanţială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcţie de reactivitatea individuală (vezi pct. 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Emselex nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea.

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale. Cu toate acestea, tratamentul la acest grup de pacienţi trebuie realizat cu precauţie (vezi pct*.* 5.2).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A). Cu toate acestea, la acest grup de pacienţi, există un risc de expunere crescută (vezi pct.5.2).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child Pugh B), tratamentul trebuie efectuat numai dacă beneficiul depăşeşte riscul, iar doza administrată trebuie să fie limitată la 7,5 mg pe zi (vezi pct.5.2). Emselex este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3).

*Pacienţii cărora li se administrează un tratament concomitent cu substanţe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 sau inhibitori moderaţi ai CYP3A4*

În cazul pacienţilor cărora li se administrează substanţe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6, cum ar fi paroxetina, terbinafina, chinidina şi cimetidina, tratamentul trebuie început cu doza de 7,5 mg. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acţionat cu precauţie.

În cazul pacienţilor cărora li se administrează substanţe care sunt inhibitori moderaţi ai CYP3A4, cum ar fi fluconazolul, sucul de grepfrut şi eritromicina, doza iniţială recomandată este de 7,5 mg pe zi. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acţionat cu precauţie.

Mod de administrare

Emselex trebuie administrat oral. Comprimatele trebuie luate o dată pe zi, cu lichid. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente şi trebuie înghiţite întregi, nu mestecate, rupte în bucăţi sau sfărâmate.

**4.3 Contraindicaţii**

Emselexeste contraindicat la pacienţii cu:

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.
* Retenţie urinară.
* Retenţie gastrică.
* Glaucom cu unghi închis necontrolat.
* Miastenie gravis.
* Insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C).
* Colită ulceroasă severă.
* Megacolon toxic.
* Tratament concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct.4.5).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Emselex trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu neuropatie autonomă, hernie hiatală, obstrucţie subvezicală a fluxului urinar semnificativă din punct de vedere clinic, risc de retenţie urinară, constipaţie severă sau tulburări obstructive gastro-intestinale, cum ar fi stenoza pilorică.

Emselex trebuie administrat cu precauţie pacienţilor trataţi pentru glaucom cu unghi închis (vezi pct.4.3).

Înaintea începerii tratamentului cu Emselex trebuie evaluate alte cauze de micţiuni frecvente (insuficienţă cardiacă sau boli renale). Dacă există o infecţie a căilor urinare, trebuie început un tratament antibacterian adecvat.

Emselex trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu risc de motilitate gastro-intestinală scăzută, reflux gastro-esofagian şi/sau cărora le sunt administrate concomitent medicamente (cum ar fi bifosfonaţi cu administrare orală) care pot determina sau agrava esofagita.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţii care prezintă o cauză neurogenă a hiperactivităţii muşchiului detrusor.

Este necesară prudenţă în prescrierea antimuscarinicelor la pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente.

Ca şi în cazul altor medicamente antimuscarinice, pacienţii trebuie sfătuiţi să întrerupă administrarea Emselex şi să solicite asistenţă medicală dacă prezintă edem la nivelul limbii sau larofaringelui sau dacă au dificultăţi de respiraţie (vezi pct. 4.8).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Efecte ale altor medicamente asupra darifenacinului

Metabolizarea darifenacinului este mediată în primul rând de către enzimele citocromului P450 CYP2D6 şi CYP3A4. De aceea, inhibitorii acestor enzime pot creşte expunerea la darifenacin.

Inhibitori CYP2D6

La pacienţii cărora li se administrează substanţe ce sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 (de exemplu paroxetina, terbinafina, cimetidina şi chinidina), doza iniţială recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2D6 conduce la o creştere a expunerii (de exemplu de 33% în cazul administrării a 20 mg paroxetină la o doză de 30 mg darifenacin).

Inhibitori CYP3A4

Darifenacinul nu trebuie utilizat împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3), precum inhibitorii de proteinază (de exemplu ritonavir), ketoconazolul şi itraconazolul. Inhibitori puternici ai glicoproteinei-P, precum ciclosporina şi verapamilul trebuie, de asemenea, evitaţi. Administrarea concomitentă de darifenacin 7,5 mg cu ketoconazol 400 mg, inhibitor puternic al CYP3A4, a avut ca rezultat creşterea de 5 ori a ASC a darifenacinului la starea de echilibru. În cazul subiecţilor metabolizatori lenţi, expunerea la darifenacin a crescut de aproximativ 10 ori. Datorită rolului mai mare al CYP3A4 în cazul dozelor mai mari de darifenacin, se aşteaptă ca magnitudinea efectului să fie încă şi mai pronunţată în cazul asocierii ketoconazolului cu 15 mg darifenacin.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori moderaţi ai CYP3A4, precum eritromicina, claritromicina, telitromicina, fluconazolul şi sucul de grepfrut, doza iniţială de darifenacin recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Valorile ASC24 şi Cmax ale darifenacinului pentru doza de 30 mg administrată o dată pe zi subiecţilor metabolizatori rapizi au fost cu 95% şi 128% mai mari atunci când eritromicina (inhibitor moderat al CYP3A4) a fost administrată concomitent cu darifenacinul, decât atunci când darifenacinul a fost administrat singur.

*Inductori enzimatici*

Este probabil ca substanţele care sunt inductori ai enzimei CYP3A4, precum rifampicina, carbamazepina, barbituricile şi sunătoarea (*Hypericum perforatum*) să scadă concentraţiile plasmatice ale darifenacinului.

Efecte ale darifenacinului asupra altor medicamente

Substraturi CYP2D6

Darifenacinul este un inhibitor moderat al enzimei CYP2D6. Este necesară prudenţă atunci când darifenacinul este utilizat concomitent cu medicamente care sunt predominant metabolizate de către CYP2D6 şi care prezintă un indice terapeutic îngust, precum flecainida, tioridazina sau antidepresivele triciclice, precum imipramina. Efectele darifenacinului asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 sunt în principal relevante din punct de vedere clinic pentru substraturile CYP2D6 a căror doză este crescută treptat individual.

Substraturi CYP3A4

Tratamentul cu darifenacin a avut ca rezultat o creştere modestă a expunerii la midazolam, substrat CYP3A4. Totuşi, datele disponibile nu indică faptul că darifenacinul modifică clearance-ul sau biodisponibilitatea midazolamului. Aşadar, se poate trage concluzia că administrarea de darifenacin nu modifică farmacocinetica substraturilor CYP3A4, *in vivo*. Interacţiunea cu midazolamul nu prezintă relevanţă clinică, aşadar nu este necesară modificarea dozei pentru substraturile CYP3A4.

*Warfarină*

Pentru warfarină, trebuie continuată monitorizarea terapeutică standard a timpului de protrombină. Efectul warfarinei asupra timpului de protrombină nu a fost modificat în cazul administrării concomitente a darifenacinului.

*Digoxină*

În cazul digoxinei, trebuie efectuată monitorizarea terapeutică a medicamentului la începutul şi la sfârşitul tratamentului cu darifenacin, precum şi în momentul modificării dozei de darifenacin. Darifenacin în doză de 30 mg o dată pe zi (de două ori mai mult decât doza zilnică recomandată), administrat concomitent cu digoxina la starea de echilibru, a avut ca rezultat o creştere mică a expunerii la digoxină (ASC: 16% şi Cmax: 20%). Creşterea expunerii la digoxină ar putea fi determinată de competiţia dintre darifenacin şi digoxină pentru glicoproteina-P. Alte interacţiuni legate de transportator nu pot fi excluse.

*Antimuscarinice*

Ca şi în cazul altor antimuscarinice, utilizarea concomitentă a medicamentelor cu proprietăţi antimuscarinice, precum oxibutinina, tolterodina şi flavoxatul poate avea ca rezultat efecte terapeutice şi secundare mai pronunţate. În cazul administrării concomitente de antimuscarinice cu anti-parkinsoniene şi antidepresive triciclice poate să apară potenţarea efectelor anticolinergice. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii privind interacţiunea cu anti-parkinsoniene şi antidepresive triciclice.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea de darifenacin la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra naşterii (pentru detalii, vezi pct.5.3). Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Darifenacin se excretă în laptele şobolanilor. Nu se cunoaşte dacă darifenacinul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat natural. Decizia de a evita alăptarea sau de a nu se efectua terapia cu Emselex în timpul alăptării trebuie să se bazeze pe o comparaţie a beneficiilor şi riscurilor.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la darifenacin privind fertilitatea la om. Darifenacin nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolani, masculi sau femele, sau niciun efect asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la şobolani şi câini (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Femeile cu potenţial fertil trebuie informate cu privire la lipsa datelor referitoare la fertilitate, iar Emselex trebuie administrat numai după evaluarea riscurilor şi beneficiilor individuale.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Ca şi în cazul altor antimuscarinice, Emselex poate produce reacţii cum sunt ameţeală, vedere înceţoşată, insomnie şi somnolenţă. Pacienţii care prezintă aceste reacţii adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje. În cazul Emselex, aceste reacţii adverse au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumat al profilului de siguranţă

Conform profilului farmacologic, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost xerostomie (20,2% şi 35% pentru doza de 7,5 mg şi, respectiv 15 mg, 18,7% după o ajustare flexibilă a dozei şi 8% – 9% pentru placebo) şi constipaţia (14,8% şi 21% pentru doza de 7,5 mg şi, respectiv 15 mg, 20,9% după o ajustare flexibilă a dozei şi 5,4% – 7,9% pentru placebo). Efectele anticolinergice sunt, în general, dependente de doză.

Cu toate acestea, procentul de pacienţi care au întrerupt tratamentul datorită acestor reacţii adverse a fost mic (xerostomie: 0% – 0,9% şi constipaţie: 0,6% – 2,2% pentru darifenacin, în funcţie de doză; şi 0% şi 0,3% pentru placebo pentru xerostomie şi, respectiv constipaţie).

