PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 7,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 7,5 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Okrugla, konveksna tableta bijele boje, s utisnutom oznakom „DF“ na jednoj strani i oznakom „7.5“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje urgentne inkontinencije i/ili učestalog mokrenja ili hitnosti za mokrenjem, koji se mogu javiti u odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe
Preporučena početna doza je 7,5 mg dnevno. Dva tjedna nakon početka liječenja, bolesnike treba ponovno procijeniti. Bolesnicima kojima je potrebno izrazitije ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 15 mg dnevno, ovisno o individualnom odgovoru.

Stariji bolesnici (≥65 godina)
Preporučena početna doza u starijih osoba je 7,5 mg dnevno. Dva tjedna nakon početka liječenja, kod bolesnika treba provjeriti djelotvornost i sigurnost primjene lijeka. Bolesnicima koji imaju prihvatljiv profil podnošljivosti, a potrebno im je izrazitije ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 15 mg dnevno, ovisno o individualnom odgovoru (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Emselex se ne preporučuje za primjenu u djece ispod 18 godina starosti zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje bubrega
U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze. Ipak, nužan je oprez pri liječenju te populacije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre
U bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij A) nije potrebna prilagodba doze. Kod te populacije ipak postoji rizik od povećane izloženosti (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij B) treba liječiti samo ako korist nadmašuje rizik, a dozu treba ograničiti na 7,5 mg dnevno (vidjeti dio 5.2). Emselex je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici koji istodobno primaju tvari koje su snažni inhibitori CYP2D6 ili umjereno jaki inhibitori CYP3A4
U bolesnika koji primaju tvari koje su snažni inhibitori CYP2D6, npr. paroksetin, terbinafin, kinidin i cimetidin, liječenje treba započeti dozom od 7,5 mg. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. Oprez je, međutim, nužan.

U bolesnika koji uzimaju tvari koje su umjereno jaki inhibitori CYP3A4, npr. flukonazol, sok od grejpa i eritromicin, preporučena početna doza je 7,5 mg dnevno. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. Oprez je, međutim, nužan.

Način primjene
Emselex se primjenjuje peroralno. Tablete se uzimaju jednom na dan s tekućinom. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje, a moraju se progutati cijele, bez žvakanja, lomljenja ili drobljenja.

4.3 Kontraindikacije

Emselex je kontraindiciran u bolesnika:
- s preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- s retencijom mokraće.
- s retencijom želučanog sadržaja.
- s nekontroliranim glaukomom zatvorenog kuta.
- s miastenijom gravis.
- s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C).
- s teškim ulceroznim kolitisom.
- s toksičnim megakolonom.
- koji se istodobno liječe snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Emselex treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s neuropatijom autonomnog živčanog sustava, hijatalnom hernijom, klinički značajnom opstrukcijom pražnjenja mokraćnog mjehura, rizikom od retencije mokraće, teškom konstipacijom ili opstrukcijskim poremećajima gastrointestinalnog trakta, poput stenoze pilorusa.

Emselex treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove protiv glaukoma zatvorenog kuta (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja Emselexom treba provjeriti ostale moguće uzroke učestalog mokrenja (zatajenje srca ili bolest bubrega). Postoji li infekcija mokraćnog sustava, potrebno je započeti odgovarajuće antibakterijsko liječenje.

Emselex treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s rizikom od smanjenog gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealnog refluksa i/ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu izazvati ili pogoršati ezofagitis (npr. oralni bisfosfonati).

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s neurogenim uzrokom prekomjerne aktivnosti detruzora nisu još ustanovljene.

Potreban je oprez kod propisivanja antimuskarinskih lijekova bolesnicima s već postojećim srčanim bolestima.

Kao i s drugim antimuskarinskim lijekovima, bolesnike treba uputiti da prekinu primjenu Emselexa i potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko razviju edem jezika ili laringofarinksa, ili otežano dišu (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na darifenacin
U metabolizmu darifenacina prvenstveno posreduju enzimi citokroma P450 CYP2D6 i CYP3A4. Stoga inhibitori tih enzima mogu povećati izloženost darifenacinu.

Inhibitori CYP2D6
U bolesnika koji primaju tvari koje su snažni inhibitori CYP2D6 (npr. paroksetin, terbinafin, cimetidin i kinidin) preporučuje se početna doza od 7,5 mg na dan. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg na dan, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. Istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP2D6 rezultira povećanjem izloženosti (npr. za 33% pri dozi od 30 mg darifenacina uz 20 mg paroksetina).

Inhibitori CYP3A4
Darifenacin se ne smije primjenjivati istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.3), kao što su inhibitori proteaze (npr. ritonavir), ketokonazol i itrakonazol. Snažne inhibitore P-glikoproteina, poput ciklosporina i verapamila, također treba izbjegavati. Pri istodobnoj primjeni 7,5 mg darifenacina i 400 mg ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, AUC darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže povećao se 5 puta. U osoba koje ga slabo metaboliziraju, izloženost darifenacinu povećala se oko 10 puta. Zbog izrazitijeg učinka CYP3A4 pri višim dozama darifenacina, taj učinak može biti i izraženiji ako se ketokonazol kombinira s 15 mg darifenacina.

Kod istodobne primjene s umjereno jakim inhibitorima CYP3A4, poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina, flukonazola i soka od grejpa, preporučena početna doza darifenacina iznosi 7,5 mg na dan. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg na dan, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. U osoba koje darifenacin opsežno metaboliziraju, AUC_{24} i C_{max} darifenacina pri dozi od 30 mg jednom na dan bili su za 95%, odnosno za 128% veći kada se uz darifenacin primjenjivao i eritromicin (umjereno jaki inhibitor CYP3A4), nego kada se darifenacin primjenjivao sam.

Induktori enzima
Tvari koje induciraju CYP3A4, poput rifampicina, karbamazepina, barbiturata i gospine trave (*Hypericum perforatum*) vjerojatno će smanjiti koncentraciju darifenacina u plazmi.

Učinci darifenacina na druge lijekove
Supstrati CYP2D6
Darifenacin je umjereno jak inhibitor enzima CYP2D6. Kada se darifenacin primjenjuje istodobno s lijekovima uske terapijske širine, koji se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6, poput flekainida, tioridazina ili tricikličkih antidepresiva, poput imipramina, nužan je oprez. Učinak darifenacina na metabolizam supstrata CYP2D6 je klinički značajan kada je riječ o supstratima CYP2D6 čije se doze individualno prilagođavaju.

Supstrati CYP3A4
Liječenje darifenacinom rezultiralo je umjerenim povećanjem izloženosti midazolamu, koji je supstrat CYP3A4. Dostupni podaci, međutim, ne ukazuju da darifenacin mijenja klirens niti bioraspoloživost midazolama. Stoga se može zaključiti da primjena darifenacina ne mijenja farmakokinetiku CYP3A4 supstrata *in vivo*. Interakcija s midazolamom nije klinički značajna te stoga nije potrebno prilagođavanje doze za CYP3A4 supstrate.

Varfarin
Kod primjene varfarina potrebno je nastaviti sa standardnim praćenjem protrombinskog vremena. Učinak varfarina na protrombinsko vrijeme se nije promijenio pri istodobnoj primjeni s darifenacinom.

Digoksin
Na početku i na kraju liječenja darifenacinom, kao i pri promjeni doze darifenacina, nužno je terapijsko praćenje digoksina. Darifenacin u dozi od 30 mg jednom na dan (dvostruko veća doza od preporučene dnevne), primijenjen istodobno s digoksinom, u stanju dinamičke ravnoteže je malo povećao izloženost digoksinu (AUC: 16% i C_{max}: 20%). Povećana izloženost digoksinu mogla bi biti posljedica nadmetanja između darifenacina i digoksina za P-glikoprotein. Ne mogu se isključiti ni druge interakcije povezane s transporterima.

Antimuskarinski agensi
Kao i s bilo kojim antimuskarinskim agensima, tako i istodobna primjena s lijekovima koji posjeduju antimuskarinska svojstva, poput oksibutinina, tolterodina i flavoksata, može rezultirati izraženijim terapijskim učinkom, ali i nuspojavama. Mogu se pojačati i antikolinergički učinci s lijekovima protiv parkinsonizma i tricikličkim antidepresivima, ako se ti lijekovi primjenjuju istodobno s antimuskarinskim agensima. Ispitivanja interakcija s lijekovima protiv parkinsonizma i tricikličkim antidepresivima nisu, međutim, provedena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ograničeni su podaci o primjeni darifenacina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost na porod (za detalje, vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Emselex tijekom trudnoće.

