

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 7,5 mg таблетки с удължено освобождаване

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 7,5 mg дарифенацин (darifenacin) (като хидробромид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка с удължено освобождаване

Бяла кръгла изпъкнала таблетка с вдлъбнато релефно означение “DF” от едната страна и “7.5” от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Симптоматично лечение на импулсна инконтиненция и/или повишени честота и позиви за уриниране каквито могат да се наблюдават при възрастни пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg дневно. Две седмици след започване на терапията пациентите трябва да се подложат на повторна оценка. За тези, при които се налага по-значително облекчаване на симптомите, дозата може да се повиши до 15 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор.

##### *Пациенти в напреднала възраст ( $\geq 65$ години)*

Препоръчителната начална доза за пациенти в напреднала възраст е 7,5 mg дневно. Две седмици след започване на терапията пациентите трябва да се подложат на повторна оценка относно ефикасността и безопасността на лечението. За пациентите с приемлив профил на поносимост, но с нужда от по-значително облекчаване на симптомите, дозата може да се повиши до 15 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор (вж. точка 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата на Emselex при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Въпреки това е необходимо повишено внимание при лечението на тази група пациенти (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh). Въпреки това съществува риск от повишена експозиция при тази група пациенти (вж. точка 5.2).

Пациентите с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh) трябва да се лекуват единствено, ако ползата превишава риска и прилаганата доза трябва да се ограничи до 7,5 mg дневно (вж. точка 5.2). Emselex е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) (вж. точка 4.3).

*Пациенти, получаващи съпътстващо лечение с вещества, които са мощни инхибитори на CYP2D или умерено мощни инхибитори на CYP3A4*

При пациентите, получаващи вещества, които са мощни инхибитори на CYP2D6, като пароксетин, тербинафин, хинидин и циметидин, лечението трябва да се започне с доза от 7,5 mg. Дозата може да се повиши постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. Това обаче трябва да става с повишено внимание.

При пациентите, получаващи вещества, които са умерено мощни инхибитори на CYP3A4, като флуконазол, сок от грейпфрут и еритромицин, препоръчителната начална доза е 7,5 mg дневно. Дозата може да се повиши постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. Това обаче трябва да става с повишено внимание.

#### Начин на приложение

Emselex се прилага перорално. Таблетките трябва да се приемат веднъж дневно с течност. Те могат да се приемат с или без храна и трябва да се гълтат цели без да се дъвчат, разделят или разтрошават.

### **4.3 Противопоказания**

Emselex е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Ретенция на урина.
- Ретенция на стомашно съдържимо.
- Неконтролирана тясногълна глаукома.
- Миастения гравис.
- Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh)
- Тежък улцерозен колит.
- Токсичен мегаколон.
- Съпътстващо лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Emselex трябва да се прилага внимателно при пациенти с автономна невропатия, хиатална херния, клинично значима обструкция на оттока на пикочния мехур, риск от ретенция на урина, тежък запек или обструктивни нарушения на гастро-интестиналния тракт като пилорна стеноза.

Emselex трябва да се използва внимателно при пациенти, които са лекувани за тясногълна глаукома (вж. точка 4.3).

Останалите причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване) трябва да бъдат оценени преди започване на лечение с Emselex. При наличие на инфекция на отделителния тракт трябва да се започне подходяща антибактериална терапия.

Emselex трябва да се използва внимателно при пациенти с риск от понижен гастро-интестинален мотилитет, гастро-езофагеален рефлукс и/или при получаващите лекарствени продукти (като перорални бифосфонати), които могат да причинят или обострят съществуващ езофагит.

Все още не са установени безопасността и ефикасността при пациенти с неврогенни причини за свръхактивност на детрузора.

Необходимо е повишено внимание при предписване на антиму斯卡ринови средства на пациенти с предшестващи сърдечни заболявания.

Както и при останалите антиму斯卡ринови средства, пациентите трябва да бъдат инструктирани да спрат Emselex и да потърсят веднага лекарска помощ, ако получат оток на езика или ларингофаринкса или затруднено дишане (вж. точка 4.8).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Ефекти на други лекарствени продукти върху дарифенацин

Метаболизмът на дарифенацин се медира основно от цитохром P450 ензимите CYP2D6 и CYP3A4. Затова инхибиторите на тези ензими могат да повишат експозицията на дарифенацин.

##### *CYP2D6 инхибитори*

При пациентите, получаващи вещества, които са мощни инхибитори на CYP2D6 (напр. пароксетин, тербинафин, циметидин и хинидин), препоръчителната начална доза трябва да бъде 7,5 mg дневно. Дозата може да се повишава постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. Съпътстващото лечение с мощни инхибитори на CYP2D6 води до повишена експозиция (напр. от 33% с 20 mg пароксетин при доза от 30 mg дарифенацин).

##### *CYP3A4 инхибитори*

Дарифенацин не трябва да се използва заедно с мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.3) като протеазни инхибитори (напр. ритонавир), кетоконазол и итраконазол. Мощните инхибитори на P-гликопротеина като циклоспорин и верапамил също трябва да се избягват. Съвместното прилагане на 7,5 mg дарифенацин с мощния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол в доза 400 mg води до петкратно повишение на AUC за дарифенацин в стационарно състояние. При лица, които са лоши метаболизатори, експозицията на дарифенацин нараства приблизително десетократно. Поради по-голямото участие на CYP3A4 в метаболизма след по-високи дози дарифенацин степента на ефекта се очаква да е дори по-изразена при комбиниране на кетоконазол с дарифенацин в доза от 15 mg.