Listă tabelară a reacţiilor adverse

Frecvenţa reacţiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1: Reacţii adverse ale Emselex, comprimate cu eliberare prelungită, 7,5 mg şi 15 mg

|  |
| --- |
| **Infecţii şi infestări** |
| Mai puţin frecvente | Infecţii ale căilor urinare |
| **Tulburări psihice** |
| Mai puţin frecvente | Insomnie, gândire anormală |
| Cu frecvență necunoscută | Stare de confuzie\* |
| Cu frecvență necunoscută | Stare depresivă/modificată\* |
| Cu frecvență necunoscută | Halucinații\* |
| **Tulburări ale sistemului nervos** |
| Frecvente | Cefalee |
| Mai puţin frecvente | Ameţeală, disgeuzie, somnolenţă |
| **Tulburări oculare** |
| Frecvente | Xeroftalmie |
| Mai puţin frecvente | Vedere anormală, inclusiv vedere înceţoşată |
| **Tulburări vasculare** |
| Mai puţin frecvente | Hipertensiune arterială |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** |
| Frecvente | Uscăciune nazală |
| Mai puţin frecvente | Dispnee, tuse, rinită |
| **Tulburări gastro-intestinale** |
| Foarte frecvente | Constipaţie, xerostomie |
| Frecvente | Durere abdominală, greaţă, dispepsie |
| Mai puţin frecvente | Flatulenţă, diaree, stomatită ulcerativă |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** |
| Mai puţin frecventeCu frecvenţă necunoscută | Erupţie cutanată tranzitorie, xerodermie, prurit, hiperhidrozăReacții de hipersensibilitate generalizate, incluzând edem angioneurotic\* |
| **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv** |
| Cu frecvență necunoscută | Spasme musculare\* |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |
| Mai puţin frecvente | Retenţie urinară, tulburări ale căilor urinare, dureri ale vezicii urinare |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului** |
| Mai puţin frecvente | Disfuncţie erectilă, vaginită |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** |
| Mai puţin frecvente | Edem periferic, astenie, edem facial, edem |
| **Investigaţii diagnostice** |
| Mai puţin frecvente | Valori crescute ale concentraţiilor serice ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale concentraţiilor serice ale alanin aminotransferazei |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** |
| Mai puţin frecvente | Răniri |

\*observate în experiența ulterioară introducerii pe piață

Descrierea anumitor reacţii adverse

În studiile clinice pivot cu doze de Emselex de 7,5 mg şi 15 mg, reacţiile adverse au fost raportate conform tabelului de mai sus. Majoritatea reacţiilor adverse au avut o intensitate uşoară sau moderată şi nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului la majoritatea pacienţilor.

Tratamentul cu Emselex poate masca simptome asociate bolilor vezicii biliare. Cu toate acestea, nu a existat asociere între apariţia evenimentelor adverse la nivelul sistemului biliar la pacienţii trataţi cu darifenacin şi creşterea vârstei.

Incidenţa reacţiilor adverse asociate dozelor de Emselex de 7,5 mg şi 15 mg a scăzut în timpul perioadei de tratament de până la 6 luni. De asemenea, o tendinţă similară a fost observată la procentul de pacienţi care au întrerupt tratamentul.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În studii clinice Emselex a fost administrat în doze de până la 75 mg (de cinci ori doza terapeutică maximă). Cele mai frecvente reacţii adverse observate au fost xerostomia, constipaţia, cefaleea, dispepsia şi uscăciunea mucoasei nazale. Cu toate acestea, supradozajul cu darifenacin poate conduce, potenţial, la efecte anticolinergice severe şi trebuie tratat corespunzător. Tratamentul trebuie să vizeze reversia simptomelor anticolinergice, sub supraveghere medicală atentă. Utilizarea unor medicamente precum fizostigmina pot susţine reversia acestor simptome.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru micțiuni frecvente și incontinență urinară, codul ATC: G04BD10.

Mecanism de acţiune

*In vitro,* darifenacinul este un antagonist selectiv al receptorului muscarinic M3 (M3 SRA). Receptorul M3 este subtipul principal care controlează contracţia musculaturii vezicii urinare. Nu se cunoaşte dacă această selectivitate pentru receptorul M3 se traduce în vreun avantaj clinic, în cazul tratării simptomelor sindromului de vezică urinară hiperactivă.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile cistometrice realizate cu darifenacin la pacienţii care prezentau contracţii involuntare ale vezicii urinare au indicat o capacitate a vezicii urinare crescută , un prag de volum crescut pentru contracţiile instabile şi o frecvenţă diminuată a contracţiilor instabile ale detrusorului.

Tratamentul cu Emselex, administrat în doze de 7,5 mg şi 15 mg pe zi a fost investigat în cadrul a patru studii clinice dublu-orb, de fază III, randomizate, controlate, realizate la pacienţi de sex masculin şi feminin cu simptome de vezică urinară hiperactivă. După cum se poate observa în Tabelul 2 de mai jos, o analiză comună a 3 dintre studiile în care Emselex a fost administrat atât în doză de 7,5 mg cât şi de 15 mg a furnizat o îmbunătăţire semnificativă statistic, a obiectivului final principal, reducerea episoadelor de incontinenţă, comparativ cu placebo.

Tabelul 2: Analiza comună a datelor provenind din trei studii clinice de fază III care evaluează dozele fixe de 7,5 mg şi 15 mg Emselex

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Doza | N | Episoade de incontinenţă pe săptămână | IÎ 95% | ValoareaP2 |
| Intrarea în studiu(mediană) | Săptămâna 12(mediană) | Modificare faţă de intrarea în studiu(mediană) | Diferenţe faţă de placebo1(mediană) |
| Emselex 7,5 mg o dată pe zi | 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 o dată pe zi | 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 Estimarea Hodges Lehmann: valoarea mediană a diferenţei faţă de placebo privind modificarea valorilor de la intrarea în studiu

2 Testul Wilcoxon stratificat privind diferenţa faţă de placebo.

Dozele de Emselex de 7,5 mg şi 15 mg au redus în mod semnificativ atât severitatea cât şi numărul de episoade de micţiuni imperioase şi numărul de micţiuni, crescând în aceleaşi timp, în mod semnificativ, volumul mediu de urină eliminat la o micţiune faţă de data intrării în studiu.

Dozele de Emselex 7,5 mg şi 15 mg au fost asociate cu îmbunătăţiri semnificative statistic faţă de placebo, în ceea ce priveşte unele aspecte ale calităţii vieţii, care au fost evaluate prin utilizarea Chestionarului Kings Health incluzând impactul incontinenţei, limitările acţiunilor, limitările sociale şi măsurile privind severitatea.

În cazul ambelor doze de 7,5 mg şi 15 mg, reducerea mediană exprimată procentual faţă de intrarea în studiu în ceea ce priveşte numărul de episoade de incontinenţă pe săptămână a fost similar la pacienţii de sex masculin şi feminin. Diferenţele observate faţă de placebo, în cazul pacienţilor de sex masculin, în ceea ce priveşte procentajul şi reducerile absolute ale episoadelor de incontinenţă au fost mai mici faţă de pacienţii de sex feminin.

Efectul tratamentului cu 15 mg şi 75 mg darifenacin asupra intervalului QT/QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu realizat pe un grup de 179 adulţi sănătoşi (44% de sex masculin: 56% de sex feminin), cu vârste cuprinse între 18 şi 65 ani, timp de 6 zile (până la atingerea concentraţiei de echilibru). Dozele terapeutice şi supra-terapeutice de darifenacin nu au avut ca rezultat prelungirea intervalului QT/QTc faţă de începerea studiului, comparativ cu placebo, în cazul expunerii maxime la darifenacin.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Darifenacinul este metabolizat de CYP3A4 şi CYP2D6. Datorită diferenţelor genetice, la aproximativ 7% din persoanele de rasă caucaziană, enzima CYP2D6 lipseşte şi despre aceste persoane se spune că sunt metabolizatori lenţi. Câteva procente din cadrul populaţiei au niveluri crescute ale enzimei CYP2D6 (metabolizatori ultrarapizi). Informaţiile de mai jos se aplică subiecţilor cu o activitate normală a CYP2D6 (metabolizatori rapizi), dacă nu se specifică altfel.

Absorbţie

Datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic, darifenacinul prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 15% şi 19% după dozele de 7,5 mg şi 15 mg pe zi, la starea de echilibru. Concentraţii plasmatice maxime s-au atins la aproximativ 7 ore după administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, iar concentraţiile la starea de echilibru au fost realizate la 6 zile după administrare. La starea de echilibru, fluctuaţiile între maximul şi minimul concentraţiilor de darifenacin sunt mici (PTF: 0,87 pentru 7,5 mg şi 0,76 pentru 15 mg), menţinându-se astfel nivelele terapeutice plasmatice pe perioada administrării. Alimentaţia nu are nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului în timpul administrării de doze repetate de comprimate cu eliberare prelungită.

Distribuţie

Darifenacinul este o bază lipofilică şi se leagă de proteinele plasmatice în procent de 98% (în principal de alfa-1-acid-glicoproteină). Volumul de distribuţie la starea de echilibru (Vss) este estimat a fi de 163 litri.

Metabolism

După administrarea pe cale orală darifenacinul este intens metabolizat de către ficat.

Darifenacinul este supus unei metabolizări semnificative la nivelul citocromilor hepatici CYP3A4 şi CYP2D6 şi din peretele intestinal CYP3A4. Cele trei căi metabolice principale sunt următoarele:

monohidroxilare a inelului dihidrobenzofuranic;

deschiderea inelului dihidrobenzofuranic şi

N-dezalchilarea azotului pirolidinic.

