

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Emselex 7,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 7,5 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bela, okrogla, konveksna tableta, na eni strani je vtisnjen napis "DF", na drugi pa "7.5".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urgentne inkontinence in zvečane pogostnosti mokrenja ali obeh ter urgence (nenadne močne nuje po mokrenju) pri odraslih bolnikih s sindromom čezmerno aktivnega sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg na dan. Dva tedna po začetku zdravljenja je treba ponovno oceniti bolnikovo stanje. Za bolnike, ki potrebujejo večje lajšanje simptomov, je odmerek mogoče povečati na 15 mg na dan na podlagi posameznikovega odziva.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Priporočeni začetni odmerek za starejše je 7,5 mg na dan. Dva tedna po začetku zdravljenja je treba bolnike ponovno oceniti glede učinkovitosti in varnosti zdravila. Za bolnike, ki imajo sprejemljiv profil tolerabilnosti, a potrebujejo večje lajšanje simptomov, je odmerek mogoče povečati na 15 mg na dan na podlagi posameznikovega odziva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Emselex pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

Ledvična okvara

Za bolnike z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Vendar je pri zdravljenju te skupine bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Za bolnike z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Vendar obstaja pri tej skupini tveganje za večjo izpostavljenost zdravilu (glejte poglavje 5.2).

Bolnike z zmernimi okvarami jeter (Child Pugh B) smemo zdraviti le, če korist odtehta tveganje, odmerek pa je treba omejiti na 7,5 mg na dan (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) je zdravilo Emselex kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, ki se sočasno zdravijo s snovmi, ki so močni zaviralci CYP2D6 ali zmerni zaviralci CYP3A4
Pri bolnikih, ki prejemajo snovi, ki so močni zaviralci CYP2D6, na primer paroksetin, terbinafin, kinidin in cimetidin, se mora zdravljenje začeti z odmerkom 7,5 mg. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan, vendar je pri tem potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki prejemajo snovi, ki so zmerni zaviralci CYP3A4, na primer flukonazol, sok grenivke in eritromicin, je priporočeni začetni odmerek 7,5 mg na dan. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan, vendar je pri tem potrebna previdnost.

Način uporabe

Tablete Emselex so za peroralno uporabo. Jemati jih je treba enkrat na dan s tekočino, lahko s hrano ali brez nje, bolnik jih mora pogoltniti cele, ne da bi jih žvečil, razdelil na več delov ali zdrobil.

4.3 Kontraindikacije

Emselex je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- z zastojem seča,
- z zastojem v želodcu,
- z neobvladanim glavkomom z zaprtim zakotjem,
- z miastenijo gravis,
- s hudo okvaro jeter (Child Pugh C),
- s hudim ulceroznim kolitisom,
- s toksičnim megakolonom,
- ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Emselex je treba previdno dajati bolnikom z avtonomno nevropatijo, s hiatusno kilo, klinično pomembno zaporo odtekanja seča iz sečnega mehurja, s tveganjem za zastoj seča, s hudo zapeko ali z obstruktivnimi boleznimi prebavil, na primer s pilorično stenozo.

Zdravilo Emselex je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.3).

Druge vzroke pogostega mokrenja (popuščanje srca ali ledvične bolezni) je treba oceniti pred zdravljenjem z zdravilom Emselex. Če je prisotna okužba sečil, je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje.

Zdravilo Emselex je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tveganjem za zmanjšano motiliteto prebavnega trakta, z gastroezofagealnim refluksom in/ali pri tistih, ki sočasno jemljejo zdravila (na primer peroralne difosfonate), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis.

Pri bolnikih z nevrogenim vzrokom čezmerne aktivnosti detruzorja varnosti in učinkovitosti še niso dokazali.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju antimuskarinskih zdravil bolnikom, ki že imajo srčne bolezni.

Tako kot pri ostalih antimuskarinskih zdravilih je treba bolnike poučiti, naj v primeru otekanja jezika ali laringofarinksa ali težav pri dihanju (glejte poglavje 4.8) prenehajo jemati zdravilo Emselex in takoj poiščejo zdravniško pomoč.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Delovanje drugih zdravil na darifenacin

Presnovo darifenacina omogočajo predvsem encimi s citokromoma P450 CYP2D6 in CYP3A4, zato bi zaviralci teh encimov lahko povečali izpostavljenost darifenacinu.

Zaviralci CYP2D6

Pri bolnikih, ki dobivajo snovi, ki so močni zaviralci CYP2D6 (na primer paroksetin, terbinafin, cimetidin in kinidin), je priporočeni začetni odmerek 7,5 mg na dan. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan. Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP2D6 povzroči zvečano izpostavljenost (na primer za 33 % pri 20-miligramskem odmerku paroksetina in 30-miligramskem odmerku darifenacina).

Zaviralci CYP3A4

Darifenacin se ne sme uporabljati skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.3), na primer s proteaznimi inhibitorji (npr. z ritonavirjem), s ketokonazolom in z itraconazolom. Izogibati se moramo tudi močnim zaviralcem glikoproteina P, na primer ciklosporinu in verapamilu. Sočasna uporaba darifenacina v odmerku 7,5 mg z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom v odmerku 400 mg je povzročila petkratno zvečanje AUC darifenacina v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri osebah z upočasnjeno presnovo se je izpostavljenost darifenacinu povečala približno desetkrat. Zaradi višjega prispevka CYP3A4 se pri odmerkih 15 mg darifenacina pričakuje še izrazitejši učinek le-tega v kombinaciji s ketokonazolom.

Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4, na primer z eritromicinom, s klaritromicinom, s telitromicinom, s flukonazolom in s sokom grenivke, je priporočeni začetni odmerek darifenacina 7,5 mg na dan. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan. AUC₂₄ and C_{max} darifenacina pri odmerku 30 mg enkrat dnevno pri osebah z obsežno presnovo sta bili za 95 % oziroma za 128 % večji, kadar so osebe dobivale sočasno z darifenacinom eritromicin (zmeren zaviralec CYP3A4), kot takrat, ko so dobivale samo darifenacin.

Encimski induktorji

Snovi, ki so induktorji CYP3A4, na primer rifampicin, karbamazepin, barbiturati in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), bodo verjetno znižale plazemske koncentracije darifenacina.

Vpliv darifenacina na druga zdravila

Substrati CYP2D6

Darifenacin je zmeren zaviralec encima CYP2D6. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi darifenacina z zdravili, ki jih pretežno presnavlja CYP2D6 in ki imajo majhno terapevtsko širino, na primer s flekainidom, tioridazinom ali tricikličnimi antidepresivi, na primer z imipraminom. Učinki darifenacina na presnovo substratov CYP2D6 so v glavnem klinično pomembni za substrate CYP2D6, katerih odmerjanje je treba titrirati individualno.

Substrati CYP3A4

Zdravljenje z darifenacinom je povzročilo zmerno zvečanje izpostavljenosti substratu CYP3A4 midazolamu. Razpoložljivi podatki pa ne kažejo, da bi darifenacin vplival na izločanje ali biološko uporabnost midazolama, zato je mogoče sklepati, da uporaba darifenacina *in vivo* ne vpliva na farmakokinetične lastnosti substratov CYP3A4. Medsebojno delovanje z midazolamom ni klinično pomembno, zato prilagajanje odmerkov substratov CYP3A4 ni potrebno.

Varfarin

Nadaljevati je treba s standardnim terapevtskim spremljanjem protrombinskega časa. Pri sočasni uporabi z darifenacinom se učinek varfarina na protrombinski čas ni spremenil.

Digoksin

Terapevtsko spremljanje digoksina je potrebno v začetku in ob koncu zdravljenja z darifenacinom, pa tudi ob spremembi odmerka darifenacina. Darifenacin 30 mg enkrat na dan (to je dvakrat več od priporočenega dnevnega odmerka), dan sočasno z digoksinom, je v stanju dinamičnega ravnovesja

povzročil majhno povečanje izpostavljenosti digoksinu (AUC: 16 % in C_{max} : 20 %). Možno je, da bi lahko zvečanje izpostavljenosti digoksinu povzročilo tekmovalno med darifenacinom in digoksinom za glikoprotein P. Drugih interakcij, povezanih s prenašalci (transporterji), ni mogoče izključiti.

Snovi, ki imajo antimuskarinski učinek

Tako kot pri drugih antimuskarinskih sredstvih lahko sočasno zdravljenje z zdravili, ki imajo antimuskarinske lastnosti, na primer z oksibutinom, s tolterodinom in flavoksatom, povzroči izrazitejše terapevtske in neželene učinke. Če se antimuskarinska zdravila uporabljajo sočasno z antiparkinsonskimi zdravili in tricikličnimi antidepresivi, se lahko okrepijo tudi antiholinergični učinki slednjih zdravil. Vendar študij, ki bi obravnavale interakcije z antiparkinsoniki in tricikličnimi antidepresivi, niso opravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi darifenacina pri nosečnicah je zelo malo podatkov. Študije na živalih so pokazale toksičnost za kotiteve (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Zdravila Emselex ne uporabljajte med nosečnostjo.