Dojenje
Darifenacin se izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se darifenacin u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Odluku o tome da li izbjegavati dojenje ili se suzdržati od terapije Emselexom tijekom dojenja treba temeljiti na omjeru koristi i rizika.

Plodnost
Nema podataka o učinku darifenacina na plodnost u ljudi. Darifenacin nije imao učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora niti ikakav učinak na reproduktivne organe oba spola u štakora i pasa (za detalje, vidjeti dio 5.3). Ženama u reproduktivnom razdoblju treba ukazati na nedostatak podataka o plodnosti te se Emselex treba davati samo nakon razmatranja individualnih rizika i koristi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao i s ostalim antimuskarinskim agensima, Emselex može izazvati učinke poput omaglice, zamućenog vida, nesanice i pospanosti. Bolesnici koji osjećaju te nuspojave ne bi smjeli upravljati vozilima niti strojevima. Te nuspojave su prijavljivane kao manje česte za Emselex.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
U skladu s farmakološkim profilom, najčešće prijavljivane nuspojave bile su suha usta (20,2% i 35% pri dozi od 7,5 mg, odnosno 15 mg, 18,7% nakon fleksibilne titracije doze i 8%-9% za placebo) i konstipacija (14,8% i 21% pri dozi od 7,5 mg, odnosno 15 mg, 20,9% nakon fleksibilne titracije doze, i 5,4%-7,9% za placebo). Antikolinergički učinci su općenito ovisni o dozi.

Međutim, stope prekida liječenja bolesnika zbog tih nuspojava bile su niske (suha usta: 0%-0,9% i konstipacija: 0,6%-2,2% za darifenacin, ovisno o dozi; 0% za suha usta i 0,3% za konstipaciju za placebo).

Tablični prikaz nuspojava
Učestalost nuspojava određena je na sljedeći način: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom padajuće ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave s Emselex 7,5 mg i 15 mg tabletama s produljenim oslobađanjem

Infekcije i infestacije	
Manje često	Infekcija mokraćnog sustava
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Nesanica, poremećaj tijeka misli Stanje konfuzije* Depresivno raspoloženje / promijenjeno raspoloženje* Halucinacija*
Poremećaji živčanog sustava	
Često Manje često	Glavobolja Omaglica, disgeuzija, somnolencija
Poremećaji oka	
Često Manje često	Suhoća očiju Poremećaj vida, uključujući zamućen vid
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često Manje često	Suhoća nosne sluznice Dispneja, kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često Često Manje često	Konstipacija, suha usta Bol u trbuhu, mučnina, dispepsija Flatulencija, proljev, ulceracija usta
Poremećaji kože i potkožnog sustava	
Manje često Nepoznato	Osip, suha koža, pruritus, hiperhidroza Generalizirane reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićni grčevi*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Retencija mokraće, poremećaj mokraćnog sustava, bol u mokraćnom mjehuru
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Erektilna disfunkcija, vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Periferni edem, astenija, edem lica, edem
Pretrage	
Manje često	Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost alanin aminotransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često	Ozljeda

*opaženo nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave prijavljene u glavnim kliničkim ispitivanjima Emselexa u dozama od 7,5 i 15 mg navedene su u gornjoj tablici. Većina nuspojava su bile blage do umjereno jake i u većine bolesnika nisu rezultirale prekidom liječenja.

Liječenje Emselexom može potencijalno prikriti simptome povezane s bolešću žučnog mjehura. U bolesnika liječenih darifenacinom nije, međutim, uočena veza između štetnih događaja povezanih s bilijarnim sustavom i povećanja životne dobi.

Incidencija nuspojava pri dozama Emselexa od 7,5 mg i 15 mg smanjila se tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. Sličan trend uočen je i u stopama prekida liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Emselex se u kliničkim ispitivanjima primjenjivao u dozama do 75 mg (pet puta većima od najviše terapijske doze). Najčešće uočene nuspojave bile su suha usta, konstipacija, glavobolja, dispepsija i suhoća nosa. Predoziranje darifenacinom može, međutim, dovesti do jakih antikolinergičkih učinaka, koje treba i primjereno liječiti. Liječenje treba usmjeriti prema ublažavanju antikolinergičkih simptoma, uz pažljiv medicinski nadzor. U ublažavanju tih simptoma može pomoći primjena tvari poput fizostigmina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urološki lijekovi, lijekovi za smanjenje učestalosti mokrenja i liječenje inkontinencije; ATK oznaka: G04BD10.

Mehanizam djelovanja
Darifenacin je selektivni antagonist muskarinskih receptora M3 (M3 SRA) *in vitro*. Receptor M3 je glavna podvrsta tog receptora, koji kontrolira kontrakcije mišića mokraćnog mjehura. Nije poznato predstavlja li ta selektivnost za receptor M3 ikakvu kliničku prednost pri liječenju simptoma sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Cistometrijska ispitivanja darifenacina u bolesnika s nevoljnim kontrakcijama mokraćnog mjehura pokazala su povećanje kapaciteta mjehura, povišenje volumnog praga pri nestabilnim kontrakcijama i smanjenje učestalosti nestabilnih kontrakcija detruzora.

Liječenje Emselexom u dozama od 7,5 mg i 15 mg na dan ispitano je u četiri dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja faze III u muškaraca i žena sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Kao što se vidi u tablici 2 u nastavku, zajednička analiza rezultata triju ispitivanja pokazala je da se liječenjem Emselexom u dozi od 7,5 mg i 15 mg postiglo statistički značajno poboljšanje primarnog ishoda ispitivanja, tj. smanjenje broja epizoda inkontinencije u odnosu na placebo.

Tablica 2: Zajednička analiza rezultata triju kliničkih ispitivanja faze III koja su procjenjivala fiksne doze od 7,5 mg i 15 mg Emselexa

Doza	N	Broj epizoda inkontinencije na tjedan				95% CI	P vrijednost[2]
		Početna vrijednost (medijan)	Tjedan br.12 (medijan)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost (medijan)	Razlika u odnosu na placebo[1] (medijan)		
Emselex 7,5 mg jednom 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 jednom 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] Procjena prema Hodges-Lehmannu: medijan promjene u odnosu na početnu vrijednost, prema placebu
[2] Stratificirani Wilcoxonov test za razliku u odnosu na placebo.

Emselex je u dozama od 7,5 mg i 15 mg značajno smanjio i težinu i broj epizoda u kojima se javljala hitnost za mokrenjem, kao i broj mokrenja, a znatno je povećao srednju vrijednost izmokrenog volumena u odnosu na početnu vrijednost.

Prema procjeni Kingsovog upitnika o zdravstvenom stanju (engl. *Kings Health Questionnaire*), Emselex 7,5 mg i 15 mg su bili, u odnosu na placebo, povezani sa statistički značajnim poboljšanjem određenih pokazatelja kakvoće života, uključujući učinak inkontinencije, ograničenja u aktivnostima, ograničenja u društvenom životu i pokazatelje težine stanja.

Za obje doze od 7,5 mg i 15 mg medijan postotka smanjenja broja epizoda inkontinencije na tjedan bio je sličan u muškaraca i žena. Uočene razlike u odnosu na placebo, u smislu smanjenja postotka i ukupnog broja epizoda inkontinencije bile su u muškaraca manje nego u žena.

Učinak liječenja darifenacinom u dozama od 15 mg i 75 mg na QT/QTc-interval procijenjen je u ispitivanju provedenom u 179 zdravih odraslih osoba (44% muškaraca: 56% žena) u dobi od 18 do 65 godina, tijekom 6 dana (do stanja dinamičke ravnoteže). Terapijske i supraterapijske doze darifenacina nisu rezultirale produljenjem QT/QTc-intervala u odnosu na početno stanje, pri najvećoj izloženosti darifenacinu u usporedbi s placebom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Darifenacin se metabolizira putem CYP3A4 i CYP2D6. Zbog genetskih razlika, enzim CYP2D6 nedostaje u oko 7% bijelaca te ih se stoga naziva osobama koje slabo metaboliziraju lijek. U nekoliko postotaka populacije razina enzima CYP2D6 je povišena (osobe s ultrabrzim metabolizmom lijeka). Niže navedeni podaci odnose se na osobe s normalnom aktivnošću CYP2D6 (osobe koje opsežno metaboliziraju lijek), osim ako nije drugačije navedeno.