Produşii iniţiali ai căilor metabolice de hidroxilare şi N-dezalchilare sunt metaboliţi principali circulanţi, dar nici unul nu contribuie în mod semnificativ la efectul clinic de ansamblu al darifenacinului.

Farmacocinetica darifenacinului la starea de echilibru este dependentă de doză, datorită saturării enzimei CYP2D6.

Dublarea dozei de darifenacin de la 7,5 mg la 15 mg are ca rezultat o creştere cu 150% a expunerii la starea de echilibru. Această dependenţă de doză este probabil determinată de saturaţia căii de metabolizare catalizată de CYP2D6, probabil asociată cu o saturare a metabolizării mediate de către CYP3A4 din peretele intestinal.

Excreţia

După administrarea orală a unei doze de darifenacin marcat cu 14C, soluţie, la voluntari sănătoşi, aproximativ 60% din radioactivitate a fost regăsită în urină şi 40% în materiile fecale. Numai un mic procent din doza excretată a fost darifenacin nemetabolizat (3%). Clearance-ul estimat pentru darifenacin este de 40 litri/oră. Timpul de înjumătăţire prin eliminare al darifenacinului la administrarea de doze repetate este de aproximativ 13‑19 ore.

Grupe speciale de pacienţi

*Sex*

O analiză populaţională farmacocinetică a datelor pacienţilor a indicat faptul că expunerea la darifenacin a fost cu 23% mai mică în cazul pacienţilor de sex masculin, în comparaţie cu pacienţii de sex feminin (vezi pct.5.1).

*Pacienţi vârstnici*

O analiză populaţională farmacocinetică a datelor pacienţilor a indicat o tendinţă de scădere a clearance-ului cu vârsta (19% per decadă, pe baza analizei populaţionale farmacocinetice de fază III, la pacienţi cu vârste între 60 şi 89 ani), vezi pct.4.2.

*Pacienţi pediatrici*

Farmacocinetica darifenacinului nu a fost stabilită la populaţia pediatrică.

*Metabolizatori lenţi CYP2D6*

Metabolizarea darifenacinului de către metabolizatorii lenţi CYP2D6 este în principal realizată de către CYP3A4. În cadrul unui studiu farmacocinetic, expunerea la starea de echilibru a metabolizatorilor lenţi a fost cu 164% şi 99% mai mare în timpul tratamentului cu 7,5 mg, şi respectiv 15 mg, o dată pe zi. Cu toate acestea, o analiză populaţională farmacocinetică a datelor de fază III, a indicat faptul că în medie expunerea la starea de echilibru este cu 66% mai mare în cazul metabolizatorilor lenţi decât în cazul metabolizatorilor rapizi. S-a constatat o suprapunere considerabilă a intervalelor de expunere observate la aceste două grupuri populaţionale (vezi pct.4.2).

*Insuficienţă renală*

Un mic studiu efectuat la subiecţi (n=24) care prezentau grade diferite de insuficienţă renală (clearance-ul creatininei între 10 ml/min şi 136 ml/min) cărora li s-au administrat 15 mg de darifenacin o dată pe zi până la atingerea stării de echilibru a demonstrat faptul că nu există nici o legătură între funcţia renală şi clearance-ul darifenacinului (vezi pct.4.2).

*Insuficienţă hepatică*

Farmacocinetica darifenacinului a fost investigată la subiecţi cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) cărora li s-au administrat 15 mg darifenacin o dată pe zi, până la atingerea stării de echilibru. Insuficienţa hepatică uşoară nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului. Cu toate acestea, legarea de proteinele plasmatice a darifenacinului a fost modificată de către insuficienţa hepatică moderată. Expunerea la darifenacin nelegat a fost estimată a fi de 4,7 ori mai mare la subiecţii cu insuficienţă hepatică moderată decât în cazul subiecţilor cu funcţie hepatică normală (vezi pct.4.2).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele preclinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea şi carcinogenitatea. Nu au existat efecte asupra fertilităţii la şobolani masculi şi femele, trataţi cu doze orale de până la 50 mg/kg şi zi (de 78 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea dozei umane maxime recomandate [DUMR]). Nu au existat efecte asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la câini trataţi timp de 1 an cu doze orale de până la 6 mg/kg şi zi (de 82 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR). Darifenacin nu a avut efecte teratogene la şobolani şi iepuri la administrarea de doze de până la 50, respectiv 30 mg/kg şi zi. La doza de 50 mg/kg şi zi la şobolani (de 59 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat osificarea întârziată a vertebrelor sacrale şi caudale. La doza de 30 mg/kg şi zi la iepuri (de 28 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat toxicitate maternă şi fetotoxicitate (pierdere crescută post-implantare şi număr scăzut de fetuşi viabili per naştere). În cadrul studiilor peri- şi post-natale la şobolani, au fost observate distocie, număr crescut de decese fetale *in utero* şi toxicitatea dezvoltării post-natale (greutatea corporală a puilor şi referinţe ale dezvoltării) la niveluri de expunere sistemică de până la 11 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu, anhidru

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Film

Polietilenglicol

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Blistere din PVC transparent /CTFE/aluminiu sau din PVC transparent /PVDC/aluminiu, în cutii de carton, ce conţin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate, ca unitate comercială, sau ambalaje colective care conţin 140 (10x14) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/04/294/001-006

EU/1/04/294/013

EU/1/04/294/015-020

EU/1/04/294/027

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 22 Octombrie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 24 Septembrie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului http://www.ema.europa.eu

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conţine darifenacin 15 mg (sub formă de bromhidrat)

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. formA FARMACEUTICĂ**

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimat de culoarea piersicii, rotunde, convexe, inscripţionate cu ”DF” pe o parte şi cu ”15” pe cealaltă parte.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul simptomatic al incontinenţei prin micţiuni imperioase şi/sau al frecvenţei urinare crescute şi al necesităţii imperioase care poate apărea la pacienţii adulţi cu sindromul de vezică urinară hiperactivă.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

*Adulţi*

Doza iniţială recomandată este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului, pacienţii trebuie reevaluaţi. În cazul pacienţilor care necesită o ameliorare substanţială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcţie de reactivitatea individuală.

*Pacienţi vârstnici(≥ 65 ani)*

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii vârstnici este de 7,5 mg pe zi. După 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului, pacienţii trebuie reevaluaţi, pentru a se determina eficacitatea şi siguranţa.În cazul pacienţilor care prezintă un profil de tolerabilitate acceptabil, dar necesită o ameliorare substanţială a simptomelor, doza poate fi crescută la 15 mg zilnic, în funcţie de reactivitatea individuală (vezi pct. 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Emselex nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale. Cu toate acestea, tratamentul la acest grup de pacienţi trebuie realizat cu precauţie (vezi pct*.* 5.2).

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A). Cu toate acestea, la acest grup de pacienţi, există un risc de expunere crescută (vezi pct.5.2).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child Pugh B), tratamentul trebuie efectuat numai dacă beneficiul depăşeşte riscul, iar doza administrată trebuie să fie limitată la 7,5 mg pe zi (vezi pct.5.2). Emselex este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3).

Pacienţii cărora li se administrează un tratament concomitent cu substanţe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 sau inhibitori moderaţi ai CYP3A4

În cazul pacienţilor cărora li se administrează substanţe care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6, cum ar fi paroxetina, terbinafina, chinidina şi cimetidina, tratamentul trebuie început cu doza de 7,5 mg. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acţionat cu precauţie.

În cazul pacienţilor cărora li se administrează substanţe care sunt inhibitori moderaţi ai CYP3A4, cum ar fi fluconazolul, sucul de grepfrut şi eritromicina, doza iniţială recomandată este de 7,5 mg pe zi. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Cu toate acestea, trebuie acţionat cu precauţie.

Mod de administrare

Emselex trebuie administrat oral. Comprimatele trebuie luate o dată pe zi, cu lichid. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente şi trebuie înghiţite întregi, nu mestecate, rupte în bucăţi sau sfărâmate.

**4.3 Contraindicaţii**

Emselexeste contraindicat la pacienţii cu:

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1.
* Retenţie urinară.
* Retenţie gastrică.
* Glaucom cu unghi închis necontrolat.
* Miastenie gravis.
* Insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C).
* Colită ulceroasă severă.
* Megacolon toxic.
* Tratament concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct.4.5).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Emselex trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu neuropatie autonomă, hernie hiatală, obstrucţie subvezicală a fluxului urinar semnificativă din punct de vedere clinic, risc de retenţie urinară, constipaţie severă sau tulburări obstructive gastro-intestinale, cum ar fi stenoza pilorică.

Emselex trebuie administrat cu precauţie pacienţilor trataţi pentru glaucom cu unghi închis (vezi pct.4.3).

Înaintea începerii tratamentului cu Emselex trebuie evaluate alte cauze de micţiuni frecvente (insuficienţă cardiacă sau boli renale). Dacă există o infecţie a căilor urinare, trebuie început un tratament antibacterian adecvat.

Emselex trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu risc de motilitate gastro-intestinală scăzută, reflux gastro-esofagian şi/sau cărora le sunt administrate concomitent medicamente (cum ar fi bifosfonaţi cu administrare orală) care pot determina sau agrava esofagita.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţii care prezintă o cauză neurogenă a hiperactivităţii muşchiului detrusor.

Este necesară prudenţă în prescrierea antimuscarinicelor la pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente.

Ca şi în cazul altor medicamente antimuscarinice, pacienţii trebuie sfătuiţi să întrerupă administrarea Emselex şi să solicite asistenţă medicală dacă prezintă edem la nivelul limbii sau larofaringelui sau dacă au dificultăţi de respiraţie (vezi pct. 4.8).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Efecte ale altor medicamente asupra darifenacinului

Metabolizarea darifenacinului este mediată în primul rând de către enzimele citocromului P450 CYP2D6 şi CYP3A4. De aceea, inhibitorii acestor enzime pot creşte expunerea la darifenacin.