Dojenje

Pri podganah darifenacin prehaja v mleko. Ni znano, ali se izloča tudi v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločitev o tem, ali naj se ženska odpove dojenju ali zdravljenju z zdravilom Emselex, mora temeljiti na primerjavi med koristmi in tveganji.

Plodnost

Podatkov o vplivu darifenacina na plodnost pri ljudeh ni. Darifenacin ni vplival na plodnost samcev in samic pri podganah, prav tako ni vplival na spolne organe pri nobenem od obeh spolov pri podganah in psih (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ženske v rodnem obdobju je treba opozoriti, da podatkov o vplivu na plodnost ni in da se sme zdravilo Emselex jemati šele po razmisleku o tveganjih in koristih za posamezno bolnico.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tako kot druga antimuskarinska zdravila tudi zdravilo Emselex lahko povzroča učinke, kot so omotica, zamegljen vid, nespečnost in zaspanost. Bolniki, ki imajo te neželene učinke, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Našteti neželeni učinki so se pri zdravilu Emselex pojavljali občasno.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Skladno s farmakološkim profilom so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, suha usta (20,2 % oziroma 35 % ob 7,5-miligramskem oziroma 15-miligramskem odmerku, 18,7 % po prilagodljivem titriranju odmerka in 8 % - 9 % ob placebo) in zapeka (14,8 % oziroma 21 % ob 7,5-miligramskem oziroma 15-miligramskem odmerku, 20,9 % po prilagodljivem titriranju odmerka in 5,4 % - 7,9 % ob placebo). Antiholinergični učinki so na splošno odvisni od odmerka.

Vendar je bil odstotek bolnikov, ki so zaradi navedenih neželenih učinkov prenehali jemati zdravilo, majhen (suha usta: 0 % - 0,9 % in zapeka: 0,6 % - 2,2 % ob darifenacinu v odvisnosti od odmerka, ob placebo pa 0 % zaradi suhih ust in 0,3 % zaradi zapeke).

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostost neželenih učinkov: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki 7,5-miligramskih in 15-miligramskih tablet s podaljšanim sproščanjem zdravila Emselex

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	okužba sečil
Psihiatrične motnje	
občasni neznana pogostnost neznana pogostnost neznana pogostnost	nespečnost, motnje mišljenja stanje zmedenosti* depresivno razpoloženje/spremembe razpoloženja* halucinacije*
Bolezni živčevja	
pogosti občasni	glavobol omotica, motnje okušanja, zaspanost
Očesne bolezni	
pogosti občasni	suhe oči motnje vida vključno z zamegljenim vidom
Žilne bolezni	
občasni	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti občasni	suha nosna sluznica dispneja, kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	
zelo pogosti pogosti občasni	zapeka, suha usta bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija vetrovi, diareja, ulceracije v ustih
Bolezni kože in podkožja	
občasni neznana pogostnost	izpuščaj, suha koža, srbenje, čezmerno znojenje generalizirane preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	mišični krči*
Bolezni sečil	
občasni	zastoj urina, bolezni sečil, bolečina v sečnem mehurju
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	erektilna disfunkcija, vaginitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	periferni edemi, astenija, edem obraza, edemi
Preiskave	
občasni	povišane vrednosti aspartat-aminotransferaze, povišane vrednosti alanin-aminotransferaze
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
občasni	poškodba

*neželeni učinek so opazili v obdobju trženja zdravila

Opis izbranih neželenih učinkov

V ključnih kliničnih preskušanjih z odmerki 7,5 mg in 15 mg zdravila Emselex so poročali o neželenih učinkih, kot so predstavljeni v zgornji preglednici. Večina je bila blagih ali zmernih in pri večini bolnikov ni povzročila prekinitve zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom Emselex lahko včasih prikrije simptome, povezane z boleznimi žolčnika. Vendar pri bolnikih, zdravljenih z darifenacinom, niso našli povezave med staranjem in pojavljanjem neželenih učinkov, povezanih z žolčnim sistemom.

Pogostnost neželenih učinkov se je pri odmerkih 7,5 mg in 15 mg zdravila Emselex med zdravljenjem, ki je trajalo do 6 mesecev, zmanjševala. Podobno težnjo so ugotovili tudi za pogostnost prekinitve zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so zdravilo Emselex uporabljali v odmerkih do 75 mg (ta odmerek je petkrat večji od največjega terapevtskega odmerka). Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili suha usta, zapeka, glavobol, dispepsija in izsušitev nosne sluznice. Vendar lahko preveliki odmerki darifenacina potencialno povzročijo hude antiholinergične učinke, ki jih je treba ustrezno zdraviti. Zdravljenje mora biti usmerjeno v odpravljanje antiholinergičnih simptomov pod skrbnim medicinskim nadzorom, pri njihovem odpravljanju lahko pomagajo zdravila, kot je fizostigmin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Urološke snovi, zdravila za povečano pogostost uriniranja in inkontinenco, oznaka ATC: G04BD10

Mehanizem delovanja

Darifenacin je selektiven antagonist muskarinskih receptorjev M3 (M₃ SRA) *in vitro*. Receptor M3 je poglavitna podvrsta, ki nadzira krčenje mišic sečnega mehurja. Ni znano, ali ta selektivnost za receptorje M3 pomeni pri zdravljenju simptomov sindroma čezmerno aktivnega sečnega mehurja kakšno prednost.

Klinična učinkovitost in varnost

Cistometrične študije, ki so jih opravili z darifenacinom pri bolnikih z nehotenimi kontrakcijami sečnega mehurja, so po zdravljenju z njim pokazale zvečano zmogljivost sečnega mehurja, zvišan volumski prag za nestabilne kontrakcije in zmanjšano frekvenco nestabilnih kontrakcij detruzorja.

Zdravljenje z zdravilom Emselex v odmerkih po 7,5 mg in 15 mg na dan so raziskovali v štirih dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih študijah faze III pri bolnikih in bolnicah s simptomi čezmerno aktivnega mehurja. Kot kaže preglednica 2 spodaj, je združena analiza 3 od teh študij za zdravljenje z odmerki zdravila Emselex tako 7,5 mg kot 15 mg pokazala v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšanje primarnega cilja opazovanja, to je zmanjšanje števila inkontinenčnih epizod.

Preglednica 2: Združena analiza podatkov iz treh kliničnih študij faze III, s katerimi so ocenjevali stalne odmerke po 7,5 ali 15 mg zdravila Emselex

odmerek	N	število inkontinenčnih epizod na teden				95 %-ni interval zaupanja	vrednost p ²
		začetno stanje (mediana)	12. teden (mediana)	sprememba od začetnega stanja (mediana)	razlike od placeba ¹ (mediana)		
Emselex 7,5 mg enkrat na dan	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 enkrat na dan	330	16,9	4,1	-10,6 (-77 %)	-3,2	(-4,5, -2,0)	<0,001
placebo	384	16,6	6,4	-7,5 (-58 %)	--	--	--

¹ Hodges-Lehmannova ocena: mediana razlika od placeba v spremembi od začetnega stanja

² Stratificirani Wilcoxonov test za razliko od placeba.

Zdravilo Emselex je v odmerkih 7,5 mg in 15 mg signifikantno zmanjšalo tako izraženost kot število urgentnih epizod in število mokrenj, medtem ko je signifikantno zvečalo povprečni izločeni volumen na mokrenje od začetnega stanja.

V primerjavi s placebom je bil Emselex v odmerkih 7,5 mg in 15 mg povezan s statistično značilnim izboljšanjem nekaterih vidikov kakovosti življenja, izmerjenih s Kingsovim zdravstvenim vprašalnikom. Obsegali so vpliv inkontinence, omejitve delovanja, socialne omejitve in merila izraženosti.

Pri obeh odmerkih, 7,5 mg in 15 mg, je bilo mediano odstotno zmanjšanje števila epizod inkontinence na teden glede na začetno stanje podobno pri moških in pri ženskah. Razlike glede na placebo, ki so jih našli pri moških, tako med odstotnim in absolutnim zmanjšanjem inkontinenčnih epizod, so bile manjše kot pri ženskah.