Apsorpcija
Zbog opsežnog metabolizma prvog prolaska, bioraspoloživost darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 15% nakon dnevne doze od 7,5 mg, a oko 19% nakon dnevne doze od 15 mg. Maksimalne razine u plazmi postižu se oko 7 sati nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem, a ravnotežne razine u plazmi postižu se do šestog dana nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže kolebanja između vršne i najniže koncentracije (engl. *peak-to-trough fluctuations*, PTF) su mala (PTF: 0,87 za 7,5 mg i 0,76 za 15 mg), zbog čega se terapijske razine u plazmi održavaju tijekom intervala doziranja. Hrana nema učinka na farmakokinetiku darifenacina kod primjene višestrukih doza tableta s produljenim oslobađanjem.

Distribucija
Darifenacin je lipofilna baza i 98% je vezan na proteine plazme (prvenstveno na alfa-1-kiseli glikoprotein). Volumen distribucije (V_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže je procijenjen na 163 litre.

Metabolizam
Darifenacin se nakon oralne primjene opsežno metabolizira u jetri.

Darifenacin se značajno metabolizira u jetri putem citokroma CYP3A4 i CYP2D6, a u stijenci crijeva putem CYP3A4. Postoje tri glavna metabolička puta:
monohidroksilacija u dihidrobenzofuranskom prstenu;
otvaranje dihidrobenzofuranskog prstena, i

N-dealkilacija pirolidinskog dušika.

Početni produkti metaboličkih puteva hidroksilacije i N-dealkilacije su glavni cirkulirajući metaboliti, no nijedan od njih značajno ne doprinosi sveukupnom kliničkom učinku darifenacina.

Farmakokinetika darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže je ovisna o dozi, zbog zasićenja enzima CYP2D6.

Udvostruči li se doza darifenacina sa 7,5 mg na 15 mg, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže povećava se za 150%. Ta je ovisnost o dozi vjerojatno uzrokovana zasićenjem metabolizma posredovanog enzimom CYP2D6, vjerojatno u kombinaciji sa zasićenjem metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4 u stijenci crijeva.

Izlučivanje
Nakon peroralne primjene ^{14}C-darifenacin otopine u zdravih dobrovoljaca, oko 60% radioaktivnosti nađeno je u mokraći, a oko 40% u stolici. Samo se malen postotak darifenacina izlučio u nepromijenjenu obliku (3%). Procijenjeni klirens darifenacina iznosi 40 litara/sat. Poluvrijeme eliminacije darifenacina nakon dugotrajnog doziranja iznosi otprilike 13-19 sati.

Posebne populacije bolesnika
Spol
Farmakokinetička analiza u populaciji bolesnika pokazala je da je izloženost darifenacinu u muškaraca bila 23% manja nego u žena (vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici
Farmakokinetička analiza u populaciji bolesnika pokazala je trend smanjenja klirensa s povećanjem životne dobi (za 19% na svakih 10 godina, temeljeno na fazi III farmakokinetičke analize u populaciji bolesnika u dobi 60-89 godina), vidjeti dio 4.2.

Pedijatrijski bolesnici
Farmakokinetika darifenacina u pedijatrijskoj populaciji nije ustanovljena.

Slabi metabolizatori s obzirom na CYP2D6
Metabolizam darifenacina u osoba koje slabo metaboliziraju lijek putem CYP2D6, uglavnom je posredovan enzimom CYP3A4. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, izloženost darifenacinu u stanju dinamičke ravnoteže u osoba koje slabo metaboliziraju lijek bila je 164%, odnosno 99% veća tijekom liječenja sa 7,5 mg, odnosno 15 mg dnevno. Farmakokinetička analiza faze III ispitivanja u populaciji pokazala je, međutim, da je izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u osoba koje slabo metaboliziraju lijek u prosjeku 66% veća od one u osoba s opsežnim metabolizmom. Rasponi izloženosti tih dviju populacija znatno su se prekrivali (vidjeti dio 4.2).

Insuficijencija bubrega
Ispitivanje s malim brojem ispitanika (n=24) s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina od 10 ml/min do 136 ml/min), koji su uzimali 15 mg darifenacina jednom na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, pokazalo je da nema povezanosti između klirensa darifenacina i funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Insuficijencija jetre
Farmakokinetika darifenacina ispitana je u ispitanika s blagim (Child Pugh stadij A) ili umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, koji su uzimali 15 mg darifenacina jednom na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Blago oštećenje jetre nije utjecalo na farmakokinetiku darifenacina. Umjereno oštećenje jetre je, međutim, utjecalo na vezanje darifenacina na proteine. Procijenjeno je da je izloženost nevezanom darifenacinu u osoba s umjerenim oštećenjem jetre bila 4,7 puta veća od one u osoba s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Nije bilo učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora koji su primali oralne doze do 50 mg/kg/dan (što je 78 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi). Nije bilo učinka na reproduktivne organe oba spola u pasa koji su 1 godinu primali oralne doze do 6 mg/kg/dan (što je 82 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi). Darifenacin nije bio teratogen u štakora i kunića pri dozama do 50, odnosno 30 mg/kg/dan. Pri dozi od 50 mg/kg/dan u štakora (što je 59 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi), uočen je zastoj u okoštavanju sakralnih i kaudalnih kralježaka. Pri dozi od 30 mg/kg/dan u kunića (što je 28 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi), uočene su maternalna toksičnost i fetotoksičnost (povećani postimplantacijski gubitak i smanjeni broj vitalnih fetusa po okotu). U ispitivanjima učinka na perinatalni i postnatalni razvoj u štakora, pri razinama sistemske izloženosti do 11 puta većima od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi, uočeni su distocija, povećana smrtnost fetusa *in utero* i toksičnost tijekom postnatalnog razvoja (tjelesna težina mladunčadi i pokazatelji razvoja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
hipromeloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica
polietilenglikol
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/CTFE/ aluminij ili PVC/PVDC/ aluminij blisteri u kutijama koje sadrže 7, 14, 28, 49, 56 ili 98 tableta kao pojedinačno pakiranje ili višestruka pakiranja koja sadrže 140 (10x14) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. listopada 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. rujna 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 15 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Okrugla, konveksna tableta boje breskve, s utisnutom oznakom „DF“ na jednoj strani i oznakom „15“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje urgentne inkontinencije i/ili učestalog mokrenja ili hitnosti za mokrenjem, koji se mogu javiti u odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe
Preporučena početna doza je 7,5 mg dnevno. Dva tjedna nakon početka liječenja, bolesnike treba ponovno procijeniti. Bolesnicima kojima je potrebno izrazitije ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 15 mg dnevno, ovisno o individualnom odgovoru.

Stariji bolesnici (≥65 godina)
Preporučena početna doza u starijih osoba je 7,5 mg dnevno. Dva tjedna nakon početka liječenja, kod bolesnika treba provjeriti djelotvornost i sigurnost primjene lijeka. Bolesnicima koji imaju prihvatljiv profil podnošljivosti, a potrebno im je izrazitije ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 15 mg dnevno, ovisno o individualnom odgovoru (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Emselex se ne preporučuje za primjenu u djece ispod 18 godina starosti zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje bubrega
U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze. Ipak, nužan je oprez pri liječenju te populacije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre
U bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij A) nije potrebna prilagodba doze. Kod te populacije ipak postoji rizik od povećane izloženosti (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij B) treba liječiti samo ako korist nadmašuje rizik, a dozu treba ograničiti na 7,5 mg dnevno (vidjeti dio 5.2). Emselex je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici koji istodobno primaju tvari koje su snažni inhibitori CYP2D6 ili umjereno jaki inhibitori CYP3A4
U bolesnika koji primaju tvari koje su snažni inhibitori CYP2D6, npr. paroksetin, terbinafin, kinidin i cimetidin, liječenje treba započeti dozom od 7,5 mg. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. Oprez je, međutim, nužan.

U bolesnika koji uzimaju tvari koje su umjereno jaki inhibitori CYP3A4, npr. flukonazol, sok od grejpa i eritromicin, preporučena početna doza je 7,5 mg dnevno. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg dnevno, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. Oprez je, međutim, nužan.

Način primjene
Emselex se primjenjuje peroralno. Tablete se uzimaju jednom na dan s tekućinom. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje, a moraju se progutati cijele, bez žvakanja, lomljenja ili drobljenja.