Inhibitori CYP2D6

La pacienţii cărora li se administrează substanţe ce sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 (de exemplu paroxetina, terbinafina, cimetidina şi chinidina), doza iniţială recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2D6 conduce la o creştere a expunerii (de exemplu de 33% în cazul administrării a 20 mg paroxetină la o doză de 30 mg darifenacin).

Inhibitori CYP3A4

Darifenacinul nu trebuie utilizat împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.3), precum inhibitorii de proteinază (de exemplu ritonavir), ketoconazolul şi itraconazolul. Inhibitori puternici ai glicoproteinei-P, precum ciclosporina şi verapamilul trebuie, de asemenea, evitaţi. Administrarea concomitentă de darifenacin 7,5 mg cu ketoconazol 400 mg, inhibitor puternic al CYP3A4, a avut ca rezultat creşterea de 5 ori a ASC a darifenacinului la starea de echilibru. În cazul subiecţilor metabolizatori lenţi, expunerea la darifenacin a crescut de aproximativ 10 ori. Datorită rolului mai mare al CYP3A4 în cazul dozelor mai mari de darifenacin, se aşteaptă ca magnitudinea efectului să fie încă şi mai pronunţată în cazul asocierii ketoconazolului cu 15 mg darifenacin.

În cazul administrării concomitente cu inhibitori moderaţi ai CYP3A4, precum eritromicina, claritromicina, telitromicina, fluconazolul şi sucul de grepfrut, doza iniţială de darifenacin recomandată trebuie să fie de 7,5 mg pe zi. Pentru a obţine un răspuns clinic îmbunătăţit doza poate fi crescută la 15 mg pe zi, cu condiţia ca doza să fie bine tolerată. Valorile ASC24 şi Cmax ale darifenacinului pentru doza de 30 mg administrată o dată pe zi subiecţilor metabolizatori rapizi au fost cu 95% şi 128% mai mari atunci când eritromicina (inhibitor moderat al CYP3A4) a fost administrată concomitent cu darifenacinul, decât atunci când darifenacinul a fost administrat singur.

*Inductori enzimatici*

Este probabil ca substanţele care sunt inductori ai enzimei CYP3A4, precum rifampicina, carbamazepina, barbituricile şi sunătoarea (*Hypericum perforatum*) să scadă concentraţiile plasmatice ale darifenacinului.

Efecte ale darifenacinului asupra altor medicamente

Substraturi CYP2D6

Darifenacinul este un inhibitor moderat al enzimei CYP2D6. Este necesară prudenţă atunci când darifenacinul este utilizat concomitent cu medicamente care sunt predominant metabolizate de către CYP2D6 şi care prezintă un indice terapeutic îngust, precum flecainida, tioridazina sau antidepresivele triciclice, precum imipramina. Efectele darifenacinului asupra metabolizării substraturilor CYP2D6 sunt în principal relevante din punct de vedere clinic pentru substraturile CYP2D6 a căror doză este crescută treptat individual.

Substraturi CYP3A4

Tratamentul cu darifenacin a avut ca rezultat o creştere modestă a expunerii la midazolam, substrat CYP3A4. Totuşi, datele disponibile nu indică faptul că darifenacinul modifică clearance-ul sau biodisponibilitatea midazolamului. Aşadar, se poate trage concluzia că administrarea de darifenacin nu modifică farmacocinetica substraturilor CYP3A4, *in vivo*. Interacţiunea cu midazolamul nu prezintă relevanţă clinică, aşadar nu este necesară modificarea dozei pentru substraturile CYP3A4.

*Warfarină*

Pentru warfarină, trebuie continuată monitorizarea terapeutică standard a timpului de protrombină. Efectul warfarinei asupra timpului de protrombină nu a fost modificat în cazul administrării concomitente a darifenacinului.

*Digoxină*

În cazul digoxinei, trebuie efectuată monitorizarea terapeutică a medicamentului la începutul şi la sfârşitul tratamentului cu darifenacin, precum şi în momentul modificării dozei de darifenacin. Darifenacin în doză de 30 mg o dată pe zi (de două ori mai mult decât doza zilnică recomandată), administrat concomitent cu digoxina la starea de echilibru, a avut ca rezultat o creştere mică a expunerii la digoxină (ASC: 16% şi Cmax: 20%). Creşterea expunerii la digoxină ar putea fi determinată de competiţia dintre darifenacin şi digoxină pentru glicoproteina-P. Alte interacţiuni legate de transportator nu pot fi excluse.

*Antimuscarinice*

Ca şi în cazul altor antimuscarinice, utilizarea concomitentă a medicamentelor cu proprietăţi antimuscarinice, precum oxibutinina, tolterodina şi flavoxatul poate avea ca rezultat efecte terapeutice şi secundare mai pronunţate. În cazul administrării concomitente de antimuscarinice cu anti-parkinsoniene şi antidepresive triciclice poate să apară potenţarea efectelor anticolinergice. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii privind interacţiunea cu anti-parkinsoniene şi antidepresive triciclice.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Există un volum limitat de date privind utilizarea de darifenacin la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra naşterii (pentru detalii, vezi pct.5.3). Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Darifenacin se excretă în laptele şobolanilor. Nu se cunoaşte dacă darifenacinul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat natural. Decizia de a evita alăptarea sau de a nu se efectua terapia cu Emselex în timpul alăptării trebuie să se bazeze pe o comparaţie a beneficiilor şi riscurilor.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la darifenacin privind fertilitatea la om. Darifenacin nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolani, masculi sau femele, sau niciun efect asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la şobolani şi câini (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Femeile cu potenţial fertil trebuie informate cu privire la lipsa datelor referitoare la fertilitate, iar Emselex trebuie administrat numai după evaluarea riscurilor şi beneficiilor individuale.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Ca şi în cazul altor antimuscarinice, Emselex poate produce reacţii cum sunt ameţeală, vedere înceţoşată, insomnie şi somnolenţă. Pacienţii care prezintă aceste reacţii adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje. În cazul Emselex, aceste reacţii adverse au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumat al profilului de siguranţă

Conform profilului farmacologic, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost xerostomie (20,2% şi 35% pentru doza de 7,5 mg şi, respectiv 15 mg, 18,7% după o ajustare flexibilă a dozei şi 8% – 9% pentru placebo) şi constipaţia (14,8% şi 21% pentru doza de 7,5 mg şi, respectiv 15 mg, 20,9% după o ajustare flexibilă a dozei şi 5,4% – 7,9% pentru placebo). Efectele anticolinergice sunt, în general, dependente de doză.

Cu toate acestea, procentul de pacienţi care au întrerupt tratamentul datorită acestor reacţii adverse a fost mic (xerostomie: 0% – 0,9% şi constipaţie: 0,6% – 2,2% pentru darifenacin, în funcţie de doză; şi 0% şi 0,3% pentru placebo pentru xerostomie şi, respectiv constipaţie).

Listă tabelară a reacţiilor adverse

Frecvenţa reacţiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1: Reacţii adverse ale Emselex, comprimate cu eliberare prelungită, 7,5 mg şi 15 mg

|  |
| --- |
| **Infecţii şi infestări** |
| Mai puţin frecvente | Infecţii ale căilor urinare |
| **Tulburări psihice** |
| Mai puţin frecvente | Insomnie, gândire anormală |
| Cu frecvență necunoscută | Stare de confuzie\* |
| Cu frecvență necunoscută | Stare depresivă/modificată\* |
| Cu frecvență necunoscută | Halucinații\* |
| **Tulburări ale sistemului nervos** |
| Frecvente | Cefalee |
| Mai puţin frecvente | Ameţeală, disgeuzie, somnolenţă |
| **Tulburări oculare** |
| Frecvente | Xeroftalmie |
| Mai puţin frecvente | Vedere anormală, inclusiv vedere înceţoşată |
| **Tulburări vasculare** |
| Mai puţin frecvente | Hipertensiune arterială |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** |
| Frecvente | Uscăciune nazală |
| Mai puţin frecvente | Dispnee, tuse, rinită |
| **Tulburări gastro-intestinale** |
| Foarte frecvente | Constipaţie, xerostomie |
| Frecvente | Durere abdominală, greaţă, dispepsie |
| Mai puţin frecvente | Flatulenţă, diaree, stomatită ulcerativă |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** |
| Mai puţin frecventeCu frecvenţă necunoscută | Erupţie cutanată tranzitorie, xerodermie, prurit, hiperhidrozăReacții de hipersensibilitate generalizate, incluzând edem angioneurotic\* |
| **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv** |
| Cu frecvență necunoscută | Spasme musculare\* |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |
| Mai puţin frecvente | Retenţie urinară, tulburări ale căilor urinare, dureri ale vezicii urinare |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului** |
| Mai puţin frecvente | Disfuncţie erectilă, vaginită |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** |
| Mai puţin frecvente | Edem periferic, astenie, edem facial, edem |
| **Investigaţii diagnostice** |
| Mai puţin frecvente | Valori crescute ale concentraţiilor serice ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale concentraţiilor serice ale alanin aminotransferazei |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** |
| Mai puţin frecvente | Răniri |

\*observate în experiența ulterioară introducerii pe piață

Descrierea anumitor reacţii adverse

În studiile clinice pivot cu doze de Emselex de 7,5 mg şi 15 mg, reacţiile adverse au fost raportate conform tabelului de mai sus. Majoritatea reacţiilor adverse au avut o intensitate uşoară sau moderată şi nu au avut ca rezultat întreruperea tratamentului la majoritatea pacienţilor.

Tratamentul cu Emselex poate masca simptome asociate bolilor vezicii biliare. Cu toate acestea, nu a existat asociere între apariţia evenimentelor adverse la nivelul sistemului biliar la pacienţii trataţi cu darifenacin şi creşterea vârstei.