Učinek zdravljenja s 15 mg in 75 mg darifenacina na interval QT/QTc so ovrednotili v študiji, ki je trajala 6 dni (do stanja dinamičnega ravnovesja) in je vključevala 179 zdravih odraslih (44 % moških : 56 % žensk), starih od 18 do 65 let. Terapevtski in supratrapevtski odmerki darifenacina niso povzročili nikakršnega podaljšanja intervala QT/QTc od izhodišča v primerjavi s placebom pri maksimalni izpostavljenosti darifenacinu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Darifenacin presnavljata CYP3A4 in CYP2D6. Zaradi genetskih razlik okrog 7 % belcev nima encima s CYP2D6 in zanje pravimo, da so osebe z upočasnjeno presnovo. Nekaj odstotkov prebivalstva ima zvišano raven encima s CYP2D6 (osebe z ultrahitro presnovo). Kjer ni navedeno drugače, veljajo spodnji podatki za osebe, ki imajo normalno aktivnost CYP2D6 (osebe z obsežno presnovo).

Absorpcija

Zaradi obsežne presnove pri prvem prehodu ima darifenacin po dnevni odmerki 7,5 mg oziroma 15 mg v stanju dinamičnega ravnovesja biološko uporabnost približno 15 % oziroma 19 %. Maksimalne plazemske koncentracije doseže približno 7 ur po zaužitju tablet s podaljšanim sproščanjem, ravnovesne plazemske koncentracije pa do šestega dne jemanja. V stanju dinamičnega ravnovesja so nihanja med maksimalnimi in minimalnimi koncentracijami (PTF: peak-to-trough fluctuations) majhna (PTF: 0,87 pri 7,5 mg in 0,76 pri 15 mg), s čimer se vzdržuje terapevtska raven zdravila v plazmi v presledku med jemanjem posameznih odmerkov. Med jemanjem večkratnih odmerkov tablet s podaljšanim sproščanjem hrana ni vplivala na farmakokinetiko darifenacina.

Porazdelitev

Darifenacin je lipofilna baza in se ga 98 % veže na plazemske beljakovine (predvsem na alfa-1-kislilikoprotein). Ocenjujejo, da je porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 163 litrov.

Presnova

Po peroralnem jemanju se darifenacin obsežno presnavlja v jetrih.

Darifenacin pomembno presnovita citokroma CYP3A4 in CYP2D6 v jetrih in CYP3A4 v črevesni steni. Tri poglavne presnovne poti so: monohidroksilacija v dihidrobenzofuranskem obroču; odprtje dihidrobenzofuranskega obroča in N-dealkilacija pirolidinskega dušika.

Začetni produkti hidroksilacije in N-dealkilacije so poglavni presnovki, ki krožijo v krvi, od katerih pa nobeden pomembno ne prispeva k celotnemu kliničnemu učinku darifenacina.

Farmakokinetika darifenacina v stanju dinamičnega ravnovesja je zaradi nasičenja encima s CYP2D6 odvisna od odmerka.

Podvojitve odmerka darifenacina s 7,5 mg na 15 mg je povzročila 150-odstotno zvečanje izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja. To odvisnost od odmerka je verjetno povzročilo nasičenje presnove, katalizirane s CYP2D6, mogoče skupaj z delnim nasičenjem presnove v črevesni steni, posredovane s CYP3A4.

Izločanje

Ko so zdravim prostovoljcem dali peroralni odmerek raztopine ^{14}C -darifenacina, so ugotovili približno 60 % radioaktivnosti v seču, 40 % pa v blatu. Le majhen odstotek izločenega odmerka je bil nespremenjeni darifenacin (3 %). Ocenjeni očistek darifenacina je 40 l/h. Po kronični uporabi je razpolovni čas izločanja darifenacina približno 13-19 ur.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Analiza populacijske farmakokinetike podatkov o bolnikih je pokazala, da je bila izpostavljenost darifenacinu pri moških za 23 % manjša kot pri ženskah (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Analiza populacijske farmakokinetike podatkov o bolnikih je pokazala trend zmanjševanja očistka s starostjo (19 % na dekada, na podlagi populacijske farmakokinetične analize faze III, bolnikov, starih 60–89 let), glejte poglavje 4.2.

Pediatrični bolniki

V pediatrični populaciji farmakokinetike darifenacina niso ugotavljali.

Osebe z upočasnjeno presnovo CYP2D6

Presnovo darifenacina pri osebah z upočasnjeno presnovo CYP2D6 posreduje predvsem CYP3A4. V eni farmakokinetični študiji je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah z upočasnjeno presnovo med zdravljenjem s 7,5 mg oziroma 15 mg na dan za 164 % oziroma 99 % večja kot pri osebah z obsežno presnovo. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov faze III je pokazala, da je izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah z upočasnjeno presnovo povprečno za 66 % večja kot pri onih z obsežno presnovo. Obsega izpostavljenosti pri teh dveh skupinah sta se precej prekrivala (glejte poglavje 4.2).

Ledvična insuficienca

Študija na majhnem številu bolnikov (n=24) z različnimi stopnjami ledvične okvare (očistek kreatinina med 10 ml/min in 136 ml/min), ki so dobivali po 15 mg darifenacina enkrat na dan do stanja dinamičnega ravnovesja, ni pokazala zveze med ledvičnim delovanjem in očistkom darifenacina (glejte poglavje 4.2).

Jetrna insuficienca

Farmakokinetiko darifenacina so raziskali pri bolnikih z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) okvaro jetrnega delovanja, ki so dobivali po 15 mg darifenacina enkrat na dan do stanja dinamičnega ravnovesja. Blaga jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko darifenacina. Vendar pa je zmerna jetrna okvara vplivala na vezavo darifenacina na proteine. Ocenili so, da je bila izpostavljenost nevezanemu darifenacinu 4,7-krat večja pri osebah z zmerno jetrno okvaro kot pri osebah z normalnim jetrnim delovanjem (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Darifenacin ni vplival na plodnost samcev in samic pri podganah, ki so jim peroralno dajali odmerke do 50 mg/kg/dan (kar pomeni 78-krat večjo $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka). Darifenacin ni vplival na spolne organe pri nobenem od

obeh spolov pri psih, ki so jim 1 leto peroralno dajali odmerke do 6 mg/kg/dan (kar pomeni 82-krat večjo AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka). Darifenacin ni bil teratogen pri podganah in pri kuncih, ki so jim dajali odmerke do 50 oziroma do 30 mg/kg/dan. Pri podganah so pri odmerku 50 mg/kg/dan (kar pomeni 59-krat večjo AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka) opazili zakasnitev osifikacije križnih in repnih vretenc. Pri kuncih so pri odmerku 30 mg/kg/dan (kar pomeni 28-krat večjo AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka) opazili toksične učinke na mater in plod (več smrti zarodka po nidaciji in zmanjšano število živih plodov v zarodu). V perinatalnih in postnatalnih študijah na podganah so opazili distocijo, pogostejšo smrt ploda *in utero* in toksične učinke na postnatalnem razvoju (na telesno maso mladičev in razvojne mejnike) pri sistemski izpostavljenosti do AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi, ki je bila 11-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

polietilenglikol
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni PVC/CTFE/aluminijevi ali PVC/PVDC/aluminijevi pretisni omoti v kartonskih škatlah, ki vsebujejo po 7, 14, 28, 49, 56 ali 98 tablet kot posamezno pakiranje ali skupno pakiranje, ki vsebuje 140 (10x14) tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 22. oktober 2004
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 24. september 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Emselex 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Svetlomarelična, okrogla, konveksna tableta, na eni strani je vtisnjen napis "DF", na drugi pa "15".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urgentne inkontinence in zvečane pogostnosti mokrenja ali obeh ter urgence (nenadne močne nuje po mokrenju) pri odraslih bolnikih s sindromom čezmerno aktivnega sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek je 7,5 mg na dan. Dva tedna po začetku zdravljenja je treba ponovno oceniti bolnikovo stanje. Za bolnike, ki potrebujejo večje lajšanje simptomov, je odmerek mogoče povečati na 15 mg na dan na podlagi posameznikovega odziva.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Priporočeni začetni odmerek za starejše je 7,5 mg na dan. Dva tedna po začetku zdravljenja je treba bolnike ponovno oceniti glede učinkovitosti in varnosti zdravila. Za bolnike, ki imajo sprejemljiv profil tolerabilnosti, a potrebujejo večje lajšanje simptomov, je odmerek mogoče povečati na 15 mg na dan na podlagi posameznikovega odziva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Emselex pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

Ledvična okvara

Za bolnike z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Vendar je pri zdravljenju te skupine bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Za bolnike z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Vendar obstaja pri tej skupini tveganje za večjo izpostavljenost zdravilu (glejte poglavje 5.2).

Bolnike z zmernimi okvarami jeter (Child Pugh B) smemo zdraviti le, če korist odtehta tveganje, odmerek pa je treba omejiti na 7,5 mg na dan (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) je zdravilo Emselex kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, ki se sočasno zdravijo s snovmi, ki so močni zaviralci CYP2D6 ali zmerni zaviralci CYP3A4
Pri bolnikih, ki prejemajo snovi, ki so močni zaviralci CYP2D6, na primer paroksetin, terbinafin, kinidin in cimetidin, se mora zdravljenje začeti z odmerkom 7,5 mg. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan, vendar je pri tem potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki prejemajo snovi, ki so zmerni zaviralci CYP3A4, na primer flukonazol, sok grenivke in eritromicin, je priporočeni začetni odmerek 7,5 mg na dan. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan, vendar je pri tem potrebna previdnost.