4.3 Kontraindikacije

Emselex je kontraindiciran u bolesnika:
- s preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- s retencijom mokraće.
- s retencijom želučanog sadržaja.
- s nekontroliranim glaukomom zatvorenog kuta.
- s miastenijom gravis.
- s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C).
- s teškim ulceroznim kolitisom.
- s toksičnim megakolonom.
- koji se istodobno liječe snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Emselex treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s neuropatijom autonomnog živčanog sustava, hijatalnom hernijom, klinički značajnom opstrukcijom pražnjenja mokraćnog mjehura, rizikom od retencije mokraće, teškom konstipacijom ili opstrukcijskim poremećajima gastrointestinalnog trakta, poput stenoze pilorusa.

Emselex treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove protiv glaukoma zatvorenog kuta (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja Emselexom treba provjeriti ostale moguće uzroke učestalog mokrenja (zatajenje srca ili bolest bubrega). Postoji li infekcija mokraćnog sustava, potrebno je započeti odgovarajuće antibakterijsko liječenje.

Emselex treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s rizikom od smanjenog gastrointestinalnog motiliteta, gastroezofagealnog refluksa i/ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu izazvati ili pogoršati ezofagitis (npr. oralni bisfosfonati).

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s neurogenim uzrokom prekomjerne aktivnosti detruzora nisu još ustanovljene.

Potreban je oprez kod propisivanja antimuskarinskih lijekova bolesnicima s već postojećim srčanim bolestima.

Kao i s drugim antimuskarinskim lijekovima, bolesnike treba uputiti da prekinu primjenu Emselexa i potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko razviju edem jezika ili laringofarinksa, ili otežano dišu (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na darifenacin
U metabolizmu darifenacina prvenstveno posreduju enzimi citokroma P450 CYP2D6 i CYP3A4. Stoga inhibitori tih enzima mogu povećati izloženost darifenacinu.

Inhibitori CYP2D6
U bolesnika koji primaju tvari koje su snažni inhibitori CYP2D6 (npr. paroksetin, terbinafin, cimetidin i kinidin) preporučuje se početna doza od 7,5 mg na dan. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg na dan, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. Istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP2D6 rezultira povećanjem izloženosti (npr. za 33% pri dozi od 30 mg darifenacina uz 20 mg paroksetina).

Inhibitori CYP3A4
Darifenacin se ne smije primjenjivati istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.3), kao što su inhibitori proteaze (npr. ritonavir), ketokonazol i itrakonazol. Snažne inhibitore P-glikoproteina, poput ciklosporina i verapamila, također treba izbjegavati. Pri istodobnoj primjeni 7,5 mg darifenacina i 400 mg ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, AUC darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže povećao se 5 puta. U osoba koje ga slabo metaboliziraju, izloženost darifenacinu povećala se oko 10 puta. Zbog izrazitijeg učinka CYP3A4 pri višim dozama darifenacina, taj učinak može biti i izraženiji ako se ketokonazol kombinira s 15 mg darifenacina.

Kod istodobne primjene s umjereno jakim inhibitorima CYP3A4, poput eritromicina, klaritromicina, telitromicina, flukonazola i soka od grejpa, preporučena početna doza darifenacina iznosi 7,5 mg na dan. Radi postizanja boljeg kliničkog odgovora, doza se može povećati do 15 mg na dan, pod uvjetom da se lijek u toj dozi dobro podnosi. U osoba koje darifenacin opsežno metaboliziraju, AUC_{24} i C_{max} darifenacina pri dozi od 30 mg jednom na dan bili su za 95%, odnosno za 128% veći kada se uz darifenacin primjenjivao i eritromicin (umjereno jaki inhibitor CYP3A4), nego kada se darifenacin primjenjivao sam.

Induktori enzima
Tvari koje induciraju CYP3A4, poput rifampicina, karbamazepina, barbiturata i gospine trave (*Hypericum perforatum*) vjerojatno će smanjiti koncentraciju darifenacina u plazmi.

Učinci darifenacina na druge lijekove
Supstrati CYP2D6
Darifenacin je umjereno jak inhibitor enzima CYP2D6. Kada se darifenacin primjenjuje istodobno s lijekovima uske terapijske širine, koji se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6, poput flekainida, tioridazina ili tricikličkih antidepresiva, poput imipramina, nužan je oprez. Učinak darifenacina na metabolizam supstrata CYP2D6 je klinički značajan kada je riječ o supstratima CYP2D6 čije se doze individualno prilagođavaju.

Supstrati CYP3A4
Liječenje darifenacinom rezultiralo je umjerenim povećanjem izloženosti midazolamu, koji je supstrat CYP3A4. Dostupni podaci, međutim, ne ukazuju da darifenacin mijenja klirens niti bioraspoloživost midazolama. Stoga se može zaključiti da primjena darifenacina ne mijenja farmakokinetiku CYP3A4 supstrata *in vivo*. Interakcija s midazolamom nije klinički značajna te stoga nije potrebno prilagođavanje doze za CYP3A4 supstrate.

Varfarin
Kod primjene varfarina potrebno je nastaviti sa standardnim praćenjem protrombinskog vremena. Učinak varfarina na protrombinsko vrijeme se nije promijenio pri istodobnoj primjeni s darifenacinom.

Digoksin
Na početku i na kraju liječenja darifenacinom, kao i pri promjeni doze darifenacina, nužno je terapijsko praćenje digoksina. Darifenacin u dozi od 30 mg jednom na dan (dvostruko veća doza od preporučene dnevne), primijenjen istodobno s digoksinom, u stanju dinamičke ravnoteže je malo povećao izloženost digoksinu (AUC: 16% i C_{max}: 20%). Povećana izloženost digoksinu mogla bi biti posljedica nadmetanja između darifenacina i digoksina za P-glikoprotein. Ne mogu se isključiti ni druge interakcije povezane s transporterima.

Antimuskarinski agensi
Kao i s bilo kojim antimuskarinskim agensima, tako i istodobna primjena s lijekovima koji posjeduju antimuskarinska svojstva, poput oksibutinina, tolterodina i flavoksata, može rezultirati izraženijim terapijskim učinkom, ali i nuspojavama. Mogu se pojačati i antikolinergički učinci s lijekovima protiv parkinsonizma i tricikličkim antidepresivima, ako se ti lijekovi primjenjuju istodobno s antimuskarinskim agensima. Ispitivanja interakcija s lijekovima protiv parkinsonizma i tricikličkim antidepresivima nisu, međutim, provedena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ograničeni su podaci o primjeni darifenacina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost na porod (za detalje, vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Emselex tijekom trudnoće.

Dojenje
Darifenacin se izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se darifenacin u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Odluku o tome da li izbjegavati dojenje ili se suzdržati od terapije Emselexom tijekom dojenja treba temeljiti na omjeru koristi i rizika.

Plodnost
Nema podataka o učinku darifenacina na plodnost u ljudi. Darifenacin nije imao učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora niti ikakav učinak na reproduktivne organe oba spola u štakora i pasa (za detalje, vidjeti dio 5.3). Ženama u reproduktivnom razdoblju treba ukazati na nedostatak podataka o plodnosti te se Emselex treba davati samo nakon razmatranja individualnih rizika i koristi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao i s ostalim antimuskarinskim agensima, Emselex može izazvati učinke poput omaglice, zamućenog vida, nesanice i pospanosti. Bolesnici koji osjećaju te nuspojave ne bi smjeli upravljati vozilima niti strojevima. Te nuspojave su prijavljivane kao manje česte za Emselex.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
U skladu s farmakološkim profilom, najčešće prijavljivane nuspojave bile su suha usta (20,2% i 35% pri dozi od 7,5 mg, odnosno 15 mg, 18,7% nakon fleksibilne titracije doze i 8%-9% za placebo) i konstipacija (14,8% i 21% pri dozi od 7,5 mg, odnosno 15 mg, 20,9% nakon fleksibilne titracije doze, i 5,4%-7,9% za placebo). Antikolinergički učinci su općenito ovisni o dozi.

Međutim, stope prekida liječenja bolesnika zbog tih nuspojava bile su niske (suha usta: 0%-0,9% i konstipacija: 0,6%-2,2% za darifenacin, ovisno o dozi; 0% za suha usta i 0,3% za konstipaciju za placebo).