При съвместно прилагане с умерено мощни инхибитори на CYP3A4 като еритромицин, кларитромицин, телитромицин, флуконазол и сок от грейпфрут препоръчителната начална доза на дарифенацин трябва да бъде 7,5 mg дневно. Дозата може да се повиши постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. AUC<sub>24</sub> и C<sub>max</sub> за дарифенацин при еднократна дневна дозировка от 30 mg при лица, които са бавни метаболизатори са с 95% и 128% по-високи, когато е прилаган еритромицин (умерено мощен инхибитор на CYP3A4) съвместно с дарифенацин в сравнение със самостоятелното прилагане на дарифенацин.

##### *Ензимни индуктори*

Веществата, които са индуктори на CYP3A4 като рифампицин, карбамазепин, барбитурати и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) вероятно понижават плазмените концентрации на дарифенацин.

##### Ефекти на дарифенацин върху други лекарствени продукти

###### *Субстрати на CYP2D6*

Дарифенацин е умерено мощен инхибитор на ензима CYP2D6. Необходимо е повишено внимание, когато дарифенацин се използва съвместно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 и са с тесен терапевтичен прозорец като флекаинид, тиоридазин или трициклични антидепресанти като имипрамин. Ефектите на дарифенацин

върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 са от клинично значение основно за субстратите на CYP2D6, които са с индивидуално титриране на дозата.

#### *Субстрати на CYP3A4*

Лечението с дарифенацин води до леко повишение на експозицията на субстрата на CYP3A4 мидазолам. Въпреки това наличните данни не показват дарифенацин да променя клирънса или бионаличността на мидазолам. Следователно може да се направи заключение, че прилагането на дарифенацин не повлиява фармакокинетиката на CYP3A4 субстратите *in vivo*. Взаимодействието с мидазолам е без клинично значение и поради тази причина не е необходимо коригиране на дозите на CYP3A4 субстратите.

#### *Варфарин*

Трябва да се продължи стандартното терапевтично мониториране на протромбиновото време. Ефектът на варфарин върху протромбиновото време не се променя, когато е прилаган съвместно с дарифенацин.

#### *Дигоксин*

Трябва да се извършва терапевтичен лекарствен мониторинг за дигоксин при започване и прекратяване на лечението с дарифенацин, както и при промяна на дозата на дарифенацин. Дарифенацин в доза от 30 mg веднъж дневно (два пъти по-висока от препоръчителната дневна доза), прилаган съвместно с дигоксин в стационарно състояние, води до леко повишение на експозицията на дигоксин (AUC: 16% и C<sub>max</sub>: 20%). Повишението на експозицията на дигоксин може да се дължи на конкуренцията между дарифенацин и дигоксин за Р-гликопротеина. Не могат да се изключат и други взаимодействия, свързани с транспортерите.

#### *Антимускаринови средства*

Както и при всички останали антимускаринови средства съвместната употреба с лекарствени продукти, които притежават антимускаринови свойства като оксибутин, толтеродин и флавоксат може да доведе до по-изразени терапевтични и нежелани ефекти. Може да настъпи потенциране на антихолинергични ефекти с антипаркинсоновите средства и трицикличните антидепресанти, ако антимускариновите средства се използват съвместно с такива лекарствени продукти. Не са провеждани обаче никакви проучвания, засягащи взаимодействието с антипаркинсонови средства и трициклични антидепресанти.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Налице са ограничено количество данни относно употребата на дарифенацин при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност върху раждането (за допълнителна информация вж. точка 5.3). Emselex не се препоръчва по време на бременност.

### Кърмене

При плъхове дарифенацин се екскретира в кърмата. Не е известно дали дарифенацин се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Решението дали да се избягва кърменето или лечението с Emselex по време на кърмене трябва да се вземе при съпоставяне на ползата и риска от употребата на лекарството.

### Фертилитет

Няма данни за дарифенацин по отношение на фертилитета при хора. Дарифенацин не оказва влияние върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове и няма ефект върху репродуктивните органи на животни от двата пола при плъхове и кучета (за допълнителна информация вж. точка 5.3). Жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани относно липсата на данни по отношение на фертилитета и да им бъде предписван Emselex само след преценка на индивидуалните ползи и рискове от лечението.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и останалите антиму斯卡ринови средства Emselex може да предизвика ефекти като замаяност, замъглено виждане, безсъние или сънливост. Пациентите, които имат тези нежелани реакции не трябва да шофират или да работят с машини. За Emselex се съобщава, че тези ефекти не са чести.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

В съответствие с фармакологичния профил най-често съобщаваните нежелани реакции са сухота в устата (20,2% и 35% съответно за доза от 7,5 mg и 15 mg, 18,7% след постепенно титриране на дозата и 8-9% за плацебо) и запек (14,8% и 21% съответно за доза от 7,5 mg и 15 mg, 20,9% след постепенно титриране на дозата и 5,4% - 7,9% за плацебо).