Način uporabe

Tablete Emselex so za peroralno uporabo. Jemati jih je treba enkrat na dan s tekočino, lahko s hrano ali brez nje, bolnik jih mora pogoltniti cele, ne da bi jih žvečil, razdelil na več delov ali zdrobil.

4.3 Kontraindikacije

Emselex je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- z zastojem seča,
- z zastojem v želodcu,
- z neobvladanim glavkomom z zaprtim zakotjem,
- z miastenijo gravis,
- s hudo okvaro jeter (Child Pugh C),
- s hudim ulceroznim kolitisom,
- s toksičnim megakolonom,
- ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Emselex je treba previdno dajati bolnikom z avtonomno nevropatijo, s hiatusno kilo, klinično pomembno zaporo odtekanja seča iz sečnega mehurja, s tveganjem za zastoj seča, s hudo zapeko ali z obstruktivnimi boleznimi prebavil, na primer s pilorično stenozo.

Zdravilo Emselex je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi glavkoma z zaprtim zakotjem (glejte poglavje 4.3).

Druge vzroke pogostega mokrenja (popuščanje srca ali ledvične bolezni) je treba oceniti pred zdravljenjem z zdravilom Emselex. Če je prisotna okužba sečil, je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje.

Zdravilo Emselex je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tveganjem za zmanjšano motiliteto prebavnega trakta, z gastroezofagealnim refluksom in/ali pri tistih, ki sočasno jemljejo zdravila (na primer peroralne difosfonate), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis.

Pri bolnikih z nevrogenim vzrokom čezmerne aktivnosti detruzorja varnosti in učinkovitosti še niso dokazali.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju antimuskarinskih zdravil bolnikom, ki že imajo srčne bolezni.

Tako kot pri ostalih antimuskarinskih zdravilih je treba bolnike poučiti, naj v primeru otekanja jezika ali laringofarinksa ali težav pri dihanju (glejte poglavje 4.8) prenehajo jemati zdravilo Emselex in takoj poiščejo zdravniško pomoč.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Delovanje drugih zdravil na darifenacin

Presnovo darifenacina omogočajo predvsem encimi s citokromoma P450 CYP2D6 in CYP3A4, zato bi zaviralci teh encimov lahko povečali izpostavljenost darifenacinu.

Zaviralci CYP2D6

Pri bolnikih, ki dobivajo snovi, ki so močni zaviralci CYP2D6 (na primer paroksetin, terbinafin, cimetidin in kinidin), je priporočeni začetni odmerek 7,5 mg na dan. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan. Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP2D6 povzroči zvečano izpostavljenost (na primer za 33 % pri 20-miligramskem odmerku paroksetina in 30-miligramskem odmerku darifenacina).

Zaviralci CYP3A4

Darifenacin se ne sme uporabljati skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.3), na primer s proteaznimi inhibitorji (npr. z ritonavirjem), s ketokonazolom in z itraconazolom. Izogibati se moramo tudi močnim zaviralcem glikoproteina P, na primer ciklosporinu in verapamilu. Sočasna uporaba darifenacina v odmerku 7,5 mg z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom v odmerku 400 mg je povzročila petkratno zvečanje AUC darifenacina v stanju dinamičnega ravnovesja. Pri osebah z upočasnjeno presnovo se je izpostavljenost darifenacinu povečala približno desetkrat. Zaradi višjega prispevka CYP3A4 se pri odmerkih 15 mg darifenacina pričakuje še izrazitejši učinek le-tega v kombinaciji s ketokonazolom.

Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4, na primer z eritromicinom, s klaritromicinom, s telitromicinom, s flukonazolom in s sokom grenivke, je priporočeni začetni odmerek darifenacina 7,5 mg na dan. Če bolnik odmerek dobro prenaša, je za izboljšanje kliničnega odziva mogoče povečati odmerek do 15 mg na dan. AUC₂₄ and C_{max} darifenacina pri odmerku 30 mg enkrat dnevno pri osebah z obsežno presnovo sta bili za 95 % oziroma za 128 % večji, kadar so osebe dobivale sočasno z darifenacinom eritromicin (zmeren zaviralec CYP3A4), kot takrat, ko so dobivale samo darifenacin.

Encimski induktorji

Snovi, ki so induktorji CYP3A4, na primer rifampicin, karbamazepin, barbiturati in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), bodo verjetno znižale plazemske koncentracije darifenacina.

Vpliv darifenacina na druga zdravila

Substrati CYP2D6

Darifenacin je zmeren zaviralec encima CYP2D6. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi darifenacina z zdravili, ki jih pretežno presnavlja CYP2D6 in ki imajo majhno terapevtsko širino, na primer s flekainidom, tioridazinom ali tricikličnimi antidepresivi, na primer z imipraminom. Učinki darifenacina na presnovo substratov CYP2D6 so v glavnem klinično pomembni za substrate CYP2D6, katerih odmerjanje je treba titrirati individualno.

Substrati CYP3A4

Zdravljenje z darifenacinom je povzročilo zmerno zvečanje izpostavljenosti substratu CYP3A4 midazolamu. Razpoložljivi podatki pa ne kažejo, da bi darifenacin vplival na izločanje ali biološko uporabnost midazolama, zato je mogoče sklepati, da uporaba darifenacina *in vivo* ne vpliva na farmakokinetične lastnosti substratov CYP3A4. Medsebojno delovanje z midazolamom ni klinično pomembno, zato prilagajanje odmerkov substratov CYP3A4 ni potrebno.

Varfarin

Nadaljevati je treba s standardnim terapevtskim spremljanjem protrombinskega časa. Pri sočasni uporabi z darifenacinom se učinek varfarina na protrombinski čas ni spremenil.

Digoksin

Terapevtsko spremljanje digoksina je potrebno v začetku in ob koncu zdravljenja z darifenacinom, pa tudi ob spremembi odmerka darifenacina. Darifenacin 30 mg enkrat na dan (to je dvakrat več od priporočenega dnevnega odmerka), dan sočasno z digoksinom, je v stanju dinamičnega ravnovesja

povzročil majhno povečanje izpostavljenosti digoksinu (AUC: 16 % in C_{max} : 20 %). Možno je, da bi lahko zvečanje izpostavljenosti digoksinu povzročilo tekmovalno med darifenacinom in digoksinom za glikoprotein P. Drugih interakcij, povezanih s prenašalci (transporterji), ni mogoče izključiti.

Snovi, ki imajo antimuskarinski učinek

Tako kot pri drugih antimuskarinskih sredstvih lahko sočasno zdravljenje z zdravili, ki imajo antimuskarinske lastnosti, na primer z oksibutininom, s tolterodinom in flavoksatom, povzroči izrazitejša terapevtske in neželene učinke. Če se antimuskarinska zdravila uporabljajo sočasno z antiparkinsonskimi zdravili in tricikličnimi antidepresivi, se lahko okrepijo tudi antiholinergični učinki slednjih zdravil. Vendar študij, ki bi obravnavale interakcije z antiparkinsoniki in tricikličnimi antidepresivi, niso opravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi darifenacina pri nosečnicah je zelo malo podatkov. Študije na živalih so pokazale toksičnost za kotiteve (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Zdravila Emselex ne uporabljajte med nosečnostjo.

Dojenje

Pri podganah darifenacin prehaja v mleko. Ni znano, ali se izloča tudi v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločitev o tem, ali naj se ženska odpove dojenju ali zdravljenju z zdravilom Emselex, mora temeljiti na primerjavi med koristmi in tveganji.

Plodnost

Podatkov o vplivu darifenacina na plodnost pri ljudeh ni. Darifenacin ni vplival na plodnost samcev in samic pri podganah, prav tako ni vplival na spolne organe pri nobenem od obeh spolov pri podganah in psih (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Ženske v rodnem obdobju je treba opozoriti, da podatkov o vplivu na plodnost ni in da se sme zdravilo Emselex jemati šele po razmisleku o tveganjih in koristih za posamezno bolnico.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tako kot druga antimuskarinska zdravila tudi zdravilo Emselex lahko povzroča učinke, kot so omotica, zamegljen vid, nespečnost in zaspanost. Bolniki, ki imajo te neželene učinke, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Našteti neželeni učinki so se pri zdravilu Emselex pojavljali občasno.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Skladno s farmakološkim profilom so bili neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, suha usta (20,2 % oziroma 35 % ob 7,5-miligramskem oziroma 15-miligramskem odmerku, 18,7 % po prilagodljivem titriranju odmerka in 8 % - 9 % ob placebo) in zapeka (14,8 % oziroma 21 % ob 7,5-miligramskem oziroma 15-miligramskem odmerku, 20,9 % po prilagodljivem titriranju odmerka in 5,4 % - 7,9 % ob placebo). Antiholinergični učinki so na splošno odvisni od odmerka.