Tablični prikaz nuspojava
Učestalost nuspojava određena je na sljedeći način: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom padajuće ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave s Emselex 7,5 mg i 15 mg tabletama s produljenim oslobađanjem

Infekcije i infestacije	
Manje često	Infekcija mokraćnog sustava
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Nesanica, poremećaj tijeka misli Stanje konfuzije* Depresivno raspoloženje / promijenjeno raspoloženje* Halucinacija*
Poremećaji živčanog sustava	
Često Manje često	Glavobolja Omaglica, disgeuzija, somnolencija
Poremećaji oka	
Često Manje često	Suhoća očiju Poremećaj vida, uključujući zamućen vid
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često Manje često	Suhoća nosne sluznice Dispneja, kašalj, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često Često Manje često	Konstipacija, suha usta Bol u trbuhu, mučnina, dispepsija Flatulencija, proljev, ulceracija usta
Poremećaji kože i potkožnog sustava	
Manje često Nepoznato	Osip, suha koža, pruritus, hiperhidroza Generalizirane reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićni grčevi*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Retencija mokraće, poremećaj mokraćnog sustava, bol u mokraćnom mjehuru
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Erektilna disfunkcija, vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Periferni edem, astenija, edem lica, edem
Pretrage	
Manje često	Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost alanin aminotransferaze
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često	Ozljeda

*opaženo nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave prijavljene u glavnim kliničkim ispitivanjima Emselexa u dozama od 7,5 i 15 mg navedene su u gornjoj tablici. Većina nuspojava su bile blage do umjereno jake i u većine bolesnika nisu rezultirale prekidom liječenja.

Liječenje Emselexom može potencijalno prikriti simptome povezane s bolešću žučnog mjehura. U bolesnika liječenih darifenacinom nije, međutim, uočena veza između štetnih događaja povezanih s bilijarnim sustavom i povećanja životne dobi.

Incidencija nuspojava pri dozama Emselexa od 7,5 mg i 15 mg smanjila se tijekom razdoblja liječenja od 6 mjeseci. Sličan trend uočen je i u stopama prekida liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Emselex se u kliničkim ispitivanjima primjenjivao u dozama do 75 mg (pet puta većima od najviše terapijske doze). Najčešće uočene nuspojave bile su suha usta, konstipacija, glavobolja, dispepsija i suhoća nosa. Predoziranje darifenacinom može, međutim, dovesti do jakih antikolinergičkih učinaka, koje treba i primjereno liječiti. Liječenje treba usmjeriti prema ublažavanju antikolinergičkih simptoma, uz pažljiv medicinski nadzor. U ublažavanju tih simptoma može pomoći primjena tvari poput fizostigmina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urološki lijekovi, lijekovi za smanjenje učestalosti mokrenja i liječenje inkontinencije; ATK oznaka: G04BD10.

Mehanizam djelovanja
Darifenacin je selektivni antagonist muskarinskih receptora M3 (M3 SRA) in vitro. Receptor M3 je glavna podvrsta tog receptora, koji kontrolira kontrakcije mišića mokraćnog mjehura. Nije poznato predstavlja li ta selektivnost za receptor M3 ikakvu kliničku prednost pri liječenju simptoma sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Cistometrijska ispitivanja darifenacina u bolesnika s nevoljnim kontrakcijama mokraćnog mjehura pokazala su povećanje kapaciteta mjehura, povišenje volumnog praga pri nestabilnim kontrakcijama i smanjenje učestalosti nestabilnih kontrakcija detruzora.

Liječenje Emselexom u dozama od 7,5 mg i 15 mg na dan ispitano je u četiri dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja faze III u muškaraca i žena sa simptomima prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Kao što se vidi u tablici 2 u nastavku, zajednička analiza rezultata triju ispitivanja pokazala je da se liječenjem Emselexom u dozi od 7,5 mg i 15 mg postiglo statistički značajno poboljšanje primarnog ishoda ispitivanja, tj. smanjenje broja epizoda inkontinencije u odnosu na placebo.

Tablica 2: Zajednička analiza rezultata triju kliničkih ispitivanja faze III koja su procjenjivala fiksne doze od 7,5 mg i 15 mg Emselexa

Doza	N	Broj epizoda inkontinencije na tjedan				95% CI	P vrijednost[2]
		Početna vrijednost (medijan)	Tjedan br.12 (medijan)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost (medijan)	Razlika u odnosu na placebo[1] (medijan)		
Emselex 7,5 mg jednom 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 jednom 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] Procjena prema Hodges-Lehmannu: medijan promjene u odnosu na početnu vrijednost, prema placebu
[2] Stratificirani Wilcoxonov test za razliku u odnosu na placebo.

Emselex je u dozama od 7,5 mg i 15 mg značajno smanjio i težinu i broj epizoda u kojima se javljala hitnost za mokrenjem, kao i broj mokrenja, a znatno je povećao srednju vrijednost izmokrenog volumena u odnosu na početnu vrijednost.

Prema procjeni Kingsovog upitnika o zdravstvenom stanju (engl. *Kings Health Questionnaire*), Emselex 7,5 mg i 15 mg su bili, u odnosu na placebo, povezani sa statistički značajnim poboljšanjem određenih pokazatelja kakvoće života, uključujući učinak inkontinencije, ograničenja u aktivnostima, ograničenja u društvenom životu i pokazatelje težine stanja.

Za obje doze od 7,5 mg i 15 mg medijan postotka smanjenja broja epizoda inkontinencije na tjedan bio je sličan u muškaraca i žena. Uočene razlike u odnosu na placebo, u smislu smanjenja postotka i ukupnog broja epizoda inkontinencije bile su u muškaraca manje nego u žena.

Učinak liječenja darifenacinom u dozama od 15 mg i 75 mg na QT/QTc-interval procijenjen je u ispitivanju provedenom u 179 zdravih odraslih osoba (44% muškaraca: 56% žena) u dobi od 18 do 65 godina, tijekom 6 dana (do stanja dinamičke ravnoteže). Terapijske i supraterapijske dozedarifenacina nisu rezultirale produljenjem QT/QTc-intervala u odnosu na početno stanje, pri najvećoj izloženosti darifenacinu u usporedbi s placebom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Darifenacin se metabolizira putem CYP3A4 i CYP2D6. Zbog genetskih razlika, enzim CYP2D6 nedostaje u oko 7% bijelaca te ih se stoga naziva osobama koje slabo metaboliziraju lijek. U nekoliko postotaka populacije razina enzima CYP2D6 je povišena (osobe s ultrabrzim metabolizmom lijeka). Niže navedeni podaci odnose se na osobe s normalnom aktivnošću CYP2D6 (osobe koje opsežno metaboliziraju lijek), osim ako nije drugačije navedeno.

Apsorpcija
Zbog opsežnog metabolizma prvog prolaska, bioraspoloživost darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 15% nakon dnevne doze od 7,5 mg, a oko 19% nakon dnevne doze od 15 mg. Maksimalne razine u plazmi postižu se oko 7 sati nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem, a ravnotežne razine u plazmi postižu se do šestog dana nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže kolebanja između vršne i najniže koncentracije (engl. *peak-to-trough fluctuations*, PTF) su mala (PTF: 0,87 za 7,5 mg i 0,76 za 15 mg), zbog čega se terapijske razine u plazmi održavaju tijekom intervala doziranja. Hrana nema učinka na farmakokinetiku darifenacina kod primjene višestrukih doza tableta s produljenim oslobađanjem.

Distribucija
Darifenacin je lipofilna baza i 98% je vezan na proteine plazme (prvenstveno na alfa-1-kiseli glikoprotein). Volumen distribucije (V_{ss}) u stanju dinamičke ravnoteže je procijenjen na 163 litre.

Metabolizam
Darifenacin se nakon oralne primjene opsežno metabolizira u jetri.

Darifenacin se značajno metabolizira u jetri putem citokroma CYP3A4 i CYP2D6, a u stijenci crijeva putem CYP3A4. Postoje tri glavna metabolička puta:
monohidroksilacija u dihidrobenzofuranskom prstenu;
otvaranje dihidrobenzofuranskog prstena, i

N-dealkilacija pirolidinskog dušika.

Početni produkti metaboličkih puteva hidroksilacije i N-dealkilacije su glavni cirkulirajući metaboliti, no nijedan od njih značajno ne doprinosi sveukupnom kliničkom učinku darifenacina.

Farmakokinetika darifenacina u stanju dinamičke ravnoteže je ovisna o dozi, zbog zasićenja enzima CYP2D6.

Udvostruči li se doza darifenacina sa 7,5 mg na 15 mg, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže povećava se za 150%. Ta je ovisnost o dozi vjerojatno uzrokovana zasićenjem metabolizma posredovanog enzimom CYP2D6, vjerojatno u kombinaciji sa zasićenjem metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4 u stijenci crijeva.