Антихолинергичните ефекти като цяло са дозо-зависими.

Честота на прекратяване на лечението на пациентите поради тези нежелани реакции обаче е ниска (сухота в устата: 0% и 0,9% и запек: 0,6% -2,2% за дарифенацин в зависимост от дозата, и 0% и 0,3% за плацебо, съответно по повод сухота в устата и запек).

##### Таблица със списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка). Във всяка от групите по честота, нежеланите реакции са представени по реда на намаляващата им сериозност.

Таблица 1.: Нежелани реакции при Emselex 7,5 mg и 15 mg таблетки с удължено освобождаване

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Нечести	Инфекция на уринарния тракт
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести	Безсъние, патологично мислене
С неизвестна честота	Състояние на обърканост*
С неизвестна честота	Депресивно настроение/промяна в настроението*
С неизвестна честота	Халюцинации*
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие
Нечести	Замаяност, дисгеузия, сомнолентност
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести	Сухота в очите
Нечести	Зрителни нарушения, включително замъглено виждане
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	Хипертония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести	Сухота в носа
Нечести	Задух, кашлица, ринит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Запек, сухота в устата
Чести	Коремна болка, гадене, диспепсия
Нечести	Флатуленция, диария, разязвявания в устната кухина
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести	Обрив, суха кожа, сърбеж, хиперхидроза
С неизвестна честота	Генерализирани реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем*

<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Мускулни спазми*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Нечести	Задръжка на урина, нарушения на уринарния тракт, болка в областта на пикочния мехур
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести	Еректилна дисфункция, вагинит
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести	Периферни отоци, астения, оток на лицето, едем
<b>Изследвания</b>	
Нечести	Повишени стойности на аспартат аминотрансферазата, повишени стойности на аланин аминотрансферазата
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
Нечести	Наранявания

\*наблюдавани по време на постмаркетинговата употреба

#### Описание на избрани нежелани реакции

При пилотните клинични проучвания с дози на Emselex от 7,5 mg и 15 mg нежелани реакции се съобщават както са представени на таблицата по-горе. Повечето от реакциите са леки до умерени и не водят до прекратяване на лечението при повечето пациенти.

Лечението с Emselex би могло вероятно да маскира симптомите, свързани със заболявания на жлъчния мехур. Няма връзка между възникването на нежелани реакции, свързани с билиарната система, при пациентите, лекувани с дарифенацин и нарастването на възрастта.

Честотата на нежеланите реакции с дози на Emselex от 7,5 mg и 15 mg намалява по време на периода на лечение с продължителност до 6 месеца. Подобна тенденция се наблюдава за честотата на прекратяване на лечението.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Emselex е прилаган при клинични проучвания в дози до 75 mg (пет пъти над максималната терапевтична доза). Най-честите наблюдавани нежелани реакции са сухота в устата, запек, главоболие, диспепсия и сухота на носната лигавица. Предозирането на дарифенацин обаче може потенциално да доведе до тежки антихолинергични ефекти и трябва да се лекува както следва. Лечението трябва да цели преодоляване на антихолинергичните симптоми при внимателно медицинско проследяване. Използването на средства като фозостигмин може да спомогне за преодоляването на такива симптоми.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, лекарства против често уриниране и уринарна инконтиненция ;АТС код: G04BD10

### Механизъм на действие

Дарифенацин е *in vitro* селективен инхибитор на мускариновия М3 рецептор (M<sub>3</sub>SRA). М3 рецепторът е основен субтип, който контролира контракцията на мускулатурата на пикочния мехур. Не е известно дали тази селективност за М3 рецептора води до клинично предимство за лечение на симптомите на синдрома на свръхактивен пикочен мехур.

### Клинична ефикасност и безопасност

Цистометричните проучвания, проведени с дарифенацин, при пациенти с инволутивни контракции на пикочния мехур показват повишен капацитет на мехура, повишен прагов обем за нестабилни контракции и понижена честота на нестабилни контракции на детрузора.

Лечението с Emselex в дози от 7,5 mg и 15 mg дневно е изследвано при четири двойно-слепи, фаза III, рандомизирани, контролирани клинични проучвания при мъже и жени със симптоми на свръхактивен пикочен мехур. Както е показано на Таблица 2. по-долу пуловият анализ на 3 от проучванията на лечението с Emselex в дози 7,5 mg и 15 mg показват статистически значимо подобрение на първичната крайна цел, редуцията на епизодите на инконтиненция, спрямо плацебо.

Таблица 2.: Сборен анализ на данните от три фаза III клинични проучвания, оценяващи фиксирани дози от 7,5 mg и 15 mg Emselex

Доза	N	Епизоди на инконтиненция на седмица				95% ДИ	Р стойност <sup>2</sup>
		Изходно ниво (медиана)	Седмица 12 (медиана)	Промяна спрямо изходното ниво (медиана)	Разлики спрямо плацебо <sup>1</sup> (медиана)		
Emselex 7,5 mg веднъж дневно	335	16,0	4,9	-8,8 (-68%)	-2,0	(-3,6, -0,7)	0,004
Плацебо	271	16,6	7,9	-7,0 (-54%)	--	--	--
Emselex 15 mg веднъж дневно	330	16,9	4,1	-10,6 (-77%)	-3,2	(-4,5, -2,0)	<0,001
Плацебо	384	16,6	6,4	-7,5(-58%)	--	--	--

<sup>1</sup> Оценка на Hodges Lehman: медианна разлика спрямо плацебо в промяната от изходното ниво

<sup>2</sup> Стратифициран тест на Wilcoxon за разликата спрямо плацебо.