Vendar je bil odstotek bolnikov, ki so zaradi navedenih neželenih učinkov prenehali jemati zdravilo, majhen (suha usta: 0 % - 0,9 % in zapeka: 0,6 % - 2,2 % ob darifenacinu v odvisnosti od odmerka, ob placebo pa 0 % zaradi suhih ust in 0,3 % zaradi zapeke).

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostost neželenih učinkov: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki 7,5-miligramskih in 15-miligramskih tablet s podaljšanim sproščanjem zdravila Emselex

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	okužba sečil
Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost, motnje mišljenja
neznana pogostnost	stanje zmedenosti*
neznana pogostnost	depresivno razpoloženje/spremembe razpoloženja*
neznana pogostnost	halucinacije*
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol
občasni	omotica, motnje okušanja, zaspanost
Očesne bolezni	
pogosti	suhe oči
občasni	motnje vida vključno z zamegljenim vidom
Žilne bolezni	
občasni	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	suha nosna sluznica
občasni	dispneja, kašelj, rinitis
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	zapeka, suha usta
pogosti	bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija
občasni	vetrovi, diareja, ulceracije v ustih
Bolezni kože in podkožja	
občasni	izpuščaj, suha koža, srbenje, čezmerno znojenje
neznana pogostnost	generalizirane preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost	mišični krči*
Bolezni sečil	
občasni	zastoj urina, bolezni sečil, bolečina v sečnem mehurju
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	erektilna disfunkcija, vaginitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	periferni edemi, astenija, edem obraza, edemi
Preiskave	
občasni	povišane vrednosti aspartat-aminotransferaze, povišane vrednosti alanin-aminotransferaze
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
občasni	poškodba

*neželeni učinek so opazili v obdobju trženja zdravila

Opis izbranih neželenih učinkov

V ključnih kliničnih preskušanjih z odmerki 7,5 mg in 15 mg zdravila Emselex so poročali o neželenih učinkih, kot so predstavljeni v zgornji preglednici. Večina je bila blagih ali zmernih in pri večini bolnikov ni povzročila prekinitve zdravljenja.

Zdravljenje z zdravilom Emselex lahko včasih prikrije simptome, povezane z boleznimi žolčnika. Vendar pri bolnikih, zdravljenih z darifenacinom, niso našli povezave med staranjem in pojavljanjem neželenih učinkov, povezanih z žolčnim sistemom.

Pogostnost neželenih učinkov se je pri odmerkih 7,5 mg in 15 mg zdravila Emselex med zdravljenjem, ki je trajalo do 6 mesecev, zmanjševala. Podobno težnjo so ugotovili tudi za pogostnost prekinitve zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so zdravilo Emselex uporabljali v odmerkih do 75 mg (ta odmerek je petkrat večji od največjega terapevtskega odmerka). Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili suha usta, zapeka, glavobol, dispepsija in izsušitev nosne sluznice. Vendar lahko preveliki odmerki darifenacina potencialno povzročijo hude antiholinergične učinke, ki jih je treba ustrezno zdraviti. Zdravljenje mora biti usmerjeno v odpravljanje antiholinergičnih simptomov pod skrbnim medicinskim nadzorom, pri njihovem odpravljanju lahko pomagajo zdravila, kot je fizostigmin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Urološke snovi, zdravila za povečano pogostost uriniranja in inkontinenco, oznaka ATC: G04BD10

Mehanizem delovanja

Darifenacin je selektiven antagonist muskarinskih receptorjev M3 (M₃ SRA) *in vitro*. Receptor M3 je poglavitna podvrsta, ki nadzira krčenje mišic sečnega mehurja. Ni znano, ali ta selektivnost za receptorje M3 pomeni pri zdravljenju simptomov sindroma čezmerno aktivnega sečnega mehurja kakšno prednost.

Klinična učinkovitost in varnost

Cistometrične študije, ki so jih opravili z darifenacinom pri bolnikih z nehotenimi kontrakcijami sečnega mehurja, so po zdravljenju z njim pokazale zvečano zmogljivost sečnega mehurja, zvišan volumski prag za nestabilne kontrakcije in zmanjšano frekvenco nestabilnih kontrakcij detruzorja.

Zdravljenje z zdravilom Emselex v odmerkih po 7,5 mg in 15 mg na dan so raziskovali v štirih dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih študijah faze III pri bolnikih in bolnicah s simptomi čezmerno aktivnega mehurja. Kot kaže preglednica 2 spodaj, je združena analiza 3 od teh študij za zdravljenje z odmerki zdravila Emselex tako 7,5 mg kot 15 mg pokazala v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšanje primarnega cilja opazovanja, to je zmanjšanje števila inkontinenčnih epizod.

Preglednica 2: Združena analiza podatkov iz treh kliničnih študij faze III, s katerimi so ocenjevali stalne odmerke po 7,5 ali 15 mg zdravila Emselex

odmerek	N	število inkontinenčnih epizod na teden				95 %-ni interval zaupanja	vrednost p ²
		začetno stanje (mediana)	12. teden (mediana)	sprememba od začetnega stanja (mediana)	razlike od placeba ¹ (mediana)		
Emselex 7,5 mg enkrat na dan	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 enkrat na dan	330	16,9	4,1	-10,6 (-77 %)	-3,2	(-4,5, -2,0)	<0,001
placebo	384	16,6	6,4	-7,5 (-58 %)	--	--	--

¹ Hodges-Lehmannova ocena: mediana razlika od placeba v spremembi od začetnega stanja

² Stratificirani Wilcoxonov test za razliko od placeba.

Zdravilo Emselex je v odmerkih 7,5 mg in 15 mg signifikantno zmanjšalo tako izraženost kot število urgentnih epizod in število mokrenj, medtem ko je signifikantno zvečalo povprečni izločeni volumen na mokrenje od začetnega stanja.

V primerjavi s placebom je bil Emselex v odmerkih 7,5 mg in 15 mg povezan s statistično značilnim izboljšanjem nekaterih vidikov kakovosti življenja, izmerjenih s Kingsovim zdravstvenim vprašalnikom. Obsegali so vpliv inkontinence, omejitve delovanja, socialne omejitve in merila izraženosti.

Pri obeh odmerkih, 7,5 mg in 15 mg, je bilo mediano odstotno zmanjšanje števila epizod inkontinence na teden glede na začetno stanje podobno pri moških in pri ženskah. Razlike glede na placebo, ki so jih našli pri moških, tako med odstotnim in absolutnim zmanjšanjem inkontinenčnih epizod, so bile manjše kot pri ženskah.

Učinek zdravljenja s 15 mg in 75 mg darifenacina na interval QT/QTc so ovrednotili v študiji, ki je trajala 6 dni (do stanja dinamičnega ravnovesja) in je vključevala 179 zdravih odraslih (44 % moških : 56 % žensk), starih od 18 do 65 let. Terapevtski in supraterapevtski odmerki darifenacina niso povzročili nikakršnega podaljšanja intervala QT/QTc od izhodišča v primerjavi s placebom pri maksimalni izpostavljenosti darifenacinu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Darifenacin presnavljata CYP3A4 in CYP2D6. Zaradi genetskih razlik okrog 7 % belcev nima encima s CYP2D6 in zanje pravimo, da so osebe z upočasnjeno presnovo. Nekaj odstotkov prebivalstva ima zvišano raven encima s CYP2D6 (osebe z ultrahitro presnovo). Kjer ni navedeno drugače, veljajo spodnji podatki za osebe, ki imajo normalno aktivnost CYP2D6 (osebe z obsežno presnovo).

Absorpcija

Zaradi obsežne presnove pri prvem prehodu ima darifenacin po dnevni odmerki 7,5 mg oziroma 15 mg v stanju dinamičnega ravnovesja biološko uporabnost približno 15 % oziroma 19 %. Maksimalne plazemske koncentracije doseže približno 7 ur po zaužitju tablet s podaljšanim sproščanjem, ravnovesne plazemske koncentracije pa do šestega dne jemanja. V stanju dinamičnega ravnovesja so nihanja med maksimalnimi in minimalnimi koncentracijami (PTF: peak-to-trough fluctuations) majhna (PTF: 0,87 pri 7,5 mg in 0,76 pri 15 mg), s čimer se vzdržuje terapevtska raven zdravila v plazmi v presledku med jemanjem posameznih odmerkov. Med jemanjem večkratnih odmerkov tablet s podaljšanim sproščanjem hrana ni vplivala na farmakokinetiko darifenacina.