Incidenţa reacţiilor adverse asociate dozelor de Emselex de 7,5 mg şi 15 mg a scăzut în timpul perioadei de tratament de până la 6 luni. De asemenea, o tendinţă similară a fost observată la procentul de pacienţi care au întrerupt tratamentul.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În studii clinice Emselex a fost administrat în doze de până la 75 mg (de cinci ori doza terapeutică maximă). Cele mai frecvente reacţii adverse observate au fost xerostomia, constipaţia, cefaleea, dispepsia şi uscăciunea mucoasei nazale. Cu toate acestea, supradozajul cu darifenacin poate conduce, potenţial, la efecte anticolinergice severe şi trebuie tratat corespunzător. Tratamentul trebuie să vizeze reversia simptomelor anticolinergice, sub supraveghere medicală atentă. Utilizarea unor medicamente precum fizostigmina pot susţine reversia acestor simptome.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru micțiuni frecvente și incontinență urinară, codul ATC: G04BD10.

Mecanism de acţiune

*In vitro,* darifenacinul este un antagonist selectiv al receptorului muscarinic M3 (M3 SRA). Receptorul M3 este subtipul principal care controlează contracţia musculaturii vezicii urinare. Nu se cunoaşte dacă această selectivitate pentru receptorul M3 se traduce în vreun avantaj clinic, în cazul tratării simptomelor sindromului de vezică urinară hiperactivă.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile cistometrice realizate cu darifenacin la pacienţii care prezentau contracţii involuntare ale vezicii urinare au indicat o capacitate a vezicii urinare crescută , un prag de volum crescut pentru contracţiile instabile şi o frecvenţă diminuată a contracţiilor instabile ale detrusorului.

Tratamentul cu Emselex, administrat în doze de 7,5 mg şi 15 mg pe zi a fost investigat în cadrul a patru studii clinice dublu-orb, de fază III, randomizate, controlate, realizate la pacienţi de sex masculin şi feminin cu simptome de vezică urinară hiperactivă. După cum se poate observa în Tabelul 2 de mai jos, o analiză comună a 3 dintre studiile în care Emselex a fost administrat atât în doză de 7,5 mg cât şi de 15 mg a furnizat o îmbunătăţire semnificativă statistic, a obiectivului final principal, reducerea episoadelor de incontinenţă, comparativ cu placebo.

Tabelul 2: Analiza comună a datelor provenind din trei studii clinice de fază III care evaluează dozele fixe de 7,5 mg şi 15 mg Emselex

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Doza | N | Episoade de incontinenţă pe săptămână | IÎ 95% | ValoareaP2 |
| Intrarea în studiu(mediană) | Săptămâna 12(mediană) | Modificare faţă de intrarea în studiu(mediană) | Diferenţe faţă de placebo1(mediană) |
| Emselex 7,5 mg o dată pe zi | 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 o dată pe zi | 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 Estimarea Hodges Lehmann: valoarea mediană a diferenţei faţă de placebo privind modificarea valorilor de la intrarea în studiu

2 Testul Wilcoxon stratificat privind diferenţa faţă de placebo.

Dozele de Emselex de 7,5 mg şi 15 mg au redus în mod semnificativ atât severitatea cât şi numărul de episoade de micţiuni imperioase şi numărul de micţiuni, crescând în aceleaşi timp, în mod semnificativ, volumul mediu de urină eliminat la o micţiune faţă de data intrării în studiu.

Dozele de Emselex 7,5 mg şi 15 mg au fost asociate cu îmbunătăţiri semnificative statistic faţă de placebo, în ceea ce priveşte unele aspecte ale calităţii vieţii, care au fost evaluate prin utilizarea Chestionarului Kings Health incluzând impactul incontinenţei, limitările acţiunilor, limitările sociale şi măsurile privind severitatea.

În cazul ambelor doze de 7,5 mg şi 15 mg, reducerea mediană exprimată procentual faţă de intrarea în studiu în ceea ce priveşte numărul de episoade de incontinenţă pe săptămână a fost similar la pacienţii de sex masculin şi feminin. Diferenţele observate faţă de placebo, în cazul pacienţilor de sex masculin, în ceea ce priveşte procentajul şi reducerile absolute ale episoadelor de incontinenţă au fost mai mici faţă de pacienţii de sex feminin.

Efectul tratamentului cu 15 mg şi 75 mg darifenacin asupra intervalului QT/QTc a fost evaluat în cadrul unui studiu realizat pe un grup de 179 adulţi sănătoşi (44% de sex masculin: 56% de sex feminin), cu vârste cuprinse între 18 şi 65 ani, timp de 6 zile (până la atingerea concentraţiei de echilibru). Dozele terapeutice şi supra-terapeutice de darifenacin nu au avut ca rezultat prelungirea intervalului QT/QTc faţă de începerea studiului, comparativ cu placebo, în cazul expunerii maxime la darifenacin.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Darifenacinul este metabolizat de CYP3A4 şi CYP2D6. Datorită diferenţelor genetice, la aproximativ 7% din persoanele de rasă caucaziană, enzima CYP2D6 lipseşte şi despre aceste persoane se spune că sunt metabolizatori lenţi. Câteva procente din cadrul populaţiei au niveluri crescute ale enzimei CYP2D6 (metabolizatori ultrarapizi). Informaţiile de mai jos se aplică subiecţilor cu o activitate normală a CYP2D6 (metabolizatori rapizi), dacă nu se specifică altfel.

Absorbţie

Datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic, darifenacinul prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 15% şi 19% după dozele de 7,5 mg şi 15 mg pe zi, la starea de echilibru. Concentraţii plasmatice maxime s-au atins la aproximativ 7 ore după administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, iar concentraţiile la starea de echilibru au fost realizate la 6 zile după administrare. La starea de echilibru, fluctuaţiile între maximul şi minimul concentraţiilor de darifenacin sunt mici (PTF: 0,87 pentru 7,5 mg şi 0,76 pentru 15 mg), menţinându-se astfel nivelele terapeutice plasmatice pe perioada administrării. Alimentaţia nu are nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului în timpul administrării de doze repetate de comprimate cu eliberare prelungită.

Distribuţie

Darifenacinul este o bază lipofilică şi se leagă de proteinele plasmatice în procent de 98% (în principal de alfa-1-acid-glicoproteină). Volumul de distribuţie la starea de echilibru (Vss) este estimat a fi de 163 litri.

Metabolism

După administrarea pe cale orală darifenacinul este intens metabolizat de către ficat.

Darifenacinul este supus unei metabolizări semnificative la nivelul citocromilor hepatici CYP3A4 şi CYP2D6 şi din peretele intestinal CYP3A4. Cele trei căi metabolice principale sunt următoarele:

monohidroxilare a inelului dihidrobenzofuranic;

deschiderea inelului dihidrobenzofuranic şi

N-dezalchilarea azotului pirolidinic.

Produşii iniţiali ai căilor metabolice de hidroxilare şi N-dezalchilare sunt metaboliţi principali circulanţi, dar nici unul nu contribuie în mod semnificativ la efectul clinic de ansamblu al darifenacinului.

Farmacocinetica darifenacinului la starea de echilibru este dependentă de doză, datorită saturării enzimei CYP2D6.

Dublarea dozei de darifenacin de la 7,5 mg la 15 mg are ca rezultat o creştere cu 150% a expunerii la starea de echilibru. Această dependenţă de doză este probabil determinată de saturaţia căii de metabolizare catalizată de CYP2D6, probabil asociată cu o saturare a metabolizării mediate de către CYP3A4 din peretele intestinal.

Excreţia

După administrarea orală a unei doze de darifenacin marcat cu 14C, soluţie, la voluntari sănătoşi, aproximativ 60% din radioactivitate a fost regăsită în urină şi 40% în materiile fecale. Numai un mic procent din doza excretată a fost darifenacin nemetabolizat (3%). Clearance-ul estimat pentru darifenacin este de 40 litri/oră. Timpul de înjumătăţire prin eliminare al darifenacinului la administrarea de doze repetate este de aproximativ 13‑19 ore.

Grupe speciale de pacienţi

*Sex*

O analiză populaţională farmacocinetică a datelor pacienţilor a indicat faptul că expunerea la darifenacin a fost cu 23% mai mică în cazul pacienţilor de sex masculin, în comparaţie cu pacienţii de sex feminin (vezi pct.5.1).

*Pacienţi vârstnici*

O analiză populaţională farmacocinetică a datelor pacienţilor a indicat o tendinţă de scădere a clearance-ului cu vârsta (19% per decadă, pe baza analizei populaţionale farmacocinetice de fază III, la pacienţi cu vârste între 60 şi 89 ani), vezi pct.4.2.

*Pacienţi pediatrici*

Farmacocinetica darifenacinului nu a fost stabilită la populaţia pediatrică.

*Metabolizatori lenţi CYP2D6*

Metabolizarea darifenacinului de către metabolizatorii lenţi CYP2D6 este în principal realizată de către CYP3A4. În cadrul unui studiu farmacocinetic, expunerea la starea de echilibru a metabolizatorilor lenţi a fost cu 164% şi 99% mai mare în timpul tratamentului cu 7,5 mg, şi respectiv 15 mg, o dată pe zi. Cu toate acestea, o analiză populaţională farmacocinetică a datelor de fază III, a indicat faptul că în medie expunerea la starea de echilibru este cu 66% mai mare în cazul metabolizatorilor lenţi decât în cazul metabolizatorilor rapizi. S-a constatat o suprapunere considerabilă a intervalelor de expunere observate la aceste două grupuri populaţionale (vezi pct.4.2).