Emselex в дози от 7,5 mg и 15 mg значително понижава както тежестта, така и броя на епизодите на спешни позиви за уриниране, също както и броя на пристъпите на инконтиненция, като значително повишава средния очистен обем спрямо изходното ниво.

Emselex в дози от 7,5 mg и 15 mg е свързан със статистически значими подобрения спрямо плацебо по някои от аспектите на качеството на живот, оценени чрез въпросника Kings Health Questionnaire включително влиянието на инконтиненцията, ограниченията на ролята, социалните ограничения и оценката на тежестта.

И за двете дози от 7,5 mg и 15 mg процентът на медианното понижение спрямо изходното ниво на броя на епизодите на инконтиненция на седмица е сходен между мъже и жени. Наблюдаваните разлики спрямо плацебо при мъже по отношение на процента и абсолютното намаление на епизодите на инконтиненция са по-ниски отколкото при жени.

Ефектът на лечението с 15 mg и 75 mg дарифенацин върху QT/QTc интервала е оценен при едно проучване с 179 здрави възрастни (44% мъже: 56% жени) на възраст от 18 до 65 години за 6 дни (в стационарно състояние). Терапевтичните и супратерапевтичните дози дарифенацин

не водят до увеличено удължаване на QT/QTc интервала спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо при максимална експозиция на дарифенацин

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Дарифенацин се метаболизира от CYP3A4 и CYP2D6. Поради генетични различия при около 7% от представителите на Кавказката раса липсва ензимът CYP2D6 и те се приемат за лоши метаболитори. Малък процент от популацията е с повишени нива на ензима CYP2D6 (ултрабързи метаболитори). Информацията по-долу се отнася до лицата, които са с нормална активност на CYP2D6 (екстензивни метаболитори), освен ако не е посочено друго.

### Абсорбция

Поради екстензивното метаболизиране при първо преминаване дарифенацин има бионаличност от приблизително 15% и 19% след дневни дози от 7,5 mg и 15 mg в стационарно състояние. Максималните плазмени нива се достигат приблизително 7 часа след прилагането на таблетки с удължено освобождаване, а стационарни плазмени нива се достигат на шестия ден от приложението. В стационарно състояние флукуациите между върховете и най-ниските стойности в концентрациите на дарифенацин са малки (PTF: 0,87 за 7,5 mg и 0,76 за 15 mg) като при това се поддържат терапевтични плазмени нива през дозовия интервал. Храната няма ефект върху фармакокинетиката на дарифенацин при многократно приложение на таблетки с удължено освобождаване.

### Разпределение

Дарифенацин е липофилна основа и в 98% се свързва с плазмените белтъци (основно с алфа-1-кисел-гликопротеин). Стационарният обем на разпределение ( $V_{ss}$ ) се изчислява на 163 литра.

### Биотрансформация

Дарифенацин се метаболизира в значителна степен в черния дроб след перорално приложение.

Дарифенацин се метаболизира в значителна степен от CYP3A4 и CYP2D6 в черния дроб и от CYP3A4 в чревната стена. Трите главни метаболитни пътя са както следва:  
монохидроксилиране в дихидробензофурановия пръстен  
отваряне на дихидробензофурановия пръстен и  
N-деалкилиране на пиридиновия азот.

Началните продукти от хидроксилирането и N-деалкилирането са главните циркулиращи метаболити, но нито един от тях не допринася значимо за цялостния клиничен ефект на дарифенацин.

Фармакокинетиката на дарифенацин в стационарно състояние е доза зависима поради насищане на ензима CYP2D6.

Удвояването на дозата на дарифенацин от 7,5 mg на 15 mg води до 150% повишение на стационарната експозиция. Дозовата зависимост вероятно се причинява от насищането на CYP2D6 катализирания метаболитизъм заедно с възможно известно насищане на CYP3A4-медириания метаболитизъм в чревната стена.

### Елиминиране

След прилагане на перорална доза от разтвор на  $^{14}\text{C}$ -дарифенацин при здрави доброволци приблизително 60% от радиоактивността се отделя с урината и 40% с фецеса. Съвсем малък процент от ескретираната доза представлява непроменен дарифенацин (3%). Изчисленият клирънс на дарифенацин е 40 литра/час. Елиминационният полуживот на дарифенацин след продължително приложение е приблизително 13-19 часа.

## Специални групи пациенти

### *Пол*

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от пациентите показва, че експозицията на дарифенацин е с 23% по-ниска при мъже отколкото при жени (вж. точка 5.1).

### *Пациенти в напреднала възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от пациентите показва тенденция за понижаване на клирънса с възрастта (19% на десетилетие въз основа на фаза III фармакокинетичия анализ на пациенти на възраст 60-89 години), вж. точка 4.2.