Porazdelitev

Darifenacin je lipofilna baza in se ga 98 % veže na plazemske beljakovine (predvsem na alfa-1-kisloglikoprotein). Ocenjujejo, da je porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 163 litrov.

Presnova

Po peroralnem jemanju se darifenacin obsežno presnavlja v jetrih.

Darifenacin pomembno presnovita citokroma CYP3A4 in CYP2D6 v jetrih in CYP3A4 v črevesni steni. Tri poglavitne presnovne poti so:
monohidroksilacija v dihidrobenzofuranskem obroču;
odprtje dihidrobenzofuranskega obroča in
N-dealkilacija pirolidinskega dušika.

Začetni produkti hidroksilacije in N-dealkilacije so poglavitni presnovki, ki krožijo v krvi, od katerih pa nobeden pomembno ne prispeva k celotnemu kliničnemu učinku darifenacina.

Farmakokinetika darifenacina v stanju dinamičnega ravnovesja je zaradi nasičenja encima s CYP2D6 odvisna od odmerka.

Podvojitev odmerka darifenacina s 7,5 mg na 15 mg je povzročila 150-odstotno zvečanje izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja. To odvisnost od odmerka je verjetno povzročilo nasičenje presnove, katalizirane s CYP2D6, mogoče skupaj z delnim nasičenjem presnove v črevesni steni, posredovane s CYP3A4.

Izločanje

Ko so zdravim prostovoljcem dali peroralni odmerek raztopine ^{14}C -darifenacina, so ugotovili približno 60 % radioaktivnosti v seču, 40 % pa v blatu. Le majhen odstotek izločenega odmerka je bil nespremenjeni darifenacin (3 %). Ocenjeni očistek darifenacina je 40 l/h. Po kronični uporabi je razpolovni čas izločanja darifenacina približno 13-19 ur.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Analiza populacijske farmakokinetike podatkov o bolnikih je pokazala, da je bila izpostavljenost darifenacinu pri moških za 23 % manjša kot pri ženskah (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Analiza populacijske farmakokinetike podatkov o bolnikih je pokazala trend zmanjševanja očistka s starostjo (19 % na dekada, na podlagi populacijske farmakokinetične analize faze III, bolnikov, starih 60–89 let), glejte poglavje 4.2.

Pediatrični bolniki

V pediatrični populaciji farmakokinetike darifenacina niso ugotavljali.

Osebe z upočasnjeno presnovo CYP2D6

Presnovo darifenacina pri osebah z upočasnjeno presnovo CYP2D6 posreduje predvsem CYP3A4. V eni farmakokinetični študiji je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah z upočasnjeno presnovo med zdravljenjem s 7,5 mg oziroma 15 mg na dan za 164 % oziroma 99 % večja kot pri osebah z obsežno presnovo. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov faze III je pokazala, da je izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah z upočasnjeno presnovo povprečno za 66 % večja kot pri onih z obsežno presnovo. Obsega izpostavljenosti pri teh dveh skupinah sta se precej prekrivala (glejte poglavje 4.2).

Ledvična insuficienca

Študija na majhnem številu bolnikov (n=24) z različnimi stopnjami ledvične okvare (očistek kreatinina med 10 ml/min in 136 ml/min), ki so dobivali po 15 mg darifenacina enkrat na dan do stanja dinamičnega ravnovesja, ni pokazala zveze med ledvičnim delovanjem in očistkom darifenacina (glejte poglavje 4.2).

Jetrna insuficienca

Farmakokinetiko darifenacina so raziskali pri bolnikih z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) okvaro jetrnega delovanja, ki so dobivali po 15 mg darifenacina enkrat na dan do stanja dinamičnega ravnovesja. Blaga jetrna okvara ni vplivala na farmakokinetiko darifenacina. Vendar pa je zmerna jetrna okvara vplivala na vezavo darifenacina na proteine. Ocenili so, da je bila izpostavljenost nevezanemu darifenacinu 4,7-krat večja pri osebah z zmerno jetrno okvaro kot pri osebah z normalnim jetrnim delovanjem (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Darifenacin ni vplival na plodnost samcev in samic pri podganah, ki so jim peroralno dajali odmerke do 50 mg/kg/dan (kar pomeni 78-krat večjo $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka). Darifenacin ni vplival na spolne organe pri nobenem od

obeh spolov pri psih, ki so jim 1 leto peroralno dajali odmerke do 6 mg/kg/dan (kar pomeni 82-krat večjo AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka). Darifenacin ni bil teratogen pri podganah in pri kuncih, ki so jim dajali odmerke do 50 oziroma do 30 mg/kg/dan. Pri podganah so pri odmerku 50 mg/kg/dan (kar pomeni 59-krat večjo AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka) opazili zakasnitev osifikacije križnih in repnih vretenc. Pri kuncih so pri odmerku 30 mg/kg/dan (kar pomeni 28-krat večjo AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka) opazili toksične učinke na mater in plod (več smrti zarodka po nidaciji in zmanjšano število živih plodov v zarodu). V perinatalnih in postnatalnih študijah na podganah so opazili distocijo, pogostejšo smrt ploda *in utero* in toksične učinke na postnatalnem razvoju (na telesno maso mladičev in razvojne mejnike) pri sistemski izpostavljenosti do AUC_{0-24h} koncentracije proste učinkovine v plazmi, ki je bila 11-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

polietilenglikol
hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni PVC/CTFE/aluminijevi ali PVC/PVDC/aluminijevi pretisni omoti v kartonskih škatlah, ki vsebujejo po 7, 14, 28, 49, 56 ali 98 tablet kot posamezno pakiranje ali skupno pakiranje, ki vsebuje 140 (10x14) tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 22. oktober 2004
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 24. september 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Emselex 7,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 7,5 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 tablet
14 tablet
28 tablet
49 tablet
56 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Emselex 7,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Emselex 7,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 7,5 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

140 tablet
Skupno pakiranje obsega 10 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emsalex 7,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Emselex 7,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 7,5 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet
Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emselex 7,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Emselex 7,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharma& [logo]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Emselex 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 tablet
14 tablet
28 tablet
49 tablet
56 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Emselex 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Emselex 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

140 tablet
Skupno pakiranje obsega 10 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emselex 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Emselex 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 tablet
Del skupnega pakiranja, ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emselex 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Emselex 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
darifenacin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

pharma& [logo]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Emselex 7,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem darifenacin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Emselex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emselex
3. Kako jemati zdravilo Emselex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Emselex
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Emselex in za kaj ga uporabljamo

Kako zdravilo Emselex deluje

Zdravilo Emselex zmanjša aktivnost čezmerno aktivnega sečnega mehurja. Omogoča, da lahko dalj časa počakate, preden greste na stranišče, in zveča količino seča, ki jo lahko drži vaš mehur.

Za kaj lahko zdravilo Emselex uporabljamo

Zdravilo Emselex spada v skupino zdravil, ki sproščajo mišice sečnega mehurja. Z njim pri odraslih zdravimo simptome čezmerno aktivnega sečnega mehurja, kot so nenadna močna nuja po mokrenju, potreba po pogostem mokrenju ali urgentna urinska inkontinenca, pri kateri se pomočite, ker ne pridete pravočasno do stranišča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emselex

Ne jemljite zdravila Emselex:

- če ste alergični na darifenacin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate težave zaradi zastajanja seča (nezmožnosti praznjenja mehurja),
- če imate zastoj v želodcu (težave pri praznjenju želodčne vsebine),
- če imate neobvladan glavkom z zaprtim zakotjem (zvišan tlak v očeh, ki ni ustrezno zdravljen),
- če imate miastenijo gravis (bolezen, za katero sta značilni neobičajna utrujenost in šibkost nekaterih mišic),
- če imate hud ulcerozni kolitis ali toksični megakolon (akutna razširitev debelega črevesa kot zaplet okužbe ali vnetja),
- če imate hude težave z jetri,
- če jemljete zdravila, ki močno znižajo delovanje nekaterih jetrnih encimov, na primer ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljamo po presaditvi za preprečevanje zavrnitve presadka in pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu), verapamil (zdravilo, ki ga uporabljamo za zniževanje krvnega tlaka, za zdravljenje motenj srčnega ritma ali za zdravljenje angine pektoris), protiglivična zdravila (npr. ketokonazol in itraconazol) in nekatera protivirusna zdravila (npr. ritonavir) (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Emselex").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Emselex se posvetujte z zdravnikom

- če imate avtonomno nevropatijo (prizadetost živcev, ki prenašajo signale med možgani in notranjimi organi, mišicami, kožo in krvnimi žilami ter omogočajo regulacijo vitalnih funkcij, vključno s srčno frekvenco, krvnim tlakom in delovanjem črevesa), na katero vas je opozoril že vaš zdravnik,
- če imate stanje, ko se je eden ali več organov v trebuhu premikal v prsni koš skozi odprtino v diafragmi, zaradi česar imate zgago in močno spahujete,
- če imate težave pri odvajanju vode in šibek curek seča,
- če ste zelo zaprti (če greste na blato največ dvakrat na teden),
- če imate motnjo gibanja prebavne cevi (motilitete črevesja),
- če imate obstruktivno bolezen prebavil (kakršnokoli zaporo prehoda črevesne ali želodčne vsebine, na primer zoženje želodčnega vratarja (pilorusa) v končnem delu želodca), za katero vam je že povedal vaš zdravnik,
- če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo ali poslabšajo vnetje požiralnika, kot so peroralni difosfonati (skupina zdravil, ki preprečujejo izgubljanje kostne mase in jih uporabljamo pri zdravljenju osteoporoze),
- če se zdravite zaradi glavkoma z zaprtim zakotjem,
- če imate težave z jetri,
- če imate okužbo sečil ali druge težave z ledvicami,
- če imate prekomerno aktivno mišico, ki nadzoruje praznjenje mehurja, kar lahko povzroči nenamerno prehajanje urina (stanje, imenovano detruzor hiperrefleksija) - zdravnik vam bo povedal, če imate to stanje,
- če imate srčno bolezen.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte to zdravniku, še preden boste vzeli zdravilo Emselex.