*Insuficienţă renală*

Un mic studiu efectuat la subiecţi (n=24) care prezentau grade diferite de insuficienţă renală (clearance-ul creatininei între 10 ml/min şi 136 ml/min) cărora li s-au administrat 15 mg de darifenacin o dată pe zi până la atingerea stării de echilibru a demonstrat faptul că nu există nici o legătură între funcţia renală şi clearance-ul darifenacinului (vezi pct.4.2).

*Insuficienţă hepatică*

Farmacocinetica darifenacinului a fost investigată la subiecţi cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) cărora li s-au administrat 15 mg darifenacin o dată pe zi, până la atingerea stării de echilibru. Insuficienţa hepatică uşoară nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii darifenacinului. Cu toate acestea, legarea de proteinele plasmatice a darifenacinului a fost modificată de către insuficienţa hepatică moderată. Expunerea la darifenacin nelegat a fost estimată a fi de 4,7 ori mai mare la subiecţii cu insuficienţă hepatică moderată decât în cazul subiecţilor cu funcţie hepatică normală (vezi pct.4.2).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele preclinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea şi carcinogenitatea. Nu au existat efecte asupra fertilităţii la şobolani masculi şi femele, trataţi cu doze orale de până la 50 mg/kg şi zi (de 78 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea dozei umane maxime recomandate [DUMR]). Nu au existat efecte asupra organelor reproducătoare, indiferent de sex, la câini trataţi timp de 1 an cu doze orale de până la 6 mg/kg şi zi (de 82 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR). Darifenacin nu a avut efecte teratogene la şobolani şi iepuri la administrarea de doze de până la 50, respectiv 30 mg/kg şi zi. La doza de 50 mg/kg şi zi la şobolani (de 59 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat osificarea întârziată a vertebrelor sacrale şi caudale. La doza de 30 mg/kg şi zi la iepuri (de 28 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR), s-a observat toxicitate maternă şi fetotoxicitate (pierdere crescută post-implantare şi număr scăzut de fetuşi viabili per naştere). În cadrul studiilor peri- şi post-natale la şobolani, au fost observate distocie, număr crescut de decese fetale *in utero* şi toxicitatea dezvoltării post-natale (greutatea corporală a puilor şi referinţe ale dezvoltării) la niveluri de expunere sistemică de până la 11 ori valoarea ASC0-24h a concentraţiei libere plasmatice la administrarea DUMR.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu, anhidru

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Film

Polietilenglicol

Hipromeloză

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roşu de fer (E172)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Blistere din PVC transparent /CTFE/aluminiu sau din PVC transparent /PVDC/aluminiu, în cutii de carton, ce conţin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate, ca unitate comercială, sau ambalaje colective care conţin 140 (10x14) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/04/294/007-012

EU/1/04/294/014

EU/1/04/294/021-026

EU/1/04/294/028

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 22 Octombrie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 24 Septembrie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului http://www.ema.europa.eu

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

DREHM Pharma GmbH

Grünbergstrasse 15/3/3

1120 Wien

Austria

Aspen Bad Oldesloe GmbH

Industriestrasse 32-36

23843 Bad Oldesloe

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREAĂ

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerinţele pentru depunerearapoartelor periodice actualizate privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD),menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR‑ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conţine 7,5 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

7 comprimate

14 comprimate

28 comprimate

49 comprimate

56 comprimate

98 comprimate

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien, Austria

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE ) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/04/294/001 7 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/002 14 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/003 28 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/004 49 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/005 56 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/006 98 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/015 7 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/016 14 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/017 28 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/018 49 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/019 56 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/020 98 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAŢIE**
 |

Serie

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Emselex 7,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (CU CHENAR ALBASTRU)** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conţine 7,5 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

140 comprimate

Ambalaj colectiv conţinând 10 cutii, fiecare conţinând 14 comprimate.

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien, Austria

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE ) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/04/294/013 (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/027 (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAŢIE**
 |

Serie

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Emselex 7,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conţine 7,5 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

14 comprimate

Parte a unui ambalaj colectiv, a nu se comercializa separat.

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien, Austria

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/04/294/013 (blistere de PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/027 (blistere de PVC/PVDC/aluminiu)

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Serie

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Emselex 7,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ****BLISTER** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharma& [logo]

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTE INFORMAŢII** |

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conţine 15 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

7 comprimate

14 comprimate

28 comprimate

49 comprimate

56 comprimate

98 comprimate

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien, Austria

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE ) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/04/294/007 7 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/008 14 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/009 28 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/010 49 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/011 56 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/012 98 comprimate (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/021 7 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/022 14 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/023 28 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/024 49 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/025 56 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

EU/1/04/294/026 98 comprimate (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

|  |
| --- |
| 1. **SERIA DE FABRICAŢIE**
 |

Serie

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Emselex 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ A AMBALAJELOR COLECTIVE (CU CHENAR ALBASTRU)** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conţine 15 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

140 comprimate

Ambalaj colectiv conţinând 10 cutii, fiecare conţinând 14 comprimate.

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien, Austria

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE ) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/04/294/014 (blistere din PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/028 (blistere din PVC/PVDC/aluminiu)

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Serie

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Emselex 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

Fiecare comprimat conţine 15 mg de darifenacin (sub formă de bromhidrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

14 comprimate

Parte a unui ambalaj colectiv, a nu se comercializa separat.

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien, Austria

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/04/294/014 (blistere de PVC/CTFE/aluminiu)

EU/1/04/294/028 (blistere de PVC/PVDC/aluminiu)

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Serie

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Emselex 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ****BLISTER** |

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

darifenacin

|  |
| --- |
| **2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

pharma& [logo]

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTE INFORMAŢII** |

B. PROSPECTUL

**Prospect: informaţii pentru utilizator**

**Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Darifenacin

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Emselex şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Emselex

3. Cum să utilizaţi Emselex

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Emselex

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Emselex şi pentru ce se utilizează**

**Cum acţionează Emselex**

Emselex reduce activitatea unei vezici urinare hiperactive. Aceasta vă permite să aşteptaţi mai mult înainte de a vă duce la toaletă şi creşte cantitatea de urină pe care vezica dumneavoastră urinară o poate reţine.

**Pentru ce poate fi utilizat Emselex**

Emselex aparţine unei clase de medicamente care relaxează musculatura vezicii urinare. Acesta este utilizat la adulţi în tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive – precum nevoia imperioasă de a merge la toaletă, nevoia de a merge la toaletă în mod frecvent şi/sau cazul în care nu reuşiţi să ajungeţi la toaletă la timp (incontinenţă imperioasă).

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Emselex**

**Nu utilizaţi Emselex**

* dacă sunteţi alergic la darifenacin sau la oricare dintre celelalte componente ale cestui medicament (enumerate la pct. 6).
* dacă suferiţi de retenţie urinară (incapacitate de a goli vezica urinară).
* dacă suferiţi de retenţie gastrică (aveţi probleme cu golirea conţinutului stomacului).
* dacă suferiţi de glaucom cu unghi închis necontrolat (presiune mare în interiorul ochilor, care nu este tratată în mod adecvat).
* dacă aveți de miastenia gravis (o boală marcată de oboseală neobișnuită şi slăbiciunea muşchilor afectaţi).
* dacă suferiţi de colită ulceroasă severă sau megacolon toxic (dilatarea acută a colonului cauzată de complicaţiile unei infecţii sau inflamaţii).
* dacă suferiţi de probleme hepatice severe.
* dacă luați anumite medicamente care reduc puternic activitatea unor enzime ale ficatului, precum ciclosporina (medicament folosit la transplantare pentru a evita respingerea organului sau pentru alte afecţiuni, de exemplu poliartrită reumatoidă sau dermatită atopică), verapamilul (medicament folosit pentru reducerea tensiunii arteriale, corectarea ritmului cardiac sau tratarea anginei pectorale), medicamentele antifungice (de exemplu ketoconazolul şi itraconazolul) şi anumite medicamente antivirale (de exemplu ritonavir) (vezi paragraful “Emselex împreună cu alte medicamente”).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Emselex, adresaţi-vă medicului dumneavoastră

* dacă suferiţi de neuropatie autonomă (deteriorarea nervilor care fac legătura între creier şi organele interne, muşchi, piele şi vasele sanguine, pentru reglarea funcţiilor vitale, inclusiv ritmul cardiac, tensiunea arterială şi scaune) – medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă aţi fi suferit de această afecţiune.
* dacă aveți o afecțiune în care unul sau mai multe organe din abdomenul dumneavoastră pătrund în cavitatea pieptului printr-o gaură din diafragm, cauzând arsuri în capul pieptului și eructații.
* dacă urinaţi cu dificultate şi jetul de urină este slab.
* dacă suferiţi de constipaţie severă (un număr mai mic de sau egal cu 2 scaune pe săptămână).
* dacă suferiţi de o tulburare a motilităţii digestive.
* dacă suferiţi de tulburare gastro-intestinală obstructivă (orice obstrucţie a traseului conţinutului intestinal sau gastric, cum ar fi îngustarea pilorului, partea inferioară a stomacului) - medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă aţi fi suferit de această afecţiune.
* dacă luaţi medicamente care pot conduce la inflamarea sau înrăutăţirea inflamării esofagului, cum ar fi bifosfonaţi orali (clasă de medicamente care previn pierderea masei osoase şi care sunt folosite pentru tratamentul osteoporozei).
* dacă vi se administrează în prezent tratament pentru glaucom cu unghi închis.
* dacă suferiţi de probleme hepatice.
* dacă aveți infecție a tractului urinar sau suferiţi de alte probleme ale rinichilor.
* dacă aveți o hiperactivitate a mușchiului care controlează golirea vezicii urinare, care poate cauza pierdere accidental de urină (o afecțiune numită hiperactivitate a muşchiului detrusor) – medicul dumneavoastră vă va spune dacă aveți această afecțiune.
* dacă suferiţi de afecţiuni cardiace.