### *Деца*

Фармакокинетиката на дарифенацин не е установена за деца.

### *CYP2D6 слаби метаболитатори*

Метаболизмът на дарифенацин при CYP2D6 лоши метаболитатори се медира основно от CYP3A4. При едно фармакокинетично проучване на стационарната експозиция при лоши метаболитатори е 164% и 99% по-висока по време на лечението съответно с 7,5 mg и 15 mg веднъж дневно. Популационният фармакокинетичен анализ на фаза III данните показва, че стационарната експозиция е средно 66% по-висока при лошите метаболитатори отколкото при екстензивните метаболитатори. Съществува значително припокриване между обхватите на експозицията, наблюдавани при тези две групи (вж. точка 4.2).

### *Бъбречна недостатъчност*

Едно малко проучване на лица (n=24) с различна степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 10 ml/min и 136 ml/min), на които е даван 15 mg дарифенацин веднъж дневно до постигане на стационарно състояние, не показва никаква връзка между бъбречната функция и клирънса на дарифенацин (вж. точка 4.2).

### *Чернодробна недостатъчност*

Фармакокинетиката на дарифенацин е изследвана при лица с леко (клас А по Child Pugh) или умерено (клас В по Child Pugh) увреждане на чернодробната функция, които са получавали 15 mg веднъж дневно до достигане на стационарно състояние. Лекото чернодробно увреждане няма ефект върху фармакокинетиката на дарифенацин. Белтъчното свързване на дарифенацин, обаче, се повлиява при умерено чернодробно увреждане. Изчислено е, че експозицията на несвързания дарифенацин е 4,7 пъти по-голяма при лица с умерено чернодробно увреждане, отколкото при лица с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, лекувани с перорални дози от 50 mg/kg/ден (78 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при максималната препоръчвана доза при хора [МПДХ]). Не се наблюдават ефекти върху репродуктивните органи на животни от двата пола при кучета, лекувани в продължение на 1 година с перорални дози от 6 mg/kg/ден (82 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ). Дарифенацин не е тератогенен при плъхове и зайци в дози от 50 и 30 mg/kg/ден, съответно. При доза от 50 mg/kg/ден (59 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ) при плъхове се наблюдава забавена осификация на сакралните и опашните прешлени. При доза от 30 mg/kg/ден (28 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ) при зайци се наблюдава майчина токсичност и фетотоксичност (повишени постимплантационни фетални загуби и намаление на броя на живите плодове). В пери- и постнатални проучвания при плъхове се наблюдават дистокия, повишена интраутеринна фетална смъртност и токсичност по отношение на постнаталното развитие (показатели за телесно тегло и развитие на новородените) при нива на системна експозиция до 11 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Хипромелоза

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Полиетиленгликол

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачни PVC/CTFE/алуминий или PVC/PVDC/алуминий блистери в картонени кутии, съдържащи 7, 14, 28, 49, 56 или 98 таблетки като единични опаковки или групови опаковки, съдържащи 140 (10x14) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

Австрия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/294/001-006

EU/1/04/294/013

EU/1/04/294/015-020

EU/1/04/294/027

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 22 Октомври 2004 г.

Дата на последно подновяване: 24 септември 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Emselex 15 mg таблетки с удължено освобождаване

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15 mg дарифенацин (darifenacin) (като хидробромид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Светло прасковена кръгла изпъкнала таблетка с вдлъбнато релефно означение “DF” от едната страна и “15” от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на импулсна инконтиненция и/или повишени честота и позиви за уриниране каквито могат да се наблюдават при възрастни пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчителната начална доза е 7,5 mg дневно. Две седмици след започване на терапията пациентите трябва да се подложат на повторна оценка. За тези, при които се налага по-значително облекчаване на симптомите, дозата може да се повиши до 15 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор.

##### *Пациенти в напреднала възраст ( $\geq 65$ години)*

Препоръчителната начална доза за пациенти в напреднала възраст е 7,5 mg дневно. Две седмици след започване на терапията пациентите трябва да се подложат на повторна оценка относно ефикасността и безопасността на лечението. За пациентите с приемлив профил на поносимост, но с нужда от по-значително облекчаване на симптомите, дозата може да се повиши до 15 mg дневно в зависимост от индивидуалния отговор (вж. точка 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата на Emselex при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Въпреки това е необходимо повишено внимание при лечението на тази група пациенти (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh). Въпреки това съществува риск от повишена експозиция при тази група пациенти (вж. точка 5.2).

Пациентите с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh) трябва да се лекуват единствено, ако ползата превишава риска и прилаганата доза трябва да се ограничи до 7,5 mg дневно (вж. точка 5.2). Emselex е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) (вж. точка 4.3).

*Пациенти, получаващи съпътстващо лечение с вещества, които са мощни инхибитори на CYP2D или умерено мощни инхибитори на CYP3A4*

При пациентите, получаващи вещества, които са мощни инхибитори на CYP2D6, като пароксетин, тербинафин, хинидин и циметидин, лечението трябва да се започне с доза от 7,5 mg. Дозата може да се повиши постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. Това обаче трябва да става с повишено внимание.