Če se tekom zdravljenja pojavijo otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla (znaki angioedema), takoj obvestite zdravnika in prekinite jemanje zdravila Emselex.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Emselex pri otrocih in mladostnikih (<18 let) ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Emselex

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je še posebno pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj vam bo morda moral zdravnik spremeniti odmere zdravila Emselex in/ali odmerek drugega zdravila:

- določene antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin in rifampicin),
- antimikotike (npr. ketokonazol in itraconazol – glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”, flukonazol, terbinafin),
- zdravila, ki se uporabljajo za zmanjšanje aktivnosti imunskega sistema, na primer po presaditvi organov (npr. ciklosporin - glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”),
- protivirusna zdravila (npr. ritonavir – glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”),
- antipsihotična zdravila (npr. tioridazin),
- določene antidepresive (npr. imipramin in paroksetin),
- določena zdravila za zdravljenje ali preprečevanje krčev – antikonvulzive (karbamazepin, barbiturate),
- določena zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje težav s srcem (npr. verapamil – glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”, flekainid, digoksin in kinidin),
- določena zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje želodčnih težav (npr. cimetidin),
- druga antimuskarinska zdravila (npr. tolterodin, oksibutinin in flavoksat).

Zdravniku povejte tudi, če jemljete pripravke, ki vsebujejo šentjanževko.

Zdravilo Emselex skupaj s hrano in pijačo

Uživanje hrane ne vpliva na zdravilo Emselex. Grenivkin sok lahko medsebojno deluje z zdravilom Emselex. Če redno uživate sok grenivke, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Emselex v nosečnosti ne priporočamo.

Med dojenjem je treba zdravilo Emselex jemati previdno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Emselex lahko povzroča učinke, kot so omotica, zamegljen vid, nespečnost ali zaspanost. Če imate v času jemanja zdravila Emselex katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom o spremembi odmerka ali drugih možnostih zdravljenja. Če imate navedene simptome, ne smete voziti ali upravljati strojev. Poročajte, da so bili ob zdravlju Emselex naštetí neželeni učinki občasni (glejte poglavje 4).

3. Kako jemati zdravilo Emselex

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če menite, da je učinek zdravila Emselex premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Emselex jemati

Priporočeni začetni odmerek za odrasle, vključno z bolniki, ki so starejši od 65 let, je 7,5 mg na dan. Odvisno od vašega odziva na zdravilo Emselex vam bo zdravnik dva tedna po začetku zdravljenja mogoče zvečal odmerek na 15 mg na dan.

Navedeni odmerki so primerni za ljudi z blagimi jetrnimi težavami in za bolnike z ledvičnimi težavami.

Tablete Emselex vzemite enkrat na dan s tekočino, in sicer vsak dan približno ob istem času.

Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje. Tableto pogoltnite celo in je ne žvečite, ne delite niti ne drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emselex, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot so vam naročili, ali če kdo drug nehote vzame vaše tablete, nemudoma odidite po nasvet k zdravniku ali v bolnišnico. Če potrebujete zdravniško pomoč, vzemite s seboj to navodilo in preostale tablete in jih pokažite zdravniku. Pri ljudeh, ki so vzeli prevelik odmerek, lahko pride do suhih ust, zapeke, glavobola, prebavnih motenj in izsušenosti nosne sluznice. Zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Emselex lahko pride do resnih simptomov, zaradi katerih je potrebno urgentno zdravljenje v bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emselex

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emselex ob običajnem času, ga vzemite, takoj ko se spomnite, razen če je že čas za naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Emselex

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo naj traja vaše zdravljenje z zdravilom Emselex. Ne prekinite ga prezgodaj, če ne boste opazili takojšnjega učinka. Vaš sečni mehur bo potreboval nekaj časa, da se bo prilagodil. Dokončajte zdravljenje, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če do tedaj ne boste opazili nikakršnega učinka, se o tem pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, ki jih povzroča zdravilo Emselex, so navadno blagi in začasni.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Resne alergijske reakcije vključujejo otekanje, predvsem obraza in vratu (angioedem).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

Suha usta, zapeka.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

Glavobol, bolečine v trebuhu, prebavne motnje, slabo počutje, suhe oči, suha nosna sluznica.

Občasni (lahko se pojavijo se pri največ 1 od 100 ljudi)

Utrujenost, nezgodne poškodbe, otekanje obraza, visok krvni tlak, driska, vetrovi, razjede ustne sluznice, zvišana raven jetrnih encimov (to kaže na nenormalno delovanje jeter), otekanje, vključno z otekanjem rok, gležnjev ali stopal, omotica, nespečnost, zaspanost, motnje mišljenja, nahod (rinitis), kašelj, kratka sapa, suha koža, srbenje, izpuščaj, znojenje, motnje vida vključno z zamegljenim vidom, motnje čuta za okus, bolezen ali okužba sečil, impotenca, izcedek iz nožnice in srbenje v nožnici, bolečina v sečnem mehurju, nezmožnost praznjenja mehurja.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zmedenost, depresivno razpoloženje/spremembe razpoloženja, halucinacije, mišični krči.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Emselex

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabite zdravila, če je ovojnina poškodovana ali kaže znake, da jo je nekdo že odprl.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Emselex

- Učinkovina je darifenacin. Ena tableta vsebuje 7,5 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).
- Pomožne snovi so: brezvodni kalcijev hidrofosfat, hipromeloza, magnezijev stearat, polietilenglikol, titanov dioksid (E171) in smukec.

Izgled zdravila Emselex in vsebina pakiranja

Emselex 7,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so okrogle, konveksne bele tablete z vtisnjenim napisom "DF" na eni strani in "7.5" na drugi.

Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 7, 14, 28, 49, 56 ali 98 tablet ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 140 (10x14) tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Avstrija

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Emselex 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem darifenacin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Emselex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emselex
3. Kako jemati zdravilo Emselex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Emselex
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Emselex in za kaj ga uporabljamo

Kako zdravilo Emselex deluje

Zdravilo Emselex zmanjša aktivnost čezmerno aktivnega sečnega mehurja. Omogoča, da lahko dalj časa počakate, preden greste na stranišče, in zveča količino seča, ki jo lahko drži vaš mehur.

Za kaj lahko zdravilo Emselex uporabljamo

Zdravilo Emselex spada v skupino zdravil, ki sproščajo mišice sečnega mehurja. Z njim pri odraslih zdravimo simptome čezmerno aktivnega sečnega mehurja, kot so nenadna močna nuja po mokrenju, potreba po pogostem mokrenju ali urgentna urinska inkontinenca, pri kateri se pomočite, ker ne pridete pravočasno do stranišča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emselex

Ne jemljite zdravila Emselex:

- če ste alergični na darifenacin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate težave zaradi zastajanja seča (nezmožnosti praznjenja mehurja),
- če imate zastoj v želodcu (težave pri praznjenju želodčne vsebine),
- če imate neobvladan glavkom z zaprtim zakotjem (zvišan tlak v očeh, ki ni ustrezno zdravljen),
- če imate miastenijo gravis (bolezen, za katero sta značilni neobičajna utrujenost in šibkost nekaterih mišic),
- če imate hud ulcerozni kolitis ali toksični megakolon (akutna razširitev debelega črevesa kot zaplet okužbe ali vnetja),
- če imate hude težave z jetri,
- če jemljete zdravila, ki močno znižajo delovanje nekaterih jetrnih encimov, na primer ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljamo po presaditvi za preprečevanje zavrnitve presadka in pri drugih boleznih, npr. pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu), verapamil (zdravilo, ki ga uporabljamo za zniževanje krvnega tlaka, za zdravljenje motenj srčnega ritma ali za zdravljenje angine pectoris), protiglivična zdravila (npr. ketokonazol in itrakonazol) in nekatera protivirusna zdravila (npr. ritonavir) (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo Emselex").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Emselex se posvetujte z zdravnikom:

- če imate avtonomno nevropatijo (prizadetost živcev, ki prenašajo signale med možgani in notranjimi organi, mišicami, kožo in krvnimi žilami ter omogočajo regulacijo vitalnih funkcij, vključno s srčno frekvenco, krvnim tlakom in delovanjem črevesa), na katero vas je opozoril že vaš zdravnik,
- če imate stanje, ko se je eden ali več organov v trebuhu premikal v prsni koš skozi odprtino v diafragmi, zaradi česar imate zgago in močno spahujete,
- če imate težave pri odvajanju vode in šibek curek seča,
- če ste zelo zaprti (če greste na blato največ dvakrat na teden),
- če imate motnjo gibanja prebavne cevi (motilitete črevesja),
- če imate obstruktivno bolezen prebavil (kakršnokoli zaporo prehoda črevesne ali želodčne vsebine, na primer zoženje želodčnega vratarja (pilorusa) v končnem delu želodca), za katero vam je že povedal vaš zdravnik,
- če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo ali poslabšajo vnetje požiralnika, kot so peroralni difosfonati (skupina zdravil, ki preprečujejo izgubljanje kostne mase in jih uporabljamo pri zdravljenju osteoporoze),
- če se zdravite zaradi glavkoma z zaprtim zakotjem,
- če imate težave z jetri,
- če imate okužbo sečil ali druge težave z ledvicami,
- če imate prekomerno aktivno mišico, ki nadzoruje praznjenje mehurja, kar lahko povzroči nenamerno prehajanje urina (stanje, imenovano detruzor hiperrefleksija) - zdravnik vam bo povedal, če imate to stanje,
- če imate srčno bolezen.

Če kaj od navedenega velja za vas, povejte to zdravniku, še preden boste vzeli zdravilo Emselex.

Če se tekom zdravljenja pojavijo otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla (znaki angioedema), takoj obvestite zdravnika in prekinite jemanje zdravila Emselex.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Emselex pri otrocih in mladostnikih (<18 let) ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Emselex

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je še posebno pomembno, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj vam bo morda moral zdravnik spremeniti odmerek zdravila Emselex in/ali odmerek drugega zdravila:

- določene antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin in rifampicin),
- antimikotike (npr. ketokonazol in itraconazol – glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”, flukonazol, terbinafin),
- zdravila, ki se uporabljajo za zmanjšanje aktivnosti imunskega sistema, na primer po presaditvi organov (npr. ciklosporin - glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”),
- protivirusna zdravila (npr. ritonavir – glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”),
- antipsihotična zdravila (npr. tioridazin),
- določene antidepresive (npr. imipramin in paroksetin),
- določena zdravila za zdravljenje ali preprečevanje krčev – antikonvulzive (karbamazepin, barbiturate),
- določena zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje težav s srcem (npr. verapamil – glejte poglavje “Ne jemljite zdravila Emselex”, flekainid, digoksin in kinidin),
- določena zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje želodčnih težav (npr. cimetidin),
- druga antimuskarinska zdravila (npr. tolterodin, oksibutinin in flavoksat).

Zdravniku povejte tudi, če jemljete pripravke, ki vsebujejo šentjanževko.

Zdravilo Emselex skupaj s hrano in pijačo

Uživanje hrane ne vpliva na zdravilo Emselex. Grenivkin sok lahko medsebojno deluje z zdravilom Emselex. Če redno uživate sok grenivke, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Emselex v nosečnosti ne priporočamo.

Med dojenjem je treba zdravilo Emselex jemati previdno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Emselex lahko povzroča učinke, kot so omotica, zamegljen vid, nespečnost ali zaspanost. Če imate v času jemanja zdravila Emselex katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom o spremembi odmerka ali drugih možnostih zdravljenja. Če imate navedene simptome, ne smete voziti ali upravljati strojev. Poročajo, da so bili ob zdravlilu Emselex našteti neželeni učinki občasni (glejte poglavje 4).

3. Kako jemati zdravilo Emselex

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če menite, da je učinek zdravila Emselex premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Emselex jemati

Priporočeni začetni odmerek za odrasle, vključno z bolniki, ki so starejši od 65 let, je 7,5 mg na dan. Odvisno od vašega odziva na zdravilo Emselex vam bo zdravnik dva tedna po začetku zdravljenja mogoče zvečal odmerek na 15 mg na dan.

Navedeni odmerki so primerni za ljudi z blagimi jetrnimi težavami in za bolnike z ledvičnimi težavami.

Tablete Emselex vzemite enkrat na dan s tekočino, in sicer vsak dan približno ob istem času.

Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje. Tableto pogoltnite celo in je ne žvečite, ne delite niti ne drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emselex, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot so vam naročili, ali če kdo drug nehotе vzame vaše tablete, nemudoma odidite po nasvet k zdravniku ali v bolnišnico. Če potrebujete zdravniško pomoč, vzemite s seboj to navodilo in preostale tablete in jih pokažite zdravniku. Pri ljudeh, ki so vzeli prevelik odmerek, lahko pride do suhih ust, zapeke, glavobola, prebavnih motenj in izsušenosti nosne sluznice. Zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Emselex lahko pride do resnih simptomov, zaradi katerih je potrebno urgentno zdravljenje v bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emselex

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emselex ob običajnem času, ga vzemite, takoj ko se spomnite, razen če je že čas za naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Emselex

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo naj traja vaše zdravljenje z zdravilom Emselex. Ne prekinite ga prezgodaj, če ne boste opazili takojšnjega učinka. Vaš sečni mehur bo potreboval nekaj časa, da se bo prilagodil. Dokončajte zdravljenje, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če do tedaj ne boste opazili nikakršnega učinka, se o tem pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, ki jih povzroča zdravilo Emselex, so navadno blagi in začasni.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Resne alergijske reakcije vključujejo otekanje, predvsem obraza in vratu (angioedem).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

Suha usta, zapeka.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

Glavobol, bolečine v trebuhu, prebavne motnje, slabo počutje, suhe oči, suha nosna sluznica.

Občasni (lahko se pojavijo se pri največ 1 od 100 ljudi)

Utrujenost, nezgodne poškodbe, otekanje obraza, visok krvni tlak, driska, vetrovi, razjede ustne sluznice, zvišana raven jetrnih encimov (to kaže na nenormalno delovanje jeter), otekanje, vključno z otekanjem rok, gležnjev ali stopal, omotica, nespečnost, zaspanost, motnje mišljenja, nahod (rinitis), kašelj, kratka sapa, suha koža, srbenje, izpuščaj, znojenje, motnje vida vključno z zamegljenim vidom, motnje čuta za okus, bolezen ali okužba sečil, impotenca, izcedek iz nožnice in srbenje v nožnici, bolečina v sečnem mehurju, nezmožnost praznjenja mehurja.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zmedenost, depresivno razpoloženje/spremenbe razpoloženja, halucinacije, mišični krči.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Emselex

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabite zdravila, če je ovojnina poškodovana ali kaže znake, da jo je nekdo že odprl.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Emselex

- Učinkovina je darifenacin. Ena tableta vsebuje 15 mg darifenacina (v obliki darifenacinijevega bromida).
- Pomožne snovi so: brezvodni kalcijev hidrofosfat, hipromeloza, magnezijev stearat, polietilenglikol, smukec, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Emselex in vsebina pakiranja

Emselex 15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so okrogle, konveksne tablete svetlo breskove barve z vtisnjenim napisom "DF" na eni strani in "15" na drugi.

Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 7, 14, 28, 49, 56 ali 98 tablet ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 140 (10x14) tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Avstrija

Proizvajalec

DREHM Pharma GmbH

Grünbergstrasse 15/3/3

1120 Wien

Avstrija

Aspen Bad Oldesloe GmbH

Industriestrasse 32-36

23843 Bad Oldesloe

Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za darifenacin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o tveganju(-ih) iz literature in spontanah poročil, vključno z 8 primeri tesne časovne povezave, izzvenenja neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila in/ali ponovnega pojava neželenega učinka po ponovni uvedbi zdravila, ter glede na verjetni mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med darifenacinom in stanjem zmedenosti.

Glede na razpoložljive podatke o tveganju(-ih) iz literature in spontanah poročil, vključno z 2 primeroma z izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila, ponovnim pojavom neželenega učinka po ponovni uvedbi zdravila in ujemajočim se časom do pojava, 5 primeri z ujemajočim se časom do pojava in izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila ter drugimi 13 primeri s tesno časovno povezavo, odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med darifenacinom in mišičnimi krči.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo darifenacin.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za darifenacin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) darifenacin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.