Izlučivanje
Nakon peroralne primjene ^{14}C-darifenacin otopine u zdravih dobrovoljaca, oko 60% radioaktivnosti nađeno je u mokraći, a oko 40% u stolici. Samo se malen postotak darifenacina izlučio u nepromijenjenu obliku (3%). Procijenjeni klirens darifenacina iznosi 40 litara/sat. Poluvrijeme eliminacije darifenacina nakon dugotrajnog doziranja iznosi otprilike 13-19 sati.

Posebne populacije bolesnika
Spol
Farmakokinetička analiza u populaciji bolesnika pokazala je da je izloženost darifenacinu u muškaraca bila 23% manja nego u žena (vidjeti dio 5.1).

Stariji bolesnici
Farmakokinetička analiza u populaciji bolesnika pokazala je trend smanjenja klirensa s povećanjem životne dobi (za 19% na svakih 10 godina, temeljeno na fazi III farmakokinetičke analize u populaciji bolesnika u dobi 60-89 godina), vidjeti dio 4.2.

Pedijatrijski bolesnici
Farmakokinetika darifenacina u pedijatrijskoj populaciji nije ustanovljena.

Slabi metabolizatori s obzirom na CYP2D6
Metabolizam darifenacina u osoba koje slabo metaboliziraju lijek putem CYP2D6, uglavnom je posredovan enzimom CYP3A4. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, izloženost darifenacinu u stanju dinamičke ravnoteže u osoba koje slabo metaboliziraju lijek bila je 164%, odnosno 99% veća tijekom liječenja sa 7,5 mg, odnosno 15 mg dnevno. Farmakokinetička analiza faze III ispitivanja u populaciji pokazala je, međutim, da je izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u osoba koje slabo metaboliziraju lijek u prosjeku 66% veća od one u osoba s opsežnim metabolizmom. Rasponi izloženosti tih dviju populacija znatno su se prekrivali (vidjeti dio 4.2).

Insuficijencija bubrega
Ispitivanje s malim brojem ispitanika (n=24) s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina od 10 ml/min do 136 ml/min), koji su uzimali 15 mg darifenacina jednom na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, pokazalo je da nema povezanosti između klirensa darifenacina i funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Insuficijencija jetre
Farmakokinetika darifenacina ispitana je u ispitanika s blagim (Child Pugh stadij A) ili umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, koji su uzimali 15 mg darifenacina jednom na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Blago oštećenje jetre nije utjecalo na farmakokinetiku darifenacina. Umjereno oštećenje jetre je, međutim, utjecalo na vezanje darifenacina na proteine. Procijenjeno je da je izloženost nevezanom darifenacinu u osoba s umjerenim oštećenjem jetre bila 4,7 puta veća od one u osoba s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Nije bilo učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora koji su primali oralne doze do 50 mg/kg/dan (što je 78 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi). Nije bilo učinka na reproduktivne organe oba spola u pasa koji su 1 godinu primali oralne doze do 6 mg/kg/dan (što je 82 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi). Darifenacin nije bio teratogen u štakora i kunića pri dozama do 50, odnosno 30 mg/kg/dan. Pri dozi od 50 mg/kg/dan u štakora (što je 59 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi), uočen je zastoj u okoštavanju sakralnih i kaudalnih kralježaka. Pri dozi od 30 mg/kg/dan u kunića (što je 28 puta veće od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi), uočene su maternalna toksičnost i fetotoksičnost (povećani postimplantacijski gubitak i smanjeni broj vitalnih fetusa po okotu). U ispitivanjima učinka na perinatalni i postnatalni razvoj u štakora, pri razinama sistemske izloženosti do 11 puta većima od AUC_{0-24h} koncentracije slobodne tvari u plazmi kod najviše preporučene doze u ljudi, uočeni su distocija, povećana smrtnost fetusa *in utero* i toksičnost tijekom postnatalnog razvoja (tjelesna težina mladunčadi i pokazatelji razvoja).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
hipromeloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica:
polietilenglikol
hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/CTFE/ aluminij ili PVC/PVDC/ aluminij blisteri u kutijama koje sadrže 7, 14, 28, 49, 56 ili 98 tableta kao pojedinačno pakiranje ili višestruka pakiranja koja sadrže 140 (10x14) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. listopada 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. rujna 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljenje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 7,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 7,5 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tableta
14 tableta
28 tableta
49 tableta
56 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA , AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emselex 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 7,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 7,5 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

140 tableta
Višestruko pakiranje koje se sastoji od 10 pakiranja, od kojih svako sadrži 14 tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emselex 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 7,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 7,5 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emselex 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 7,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharma& *[logo]*

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 15 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tableta
14 tableta
28 tableta
49 tableta
56 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emselex 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 15 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

140 tableta
Višestruko pakiranje koje se sastoji od 10 pakiranja, od kojih svako sadrži 14 tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emselex 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 15 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien, Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Emselex 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Emselex 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

pharma& *[logo]*

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Emselex 7,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Emselex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emselex
3. Kako uzimati Emselex
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emselex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emselex i za što se koristi

Kako Emselex djeluje
Emselex smanjuje aktivnost prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. To Vam omogućava da rjeđe odlazite na toalet i povećava količinu mokraće koju mokraćni mjehur može zadržati.

Za što se Emselex može koristiti
Emselex pripada skupini lijekova koji opuštaju mišiće mokraćnog mjehura. Koristi se za liječenje simptoma kod stanja prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura – poput iznenadne potrebe za odlaskom na toalet, česte potrebe za odlaskom na toalet i/ili nemogućnosti zadržavanja mokraće do odlaska na toalet te se pomočite mokraćom (nezadrživa potreba za mokrenjem).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emselex

Nemojte uzimati Emselex
- ako ste alergični na darifenacin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako patite od zadržavanja mokraće (nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura).
- ako patite od zadržavanja sadržaja želuca (problemi s pražnjenjem sadržaja želuca).
- ako imate nekontrolirani glaukom uskog kuta (visok očni tlak koji se ne liječi na primjereni način).
- ako imate miasteniju gravis (bolest obilježena neuobičajenim umorom i slabošću određenih mišića).
- ako imate teški ulcerozni kolitis ili toksični megakolon (akutno proširenje debelog crijeva zbog komplikacija infekcije ili upale).
- ako imate teških problema s jetrom.
- ako uzimate lijekove koji značajno smanjuju aktivnost nekih jetrenih enzima, poput ciklosporina (lijek koji se koristi kod presađivanja radi sprječavanja odbacivanja organa ili za druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis), verapamila (lijek koji se koristi za snižavanje krvnog tlaka, za korekciju srčanog ritma ili liječenje angine pektoris), lijekova protiv gljivica (npr. ketokonazol i itrakonazol) i nekih antivirusnih lijekova (npr. ritonavir). Pogledajte dio „Drugi lijekovi i Emselex“.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Emselex
- ako imate neuropatiju autonomnog živčanog sustava (oštećenje živaca koji komuniciraju između mozga i unutrašnjih organa, mišića, kože i krvnih žila radi održavanja životnih funkcija, uključujući otkucaje srca, krvni tlak i funkciju crijeva) – Vaš će Vam liječnik reći ako je imate.
- ako patite od stanja u kojem se jedan ili više organa iz Vašeg trbuha pomiču prema prsnom košu kroz rupu u ošitu, pritom često uzrokujući žgaravicu i podrigivanje.
- ako imate poteškoće u prolasku mokraće i slab mlaz mokraće.
- ako patite od jakog zatvora (imate stolicu 2 puta na tjedan ili rjeđe).
- ako imate poremećaj probavne pokretljivosti.
- ako imate opstrukcijski poremećaj probavnog sustava (bilo kakvo začepljenje prolaza crijevnog ili želučanog sadržaja, kao što je suženje pilorusa, donjeg dijela želuca) –liječnik će Vas obavijestiti ako to imate.
- ako uzimate lijekove koji izazivaju ili pogoršavaju upalu jednjaka, kao što su oralni bisfosfonati (skupina lijekova koja sprječava gubitak koštane mase te se koristi za liječenje osteoporoze).
- ako uzimate lijekove protiv glaukoma uskog kuta.
- ako imate probleme s jetrom.
- ako imate infekciju mokraćnih putova ili druge probleme s bubrezima.
- ako su mišići koji kontroliraju pražnjenje Vašeg mokraćnog mjehura prekomjerno aktivni, uzrokujući nevoljno curenje mokraće (stanje poznato kao hiperrefleksija detruzora) – o tome će Vas obavijestiti liječnik.
- ako imate bolest srca.