При пациентите, получаващи вещества, които са умерено мощни инхибитори на CYP3A4, като флуконазол, сок от грейпфрут и еритромицин, препоръчителната начална доза е 7,5 mg дневно. Дозата може да се повиши постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. Това обаче трябва да става с повишено внимание.

#### Начин на приложение

Emselex се прилага перорално. Таблетките трябва да се приемат веднъж дневно с течност. Те могат да се приемат с или без храна и трябва да се гълтат цели без да се дъвчат, разделят или разтрошават.

### **4.3 Противопоказания**

Emselex е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Ретенция на урина.
- Ретенция на стомашно съдържимо.
- Неконтролирана тясногълна глаукома.
- Миастения гравис.
- Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh)
- Тежък улцерозен колит.
- Токсичен мегаколон.
- Съпътстващо лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Emselex трябва да се прилага внимателно при пациенти с автономна невропатия, хиатална херния, клинично значима обструкция на оттока на пикочния мехур, риск от ретенция на урина, тежък запек или обструктивни нарушения на гастро-интестиналния тракт като пилорна стеноза.

Emselex трябва да се използва внимателно при пациенти, които са лекувани за тясногълна глаукома (вж. точка 4.3).

Останалите причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване) трябва да бъдат оценени преди започване на лечение с Emselex. При наличие на инфекция на отделителния тракт трябва да се започне подходяща антибактериална терапия.

Emselex трябва да се използва внимателно при пациенти с риск от понижен гастро-интестинален мотилитет, гастро-езофагеален рефлукс и/или при получаващите лекарствени продукти (като перорални бифосфонати), които могат да причинят или обострят съществуващ езофагит.

Все още не са установени безопасността и ефикасността при пациенти с неврогенни причини за свръхактивност на детрузора.

Необходимо е повишено внимание при предписване на антиму斯卡ринови средства на пациенти с предшестващи сърдечни заболявания.

Както и при останалите антиму斯卡ринови средства, пациентите трябва да бъдат инструктирани да спрат Emselex и да потърсят веднага лекарска помощ, ако получат оток на езика или ларингофаринкса или затруднено дишане (вж. точка 4.8).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Ефекти на други лекарствени продукти върху дарифенацин

Метаболизмът на дарифенацин се медира основно от цитохром P450 ензимите CYP2D6 и CYP3A4. Затова инхибиторите на тези ензими могат да повишат експозицията на дарифенацин.

##### *CYP2D6 инхибитори*

При пациентите, получаващи вещества, които са мощни инхибитори на CYP2D6 (напр. пароксетин, тербинафин, циметидин и хинидин), препоръчителната начална доза трябва да бъде 7,5 mg дневно. Дозата може да се повишава постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. Съпътстващото лечение с мощни инхибитори на CYP2D6 води до повишена експозиция (напр. от 33% с 20 mg пароксетин при доза от 30 mg дарифенацин).

##### *CYP3A4 инхибитори*

Дарифенацин не трябва да се използва заедно с мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.3) като протеазни инхибитори (напр. ритонавир), кетоконазол и итраконазол. Мощните инхибитори на P-гликопротеина като циклоспорин и верапамил също трябва да се избягват. Съвместното прилагане на 7,5 mg дарифенацин с мощния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол в доза 400 mg води до петкратно повишение на AUC за дарифенацин в стационарно състояние. При лица, които са лоши метаболизатори, експозицията на дарифенацин нараства приблизително десетократно. Поради по-голямото участие на CYP3A4 в метаболизма след по-високи дози дарифенацин степента на ефекта се очаква да е дори по-изразена при комбиниране на кетоконазол с дарифенацин в доза от 15 mg.

При съвместно прилагане с умерено мощни инхибитори на CYP3A4 като еритромицин, кларитромицин, телитромицин, флуконазол и сок от грейпфрут препоръчителната начална доза на дарифенацин трябва да бъде 7,5 mg дневно. Дозата може да се повиши постепенно до 15 mg дневно, за да се получи по-добър клиничен отговор, ако дозата е с добра поносимост. AUC<sub>24</sub> и C<sub>max</sub> за дарифенацин при еднократна дневна дозировка от 30 mg при лица, които са бавни метаболизатори са с 95% и 128% по-високи, когато е прилаган еритромицин (умерено мощен инхибитор на CYP3A4) съвместно с дарифенацин в сравнение със самостоятелното прилагане на дарифенацин.

##### *Ензимни индуктори*

Веществата, които са индуктори на CYP3A4 като рифампицин, карбамазепин, барбитурати и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) вероятно понижават плазмените концентрации на дарифенацин.

##### Ефекти на дарифенацин върху други лекарствени продукти

###### *Субстрати на CYP2D6*

Дарифенацин е умерено мощен инхибитор на ензима CYP2D6. Необходимо е повишено внимание, когато дарифенацин се използва съвместно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP2D6 и са с тесен терапевтичен прозорец като флекаинид, тиоридазин или трициклични антидепресанти като имипрамин. Ефектите на дарифенацин

върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 са от клинично значение основно за субстратите на CYP2D6, които са с индивидуално титриране на дозата.