Dacă vi se aplică oricare din aceste cazuri, informaţi-vă medicul înainte de administrarea Emselex.

În timpul tratamentului cu Emselex, spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi întrerupeţi administrarea Emselex dacă prezentaţi umflarea feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului (semne ale angioedemului).

**Copii şi adolescenţi**

Emselex nu se recomandă pentru a fi administrat copiilor şi adolescenţi (<18 ani).

**Emselex împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală. Acest lucru este foarte important dacă luaţi oricare dintre medicamentele de mai jos pentru că medicul dumneavoastră va trebui să modifice doza de Emselex şi/sau a celuilalt medicament:

* anumite antibiotice (de exemplu eritromicină, claritromicină, telitromicină şi rifampicină),
* medicamente antifungice (de exemplu ketoconazol şi itraconazol – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, fluconazol, terbinafină),
* medicamente utilizate pentru a reduce activitatea sistemului imun, de exemplu, după un transplant de organ (de exemplu ciclosporină - vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
* medicamente antivirale (de exemplu ritonavir – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
* medicamente antipsihotice (de exemplu tioridazină),
* anumite antidepresive (de exemplu imipramină și paroxetină),
* anumite anticonvulsivante (carbamezapină, barbiturice),
* anumite medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace (de exemplu verapamil – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, flecainidă, digoxină şi chinidină),
* anumite medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de la nivelul stomacului (de exemplu, cimetidină),
* alte medicamente antimuscarinice (de exemplu tolterodină, oxibutinină şi flavoxat).

Vă rugăm, de asemenea, să vă informaţi medicul dacă luaţi medicamente care conţin sunătoare.

**Emselex împreună cu alimente şi băuturi**

Alimentele nu au niciun efect asupra Emselex. Sucul de grepfrut poate interacţiona cu Emselex. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă beți suc de grepfrut în mod regulat.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Emselex trebuie utilizat cu precauţie în timpul alăptării.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Emselex poate produce reacţii cum sunt ameţeală, vedere înceţoşată, tulburări ale somnului sau somnolenţă. Dacă prezentaţi oricare din aceste simptome în timpul utilizării Emselex, cereţi sfatul medicului dumneavoastră cu privire la modificarea dozei sau un tratament alternativ. Nu trebuie să conduceţi vehicule sau să folosiţi utilaje dacă prezentaţi aceste simptome. Pentru Emselex, aceste reacţii adverse au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente (vezi pct. 4).

**3. Cum să utilizaţi Emselex**

Utilizaţi întotdeauna Emselex exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur. Dacă aveţi impresia că efectul Emselex este prea puternic sau prea slab, spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Cât Emselex să utilizaţi**

Doza iniţială recomandată, inclusiv la pacienţi cu vârsta peste 65 de ani, este de 7,5 mg pe zi. În funcţie de reacţia dumneavoastră la Emselex, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 15 mg pe zi, la două săptămâni după începerea tratamentului.

Aceste doze sunt adecvate în cazul persoanelor cu probleme hepatice uşoare sau cu probleme renale.

Luaţi comprimatele de Emselex o dată pe zi, cu lichid, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.

Comprimatul poate fi luat înainte, după sau în timpul mesei. Înghiţiţi comprimatul întreg. Nu îl mestecaţi, rupeţi sau zdrobiţi.

**Dacă utilizaţi mai mult Emselex decât trebuie**

Dacă aţi utilizat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luaţi, sau dacă altcineva utilizează în mod accidental din comprimatele dumneavoastră, duceţi-vă la medicul dumneavoastră sau la spital imediat pentru consult. Când solicitaţi asistenţă medicală, asiguraţi-vă că luaţi cu dumneavoastră acest prospect şi comprimatele rămase pentru a le arăta medicului. Persoanele care au luat o supradoză pot acuza senzaţie de gură uscată, constipaţie, dureri de cap, indigestie sau senzaţie de uscăciune a mucoase nazale. Supradozarea Emselex poate conduce la simptome severe, necesitând tratament de urgenţă în spital.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Emselex**

Dacă uitaţi să utilizaţi Emselex la ora obişnuită, luaţi medicamentul imediat ce vă amintiţi, dacă nu este timpul pentru următoarea doză. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Emselex**

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va dura tratamentul cu Emselex. Nu încetaţi tratamentul mai devreme deoarece nu veţi observa un efect imediat. Vezica dumneavoastră urinară va avea nevoie de timp pentru a se adapta. Încheiaţi ciclul de tratament prescris de medicul dumneavoastră. Dacă până atunci nu aţi observat nici un efect, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacţiile adverse determinate de Emselex sunt de obicei uşoare şi temporare.

**Unele reacţii adverse pot fi grave**

**Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**

Reacţii alergice grave incluzând edeme, mai ales la nivelul feţei şi gâtului (angioedem).

**Alte reacţii adverse**

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoane din 10)**

Gură uscată, constipaţie.

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

Dureri de cap, dureri abdominale, indigestie, stare de rău, ochi uscaţi, senzaţie de nas uscat.

**Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

Oboseală, rănire accidentală, edem facial, tensiune arterială ridicată, diaree, flatulenţă, ulcerație la nivelul mucoasei bucale, creştere a valorilor enzimelor hepatice (acest lucru demonstrează funcționarea anormală a ficatului), umflare incluzând umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor, ameţeală, insomnie, somnolenţă, gândire anormală, rinoree (rinită), tuse, dificultate în respiraţie, piele uscată, mâncărime, erupţii cutanate, transpiraţie, tulburări de vedere incluzând vedere înceţoşată, tulburări ale gustului, tulburări sau infecţii ale căilor urinare, impotenţă, scurgeri şi mâncărime la nivel vaginal, dureri la nivelul vezicii urinare, incapacitatea de a goli vezica urinară.

**Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)**

Confuzie, dispoziţie depresivă/dispoziţie modificată, halucinaţii, spasme musculare.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Emselex**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.
* A nu se utiliza în cazul în care ambalajul este distrus sau prezintă semne de deschidere anterioară.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Emselex**

* Substanţa activă este darifenacin. Fiecare comprimat conţine 7,5 mg darifenacin (sub formă de bromhidrat).
* Celelalte componente sunt hidrogenofosfat de calciu (anhidru), hipromeloză, stearat de magneziu, polietilenglicol, dioxid de titan (E171) şi talc.

**Cum arată Emselex şi conţinutul ambalajului**

Emselex 7,5 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt albe, rotunde, convexe, inscripţionate cu ”DF” pe o parte şi cu ”7.5” pe cealaltă parte.

Comprimatele sunt disponibile în blistere care conţin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate sau ambalaj colectiv care conţine 140 (10x14) comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în ţara dumneavoastră.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

**Fabricantul**

DREHM Pharma GmbH

Grünbergstrasse 15/3/3

1120 Wien

Austria

Aspen Bad Oldesloe GmbH

Industriestrasse 32-36

23843 Bad Oldesloe

Germania

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

**Prospect: informaţii pentru utilizator**

**Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Darifenacin

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane.

Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Emselex şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Emselex

3. Cum să utilizaţi Emselex

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Emselex

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Emselex şi pentru ce se utilizează**

**Cum acţionează Emselex**

Emselex reduce activitatea unei vezici urinare hiperactive. Aceasta vă permite să aşteptaţi mai mult înainte de a vă duce la toaletă şi creşte cantitatea de urină pe care vezica dumneavoastră urinară o poate reţine.

**Pentru ce poate fi utilizat Emselex**

Emselex aparţine unei clase de medicamente care relaxează musculatura vezicii urinare. Acesta este utilizat la adulţi în tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive – precum nevoia imperioasă de a merge la toaletă, nevoia de a merge la toaletă în mod frecvent şi/sau cazul în care nu reuşiţi să ajungeţi la toaletă la timp (incontinenţă imperioasă).

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Emselex**

**Nu utilizaţi Emselex:**

* dacă sunteţi alergic la darifenacin sau la oricare dintre celelalte componente ale cestui medicament (enumerate la pct. 6).
* dacă suferiţi de retenţie urinară (incapacitate de a goli vezica urinară).
* dacă suferiţi de retenţie gastrică (aveţi probleme cu golirea conţinutului stomacului).
* dacă suferiţi de glaucom cu unghi închis necontrolat (presiune mare în interiorul ochilor, care nu este tratată în mod adecvat).
* dacă aveți miastenia gravis (o boală marcată de oboseală neobișnuită şi slăbiciunea muşchilor afectaţi).
* dacă suferiţi de colită ulceroasă severă sau megacolon toxic (dilatarea acută a colonului cauzată de complicaţiile unei infecţii sau inflamaţii).
* dacă suferiţi de probleme hepatice severe.
* dacă luați anumite medicamente care reduc puternic activitatea unor enzime ale ficatului, precum ciclosporina (medicament folosit la transplantare pentru a evita respingerea organului sau pentru alte afecţiuni, de exemplu poliartrită reumatoidă sau dermatită atopică), verapamilul (medicament folosit pentru reducerea tensiunii arteriale, corectarea ritmului cardiac sau tratarea anginei pectorale), medicamentele antifungice (de exemplu ketoconazolul şi itraconazolul) şi anumite medicamente antivirale (de exemplu ritonavir) ) (vezi paragraful “Emselex împreună cu alte medicamente”).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Emselex, adresaţi-vă medicului dumneavoastră

* dacă suferiţi de neuropatie autonomă (deteriorarea nervilor care fac legătura între creier şi organele interne, muşchi, piele şi vasele sanguine, pentru reglarea funcţiilor vitale, inclusiv ritmul cardiac, tensiunea arterială şi scaune) – medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă aţi fi suferit de această afecţiune.
* dacă aveți o afecțiune în care unul sau mai multe organe din abdomenul dumneavoastră pătrund în cavitatea pieptului printr-o gaură din diafragm, cauzând arsuri în capul pieptului și eructații.
* dacă urinaţi cu dificultate şi jetul de urină este slab.
* dacă suferiţi de constipaţie severă (un număr mai mic de sau egal cu 2 scaune pe săptămână).
* dacă suferiţi de o tulburare a motilităţii digestive.
* dacă suferiţi de tulburare gastro-intestinală obstructivă (orice obstrucţie a traseului conţinutului intestinal sau gastric, cum ar fi îngustarea pilorului, partea inferioară a stomacului) - medicul dumneavoastră v-ar fi spus dacă aţi fi suferit de această afecţiune.
* dacă luaţi medicamente care pot conduce la inflamarea sau înrăutăţirea inflamării esofagului, cum ar fi bifosfonaţi orali (clasă de medicamente care previn pierderea masei osoase şi care sunt folosite pentru tratamentul osteoporozei).
* dacă vi se administrează în prezent tratament pentru glaucom cu unghi închis.
* dacă suferiţi de probleme hepatice.
* dacă aveți infecție a tractului urinar sau suferiţi de alte probleme ale rinichilor.
* dacă aveți o hiperactivitate a mușchiului care controlează golirea vezicii urinare, care poate cauza pierdere accidental de urină (o afecțiune numită hiperactivitate a muşchiului detrusor) – medicul dumneavoastră vă va spune dacă aveți această afecțiune.
* dacă suferiţi de afecţiuni cardiace.