Ako se bilo što od toga odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije uzimanja Emselexa.

Tijekom liječenja Emselexom, odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Emselex ukoliko osjetite oticanje lica, usana, jezika i/ili grla (znakovi angioedema).

Djeca i adolescenti
Primjena Emselexa u djece i adolescenata (<18 godina) se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Emselex
Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. To je posebno važno ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer će Vaš liječnik možda morati prilagoditi dozu Emselexa i/ili drugog lijeka:
- neki antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin i rifampicin),
- lijekovi protiv gljivica (npr. ketokonazol i itrakonazol – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“, flukonazol i terbinafin),
- lijekovi koji smanjuju aktivnost imunološkog sustava, npr. nakon presađivanja organa (npr. ciklosporin – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“),
- antivirusni lijekovi (npr. ritonavir – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“),
- antipsihotici (npr. tioridazin),
- neki antidepresivi (npr. imipramin, paroksetin),
- neki antikonvulzivi (karbamazepin, barbiturati),
- neki lijekovi za liječenje srčanih tegoba (npr. verapamil – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“, flekainid, digoksin i kinidin),
- neki lijekovi za liječenje želučanih tegoba (npr. cimetidin),
- drugi antimuskarinski lijekovi (npr. tolterodin, oksibutinin i flavoksat).

Molimo također obavijestite svog liječnika ako uzimate pripravke koji sadrže gospinu travu.

Emselex s hranom i pićem
Uzimanje hrane ne utječe na Emselex. Sok od grejpa može stupiti u interakciju s Emselexom. Obavijestite svog liječnika ako redovito konzumirate sok od grejpa.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
Emselex se ne preporučuje u trudnoći.
Emselex se tijekom dojenja treba uzimati s oprezom.

Upravljanje vozilima i strojevima
Emselex može izazvati omaglicu, zamućen vid, nesanicu ili pospanost. Ako imate bilo koji od tih simptoma dok uzimate Emselex, posavjetujte se sa svojim liječnikom o promjeni doze ili razmatranju druge terapije. Ne bi smjeli voziti niti upravljati strojevima ako osjećate te simptome. Te nuspojave su za Emselex prijavljene kao manje česte (pogledajte dio 4).

3. Kako uzimati Emselex

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ako Vam se čini da Emselex djeluje preslabo ili prejako, porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Koliko Emselexa uzeti
Preporučena početna doza, i za bolesnike starije od 65 godina, iznosi 7,5 mg na dan. Ovisno o Vašem odgovoru na Emselex, dva tjedna nakon početka liječenja, liječnik može dozu povećati na 15 mg na dan.

Te su doze prikladne i za osobe s blagim problemima jetre, kao i za osobe koje imaju bubrežne probleme.

Emselex tablete uzimajte jednom na dan, s tekućinom, otprilike u isto vrijeme svakoga dana.

Tabletu možete uzeti s hranom ili bez nje. Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je žvakati, dijeliti na manje dijelove ni drobiti.

Ako uzmete više Emselexa nego što ste trebali
Ako ste uzeli više tableta nego što Vam je liječnik propisao ili ako Vaše tablete zabunom uzme netko drugi, odmah se obratite svom liječniku ili najbližoj bolnici i zatražite savjet. Prilikom traženja medicinske pomoći, svakako ponesite ovu uputu i ostatak tableta sa sobom kao biste ih pokazali liječniku. Osobe koje su se predozirale mogu imati suha usta, zatvor, glavobolju, probavne smetnje i suhoću nosa. Predoziranje Emselexom može dovesti do teških simptoma koji zahtijevaju hitno liječenje u bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti Emselex
Ako Emselex zaboravite uzeti u uobičajeno vrijeme, uzmite ga čim se sjetite, osim ako već nije blizu vrijeme za uzimanje iduće doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Emselex
Liječnik će Vam reći koliko dugo će trajati liječenje Emselexom. Liječenje nemojte prekidati ako odmah ne uočite djelovanje. Mokraćnom mjehuru će trebati neko vrijeme da se prilagodi. Završite ciklus liječenja koji Vam je liječnik propisao. Ako dotad ne uočite nikakvu promjenu, pitajte svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Nuspojave izazvane Emselexom obično su blage i prolazne.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne
Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Ozbiljne alergijske reakcije uključujući oticanje, uglavnom lica i vrata (angioedem).

Ostale nuspojave
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Suha usta, zatvor.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Glavobolja, bol u trbuhu, probavne smetnje, osjećaj mučnine, suhoća očiju, suhoća nosne sluznice.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Umor, slučajna ozljeda, oticanje lica, povišeni krvni tlak, proljev, vjetrovi, ranice na sluznici usta, povišene vrijednosti jetrenih enzima (što upućuje na neuobičajenu funkciju jetre), oticanje uključujući oticanje ruku, zglobova ili stopala, omaglica, nesanica, omamljenost, poremećaj tijeka misli, curenje iz nosa (rinitis), kašalj, nedostatak zraka, suhoća kože, svrbež, osip, znojenje, poremećaj vida uključujući zamućen vid, poremećaj okusa, poremećaj ili infekcija mokraćnog sustava, impotencija, iscjedak iz rodnice i svrbež rodnice, bol u mokraćnom mjehuru, nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Smetenost, depresivno raspoloženje / promijenjeno raspoloženje, halucinacija, mišićni grčevi.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Emselex

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Ne koristiti ako je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emselex sadrži
- Djelatna tvar je darifenacin. Svaka tableta sadrži 7,5 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).
- Pomoćne tvari su kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni), hipromeloza, magnezijev stearat, polietilenglikol, titanijev dioksid (E171) i talk.

Kako Emselex izgleda i sadržaj pakiranja
Emselex 7,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem su okrugle, konveksne tablete bijele boje, s utisnutom oznakom „DF“ na jednoj strani i oznakom „7.5“ na drugoj strani.

Tablete su dostupne u blister pakiranjima sa 7, 14, 28, 49, 56 ili 98 tableta ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 140 (10x14) tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Proizvođač
DREHM Pharma GmbH
Grünbergstrasse 15/3/3
1120 Wien
Austrija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Emselex 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem
darifenacin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Emselex i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emselex
3. Kako uzimati Emselex
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emselex
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Emselex i za što se koristi

Kako Emselex djeluje
Emselex smanjuje aktivnost prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. To Vam omogućava da rjeđe odlazite na toalet i povećava količinu mokraće koju mokraćni mjehur može zadržati.

Za što se Emselex može koristiti
Emselex pripada skupini lijekova koji opuštaju mišiće mokraćnog mjehura. Koristi se za liječenje simptoma kod stanja prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura – poput iznenadne potrebe za odlaskom na toalet, česte potrebe za odlaskom na toalet i/ili nemogućnosti zadržavanja mokraće do odlaska na toalet te se pomočite mokraćom (nezadrživa potreba za mokrenjem).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emselex

Nemojte uzimati Emselex
- ako ste alergični na darifenacin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako patite od zadržavanja mokraće (nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura).
- ako patite od zadržavanja sadržaja želuca (problemi s pražnjenjem sadržaja želuca).
- ako imate nekontrolirani glaukom uskog kuta (visok očni tlak koji se ne liječi na primjereni način).
- ako imate miasteniju gravis (bolest obilježena neuobičajenim umorom i slabošću određenih mišića).
- ako imate teški ulcerozni kolitis ili toksični megakolon (akutno proširenje debelog crijeva zbog komplikacija infekcije ili upale).
- ako imate teških problema s jetrom.
- ako uzimate lijekove koji značajno smanjuju aktivnost nekih jetrenih enzima, poput ciklosporina (lijek koji se koristi kod presađivanja radi sprječavanja odbacivanja organa ili za druga stanja, npr. reumatoidni artritis ili atopijski dermatitis), verapamila (lijek koji se koristi za snižavanje krvnog tlaka, za korekciju srčanog ritma ili liječenje angine pektoris), lijekova protiv gljivica (npr. ketokonazol i itrakonazol) i nekih antivirusnih lijekova (npr. ritonavir). Pogledajte dio „Drugi lijekovi i Emselex“.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Emselex
- ako imate neuropatiju autonomnog živčanog sustava (oštećenje živaca koji komuniciraju između mozga i unutrašnjih organa, mišića, kože i krvnih žila radi održavanja životnih funkcija, uključujući otkucaje srca, krvni tlak i funkciju crijeva) – Vaš će Vam liječnik reći ako je imate.
- ako patite od stanja u kojem se jedan ili više organa iz Vašeg trbuha pomiču prema prsnom košu kroz rupu u ošitu, pritom često uzrokujući žgaravicu i podrigivanje.
- ako imate poteškoće u prolasku mokraće i slab mlaz mokraće.
- ako patite od jakog zatvora (imate stolicu 2 puta na tjedan ili rjeđe).
- ako imate poremećaj probavne pokretljivosti.
- ako imate opstrukcijski poremećaj probavnog sustava (bilo kakvo začepljenje prolaza crijevnog ili želučanog sadržaja, kao što je suženje pilorusa, donjeg dijela želuca) –liječnik će Vas obavijestiti ako to imate.
- ako uzimate lijekove koji izazivaju ili pogoršavaju upalu jednjaka, kao što su oralni bisfosfonati (skupina lijekova koja sprječava gubitak koštane mase te se koristi za liječenje osteoporoze).
- ako uzimate lijekove protiv glaukoma uskog kuta.
- ako imate probleme s jetrom.
- ako imate infekciju mokraćnih putova ili druge probleme s bubrezima.
- ako su mišići koji kontroliraju pražnjenje Vašeg mokraćnog mjehura prekomjerno aktivni, uzrokujući nevoljno curenje mokraće (stanje poznato kao hiperrefleksija detruzora) – o tome će Vas obavijestiti liječnik.
- ako imate bolest srca.