#### *Субстрати на CYP3A4*

Лечението с дарифенацин води до леко повишение на експозицията на субстрата на CYP3A4 мидазолам. Въпреки това наличните данни не показват дарифенацин да променя клирънса или бионаличността на мидазолам. Следователно може да се направи заключение, че прилагането на дарифенацин не повлиява фармакокинетиката на CYP3A4 субстратите *in vivo*. Взаимодействието с мидазолам е без клинично значение и поради тази причина не е необходимо коригиране на дозите на CYP3A4 субстратите.

#### *Варфарин*

Трябва да се продължи стандартното терапевтично мониториране на протромбиновото време. Ефектът на варфарин върху протромбиновото време не се променя, когато е прилаган съвместно с дарифенацин.

#### *Дигоксин*

Трябва да се извършва терапевтичен лекарствен мониторинг за дигоксин при започване и прекратяване на лечението с дарифенацин, както и при промяна на дозата на дарифенацин. Дарифенацин в доза от 30 mg веднъж дневно (два пъти по-висока от препоръчителната дневна доза), прилаган съвместно с дигоксин в стационарно състояние, води до леко повишение на експозицията на дигоксин (AUC: 16% и  $C_{max}$ : 20%). Повишението на експозицията на дигоксин може да се дължи на конкуренцията между дарифенацин и дигоксин за Р-гликопротеина. Не могат да се изключат и други взаимодействия, свързани с транспортерите.

#### *Антимускаринови средства*

Както и при всички останали антимускаринови средства съвместната употреба с лекарствени продукти, които притежават антимускаринови свойства като оксibuтин, толтеродин и флавоксат може да доведе до по-изразени терапевтични и нежелани ефекти. Може да настъпи потенциране на антихолинергични ефекти с антипаркинсоновите средства и трицикличните антидепресанти, ако антимускариновите средства се използват съвместно с такива лекарствени продукти. Не са провеждани обаче никакви проучвания, засягащи взаимодействието с антипаркинсонови средства и трициклични антидепресанти.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Налице са ограничено количество данни относно употребата на дарифенацин при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност върху раждането (за допълнителна информация вж. точка 5.3). Emselex не се препоръчва по време на бременност.

### Кърмене

При плъхове дарифенацин се екскретира в кърмата. Не е известно дали дарифенацин се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Решението дали да се избягва кърменето или лечението с Emselex по време на кърмене трябва да се вземе при съпоставяне на ползата и риска от употребата на лекарството.

### Фертилитет

Няма данни за дарифенацин по отношение на фертилитета при хора. Дарифенацин не оказва влияние върху мъжкия и женския фертилитет при плъхове и няма ефект върху репродуктивните органи на животни от двата пола при плъхове и кучета (за допълнителна информация вж. точка 5.3). Жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани относно липсата на данни по отношение на фертилитета и да им бъде предписван Emselex само след преценка на индивидуалните ползи и рискове от лечението.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и останалите антиму斯卡ринови средства Emselex може да предизвика ефекти като замаяност, замъглено виждане, безсъние или сънливост. Пациентите, които имат тези нежелани реакции не трябва да шофират или да работят с машини. За Emselex се съобщава, че тези ефекти не са чести.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

В съответствие с фармакологичния профил най-често съобщаваните нежелани реакции са сухота в устата (20,2% и 35% съответно за доза от 7,5 mg и 15 mg, 18,7% след постепенно титриране на дозата и 8-9% за плацебо) и запек (14,8% и 21% съответно за доза от 7,5 mg и 15 mg, 20,9% след постепенно титриране на дозата и 5,4% - 7,9% за плацебо).

Антихолинергичните ефекти като цяло са дозо-зависими.

Честота на прекратяване на лечението на пациентите поради тези нежелани реакции обаче е ниска (сухота в устата: 0% и 0,9% и запек: 0,6% -2,2% за дарифенацин в зависимост от дозата, и 0% и 0,3% за плацебо, съответно по повод сухота в устата и запек).

##### Таблица със списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка). Във всяка от групите по честота, нежеланите реакции са представени по реда на намаляващата им сериозност.

Таблица 1.: Нежелани реакции при Emselex 7,5 mg и 15 mg таблетки с удължено освобождаване

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Нечести	Инфекция на уринарния тракт
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести	Безсъние, патологично мислене
С неизвестна честота	Състояние на обърканост*
С неизвестна честота	Депресивно настроение/промяна в настроението*
С неизвестна честота	Халюцинации*
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие
Нечести	Замаяност, дисгеузия, сомнолентност
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести	Сухота в очите
Нечести	Зрителни нарушения, включително замъглено виждане
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	Хипертония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести	Сухота в носа
Нечести	Задух, кашлица, ринит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Запек, сухота в устата
Чести	Коремна болка, гадене, диспепсия
Нечести	Флатуленция, диария, разязвявания в устната кухина
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести	Обрив, суха кожа, сърбеж, хиперхидроза

С неизвестна честота	Генерализирани реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Мускулни спазми*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Нечести	Задържа на урина, нарушения на уринарния тракт, болка в областта на пикочния мехур
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести	Еректилна дисфункция, вагинит
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести	Периферни отоци, астения, оток на лицето, едем
<b>Изследвания</b>	
Нечести	Повишени стойности на аспартат аминотрансферазата, повишени стойности на аланин аминотрансферазата
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	
Нечести	Наранявания

\*наблюдавани по време на постмаркетинговата употреба

#### Описание на избрани нежелани реакции

При пилотните клинични проучвания с дози на Emselex от 7,5 mg и 15 mg нежелани реакции се съобщават както са представени на таблицата по-горе. Повечето от реакциите са леки до умерени и не водят до прекратяване на лечението при повечето пациенти.