Dacă vi se aplică oricare din aceste cazuri, informaţi-vă medicul înainte de administrarea Emselex.

În timpul tratamentului cu Emselex, spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi întrerupeţi administrarea Emselex dacă prezentaţi umflarea feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului (semne ale angioedemului).

**Copii şi adolescenţi**

Emselex nu se recomandă pentru a fi administrat copiilor şi adolescenţi (<18 ani).

**Emselex împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală. Acest lucru este foarte important dacă luaţi oricare dintre medicamentele de mai jos pentru că medicul dumneavoastră va trebui să modifice doza de Emselex şi/sau a celuilalt medicament:

* anumite antibiotice (de exemplu eritromicină, claritromicină, telitromicină şi rifampicină),
* medicamente antifungice (de exemplu ketoconazol şi itraconazol – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, fluconazol, terbinafină),
* medicamente utilizate pentru a reduce activitatea sistemului imun, de exemplu, după un transplant de organ (de exemplu ciclosporină - vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
* medicamente antivirale (de exemplu ritonavir – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”),
* medicamente antipsihotice (de exemplu tioridazină),
* anumite antidepresive (de exemplu imipramină și paroxetină),
* anumite anticonvulsivante (carbamezapină, barbiturice),
* anumite medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace (de exemplu verapamil – vezi paragraful “Nu utilizați Emselex”, flecainidă, digoxină şi chinidină),
* anumite medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de la nivelul stomacului (de exemplu, cimetidină),
* alte medicamente antimuscarinice (de exemplu tolterodină, oxibutinină şi flavoxat).

Vă rugăm, de asemenea, să vă informaţi medicul dacă luaţi medicamente care conţin sunătoare.

**Emselex împreună cu alimente şi băuturi**

Alimentele nu au niciun efect asupra Emselex. Sucul de grepfrut poate interacţiona cu Emselex. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă beți suc de grepfrut în mod regulat.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.Emselex nu este recomandat în timpul sarcinii.

Emselex trebuie utilizat cu precauţie în timpul alăptării.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Emselex poate produce reacţii cum sunt ameţeală, vedere înceţoşată, tulburări ale somnului sau somnolenţă. Dacă prezentaţi oricare din aceste simptome în timpul utilizării Emselex, cereţi sfatul medicului dumneavoastră cu privire la modificarea dozei sau un tratament alternativ. Nu trebuie să conduceţi vehicule sau să folosiţi utilaje dacă prezentaţi aceste simptome. Pentru Emselex, aceste reacţii adverse au fost raportate ca fiind mai puţin frecvente (vezi pct. 4).

**3. Cum să utilizaţi Emselex**

Utilizaţi întotdeauna Emselex exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur. Dacă aveţi impresia că efectul Emselex este prea puternic sau prea slab, spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Cât Emselex să utilizaţi**

Doza iniţială recomandată, inclusiv la pacienţi cu vârsta peste 65 de ani, este de 7,5 mg pe zi. În funcţie de reacţia dumneavoastră la Emselex, medicul dumneavoastră poate creşte doza la 15 mg pe zi, la două săptămâni după începerea tratamentului.

Aceste doze sunt adecvate în cazul persoanelor cu probleme hepatice uşoare sau cu probleme renale.

Luaţi comprimatele de Emselex o dată pe zi, cu lichid, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.

Comprimatul poate fi luat înainte, după sau în timpul mesei. Înghiţiţi comprimatul întreg. Nu îl mestecaţi, rupeţi sau zdrobiţi.

**Dacă utilizaţi mai mult Emselex decât trebuie**

Dacă aţi utilizat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luaţi, sau dacă altcineva utilizează în mod accidental din comprimatele dumneavoastră, duceţi-vă la medicul dumneavoastră sau la spital imediat pentru consult. Când solicitaţi asistenţă medicală, asiguraţi-vă că luaţi cu dumneavoastră acest prospect şi comprimatele rămase pentru a le arăta medicului. Persoanele care au luat o supradoză pot acuza senzaţie de gură uscată, constipaţie, dureri de cap, indigestie sau senzaţie de uscăciune a mucoase nazale. Supradozarea Emselex poate conduce la simptome severe, necesitând tratament de urgenţă în spital.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Emselex**

Dacă uitaţi să utilizaţi Emselex la ora obişnuită, luaţi medicamentul imediat ce vă amintiţi, dacă nu este timpul pentru următoarea doză. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Emselex**

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va dura tratamentul cu Emselex. Nu încetaţi tratamentul mai devreme deoarece nu veţi observa un efect imediat. Vezica dumneavoastră urinară va avea nevoie de timp pentru a se adapta. Încheiaţi ciclul de tratament prescris de medicul dumneavoastră. Dacă până atunci nu aţi observat nici un efect, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacţiile adverse determinate de Emselex sunt de obicei uşoare şi temporare.

**Unele reacţii adverse pot fi grave**

**Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**

Reacţii alergice grave incluzând edeme, mai ales la nivelul feţei şi gâtului (angioedem).

**Alte reacţii adverse**

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoane din 10)**

Gură uscată, constipaţie.

**Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

Dureri de cap, dureri abdominale, indigestie, stare de rău, ochi uscaţi, senzaţie de nas uscat.

**Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

Oboseală, rănire accidentală, edem facial, tensiune arterială ridicată, diaree, flatulenţă, ulcerație la nivelul mucoasei bucale, creştere a valorilor enzimelor hepatice (acest lucru demonstrează funcționarea anormală a ficatului), umflare incluzând umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor, ameţeală, insomnie, somnolenţă, gândire anormală, rinoree (rinită), tuse, dificultate în respiraţie, piele uscată, mâncărime, erupţii cutanate, transpiraţie, tulburări de vedere incluzând vedere înceţoşată, tulburări ale gustului, tulburări sau infecţii ale căilor urinare, impotenţă, scurgeri şi mâncărime la nivel vaginal, dureri la nivelul vezicii urinare, incapacitatea de a goli vezica urinară.

**Cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)**

Confuzie, dispoziţie depresivă/dispoziţie modificată, halucinaţii, spasme musculare.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează emselex**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* A se ţine blisterele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.
* A nu se utiliza în cazul în care ambalajul este distrus sau prezintă semne de deschidere anterioară.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Emselex**

* Substanţa activă este darifenacin. Fiecare comprimat conţine 15 mg darifenacin (sub formă de bromhidrat).
* Celelalte componente sunt hidrogenofosfat de calciu (anhidru), hipromeloză, stearat de magneziu, polietilenglicol, talc, dioxid de titan (E171), oxid roşu de fer (E172) şi oxid galben de fer (E172).

**Cum arată Emselex şi conţinutul ambalajului**

Emselex 15 mg comprimate cu eliberare prelungită sunt de culoarea piersicii, rotunde, convexe, inscripţionate cu ”DF” pe o parte şi cu ”15” pe cealaltă parte.

Comprimatele sunt disponibile în blistere care conţin 7, 14, 28, 49, 56 sau 98 comprimate sau ambalaj colectiv care conţine 140 (10x14 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în ţara dumneavoastră.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Austria

**Fabricantul**

DREHM Pharma GmbH

Grünbergstrasse 15/3/3

1120 Wien

Austria

Aspen Bad Oldesloe GmbH

Industriestrasse 32-36

23843 Bad Oldesloe

Germania

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului http://www.ema.europa.eu

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

**Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru darifenacin, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile), provenite din literatura de specialitate și raportări spontane, incluzând, în 8 cazuri, o relație temporală strânsă, o remisie a reacției adverse la oprirea administrării medicamentului (*positive de-challenge*) și/sau o reapariție a reacției adverse la reluarea administrării medicamentului (*positive re-challenge*) și ținând cont de un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între darifenacin și starea de confuzie constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă.

Având în vedere datele disponibile privind riscul (riscurile), provenite din literatura de specialitate și raportări spontane, incluzând 2 cazuri cu o remisie a reacției adverse la oprirea administrării medicamentului (*positive de-challenge*), o reapariție a reacției adverse la reluarea administrării medicamentului (*positive re-challenge*) și un timp până la debut (TTO) compatibil, 5 cazuri cu timp până la debut (TTO) compatibil și o remisie a reacției adverse la oprirea administrării medicamentului (*positive de-challenge*) și alte 13 cazuri cu o asociere temporală strânsă, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între darifenacin și spasmele musculare constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă.

PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin darifenacin trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

**Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru darifenacin, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin darifenacin este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.