Ako se bilo što od toga odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije uzimanja Emselexa.

Tijekom liječenja Emselexom, odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Emselex ukoliko osjetite oticanje lica, usana, jezika i/ili grla (znakovi angioedema).

Djeca i adolescenti
Primjena Emselexa u djece i adolescenata (<18 godina) se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Emselex
Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. To je posebno važno ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer će Vaš liječnik možda morati prilagoditi dozu Emselexa i/ili drugog lijeka:
- neki antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin, telitromicin i rifampicin),
- lijekovi protiv gljivica (npr. ketokonazol i itrakonazol – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“, flukonazol i terbinafin),
- lijekovi koji smanjuju aktivnost imunološkog sustava, npr. nakon presađivanja organa (npr. ciklosporin – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“),
- antivirusni lijekovi (npr. ritonavir – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“),
- antipsihotici (npr. tioridazin),
- neki antidepresivi (npr. imipramin, paroksetin),
- neki antikonvulzivi (karbamazepin, barbiturati),
- neki lijekovi za liječenje srčanih tegoba (npr. verapamil – pogledajte dio „Nemojte uzimati Emselex“, flekainid, digoksin i kinidin),
- neki lijekovi za liječenje želučanih tegoba (npr. cimetidin),
- drugi antimuskarinski lijekovi (npr. tolterodin, oksibutinin i flavoksat).

Molimo također obavijestite svog liječnika ako uzimate pripravke koji sadrže gospinu travu.

Emselex s hranom i pićem
Uzimanje hrane ne utječe na Emselex. Sok od grejpa može stupiti u interakciju s Emselexom. Obavijestite svog liječnika ako redovito konzumirate sok od grejpa.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Emselex se ne preporučuje u trudnoći.
Emselex se tijekom dojenja treba uzimati s oprezom.

Upravljanje vozilima i strojevima
Emselex može izazvati omaglicu, zamućen vid, nesanicu ili pospanost. Ako imate bilo koji od tih simptoma dok uzimate Emselex, posavjetujte se sa svojim liječnikom o promjeni doze ili razmatranju druge terapije. Ne bi smjeli voziti niti upravljati strojevima ako osjećate te simptome. Te nuspojave su za Emselex prijavljene kao manje česte (pogledajte dio 4).

3. Kako uzimati Emselex

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ako Vam se čini da Emselex djeluje preslabo ili prejako, porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Koliko Emselexa uzeti
Preporučena početna doza, i za bolesnike starije od 65 godina, iznosi 7,5 mg na dan. Ovisno o Vašem odgovoru na Emselex, dva tjedna nakon početka liječenja, liječnik može dozu povećati na 15 mg na dan.

Te su doze prikladne i za osobe s blagim problemima jetre, kao i za osobe koje imaju bubrežne probleme.

Emselex tablete uzimajte jednom na dan, s tekućinom, otprilike u isto vrijeme svakoga dana.

Tabletu možete uzeti s hranom ili bez nje. Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je žvakati, dijeliti na manje dijelove ni drobiti.

Ako uzmete više Emselexa nego što ste trebali
Ako ste uzeli više tableta nego što Vam je liječnik propisao ili ako Vaše tablete zabunom uzme netko drugi, odmah se obratite svom liječniku ili najbližoj bolnici i zatražite savjet. Prilikom traženja medicinske pomoći, svakako ponesite ovu uputu i ostatak tableta sa sobom kao biste ih pokazali liječniku. Osobe koje su se predozirale mogu imati suha usta, zatvor, glavobolju, probavne smetnje i suhoću nosa. Predoziranje Emselexom može dovesti do teških simptoma koji zahtijevaju hitno liječenje u bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti Emselex
Ako Emselex zaboravite uzeti u uobičajeno vrijeme, uzmite ga čim se sjetite, osim ako već nije blizu vrijeme za uzimanje iduće doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Emselex
Liječnik će Vam reći koliko dugo će trajati liječenje Emselexom. Liječenje nemojte prekidati ako odmah ne uočite djelovanje. Mokraćnom mjehuru će trebati neko vrijeme da se prilagodi. Završite ciklus liječenja koji Vam je liječnik propisao. Ako dotad ne uočite nikakvu promjenu, pitajte svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Nuspojave izazvane Emselexom obično su blage i prolazne.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Ozbiljne alergijske reakcije uključujući oticanje, uglavnom lica i vrata (angioedem).

Ostale nuspojave
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Suha usta, zatvor.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Glavobolja, bol u trbuhu, probavne smetnje, osjećaj mučnine, suhoća očiju, suhoća nosne sluznice.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Umor, slučajna ozljeda, oticanje lica, povišeni krvni tlak, proljev, vjetrovi, ranice na sluznici usta, povišene vrijednosti jetrenih enzima (što upućuje na neuobičajenu funkciju jetre), oticanje uključujući oticanje ruku, zglobova ili stopala, omaglica, nesanica, omamljenost, poremećaj tijeka misli, curenje iz nosa (rinitis), kašalj, nedostatak zraka, suhoća kože, svrbež, osip, znojenje, poremećaj vida uključujući zamućen vid, poremećaj okusa, poremećaj ili infekcija mokraćnog sustava, impotencija, iscjedak iz rodnice i svrbež rodnice, bol u mokraćnom mjehuru, nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Smetenost, depresivno raspoloženje / promijenjeno raspoloženje, halucinacija, mišićni grčevi.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Emselex

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Blistere čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Ne koristiti ako je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Emselex sadrži
- Djelatna tvar je darifenacin. Svaka tableta sadrži 15 mg darifenacina (u obliku darifenacinbromida).
- Pomoćne tvari su kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni), hipromeloza, magnezijev stearat, polietilenglikol, talk, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, žuti (E172).

Kako Emselex izgleda i sadržaj pakiranja
Emselex 15 mg tablete s produljenim oslobađanjem su okrugle, konveksne tablete boje breskve, s utisnutom oznakom „DF“ na jednoj strani i oznakom „15“ na drugoj strani.

Tablete su dostupne u blister pakiranjima sa 7, 14, 28, 49, 56 ili 98 tableta ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 140 (10x14) tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Austrija

Proizvođač
DREHM Pharma GmbH
Grünbergstrasse 15/3/3
1120 Wien
Austrija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija
Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

PRILOG IV.

ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za darifenacin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o riziku (rizicima) dostupne iz literature i spontanih prijava uključujući 8 slučajeva bliske vremenske povezanosti, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge* te s obzirom na uvjerljiv mehanizam djelovanja, PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti darifenacina sa stanjem konfuzije.

S obzirom na podatke o riziku (rizicima) dostupne iz literature i spontanih prijava uključujući 2 slučaja u kojima je naveden pozitivan *dechallenge,* pozitivan *rechallenge* i vrijeme do pojave simptoma u skladu s očekivanim, 5 slučajeva s vremenom do pojave simptoma u skladu s očekivanim u kojima je bio pozitivan *dechallenge* te drugih 13 slučajeva bliske vremenske povezanosti, PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti darifenacina s mišićnim grčevima.

PRAC je zaključio da u skladu s time treba ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže darifenacin.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za darifenacin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) darifenacin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.