Лечението с Emselex би могло вероятно да маскира симптомите, свързани със заболявания на жлъчния мехур. Няма връзка между възникването на нежелани реакции, свързани с билиарната система, при пациентите, лекувани с дарифенацин и нарастването на възрастта.

Честотата на нежеланите реакции с дози на Emselex от 7,5 mg и 15 mg намалява по време на периода на лечение с продължителност до 6 месеца. Подобна тенденция се наблюдава за честотата на прекратяване на лечението.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Emselex е прилаган при клинични проучвания в дози до 75 mg (пет пъти над максималната терапевтична доза). Най-честите наблюдавани нежелани реакции са сухота в устата, запек, главоболие, диспепсия и сухота на носната лигавица. Предозирането на дарифенацин обаче може потенциално да доведе до тежки антихолинергични ефекти и трябва да се лекува както следва. Лечението трябва да цели преодоляване на антихолинергичните симптоми при внимателно медицинско проследяване. Използването на средства като физостигмин може да спомогне за преодоляването на такива симптоми.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, лекарства против често уриниране и уринарна инконтиненция ; АТС код: G04BD10

### Механизъм на действие

Дарифенацин е *in vitro* селективен инхибитор на мускариновия М3 рецептор (M<sub>3</sub>SRA). М3 рецепторът е основен субтип, който контролира контракцията на мускулатурата на пикочния мехур. Не е известно дали тази селективност за М3 рецептора води до клинично предимство за лечение на симптомите на синдрома на свръхактивен пикочен мехур.

### Клинична ефикасност и безопасност

Цистометричните проучвания, проведени с дарифенацин, при пациенти с инволутивни контракции на пикочния мехур показват повишен капацитет на мехура, повишен прагов обем за нестабилни контракции и понижена честота на нестабилни контракции на детрузора.

Лечението с Emsalex в дози от 7,5 mg и 15 mg дневно е изследвано при четири двойно-слепи, фаза III, рандомизирани, контролирани клинични проучвания при мъже и жени със симптоми на свръхактивен пикочен мехур. Както е показано на Таблица 2. по-долу пуловият анализ на 3 от проучванията на лечението с Emsalex в дози 7,5 mg и 15 mg показват статистически значимо подобрение на първичната крайна цел, редукцията на епизодите на инконтиненция, спрямо плацебо.

Таблица 2.: Сборен анализ на данните от три фаза III клинични проучвания, оценяващи фиксирани дози от 7,5 mg и 15 mg Emsalex

Доза	N	Епизоди на инконтиненция на седмица				95% ДИ	Р стойност <sup>2</sup>
		Изходно ниво (медиана)	Седмица 12 (медиана)	Промяна спрямо изходното ниво (медиана)	Разлики спрямо плацебо <sup>1</sup> (медиана)		
Emsalex 7,5 mg веднъж дневно	335	16,0	4,9	-8,8 (-68%)	-2,0	(-3,6, -0,7)	0,004
Плацебо	271	16,6	7,9	-7,0 (-54%)	--	--	--
Emsalex 15 mg веднъж дневно	330	16,9	4,1	-10,6 (-77%)	-3,2	(-4,5, -2,0)	<0,001
Плацебо	384	16,6	6,4	-7,5-58%)	--	--	--

<sup>1</sup> Оценка на Hodges Lehman: медианна разлика спрямо плацебо в промяната от изходното ниво

<sup>2</sup> Стратифициран тест на Wilcoxon за разликата спрямо плацебо.

Emsalex в дози от 7,5 mg и 15 mg значително понижава както тежестта, така и броя на епизодите на спешни позиви за уриниране, също както и броя на пристъпите на инконтиненция, като значително повишава средния очистен обем спрямо изходното ниво.

Emsalex в дози от 7,5 mg и 15 mg е свързан със статистически значими подобрения спрямо плацебо по някои от аспектите на качеството на живот, оценени чрез въпросника Kings Health Questionnaire включително влиянието на инконтиненцията, ограниченията на ролята, социалните ограничения и оценката на тежестта.

И за двете дози от 7,5 mg и 15 mg процентът на медианното понижение спрямо изходното ниво на броя на епизодите на инконтиненция на седмица е сходен между мъже и жени. Наблюдаваните разлики спрямо плацебо при мъже по отношение на процента и абсолютното намаление на епизодите на инконтиненция са по-ниски отколкото при жени.

Ефектът на лечението с 15 mg и 75 mg дарифенацин върху QT/QTc интервала е оценен при едно проучване с 179 здрави възрастни (44% мъже; 56% жени) на възраст от 18 до 65 години

за 6 дни (в стационарно състояние). Терапевтичните и супратерапевтичните дози дарифенацин не водят до увеличено удължаване на QT/QTc интервала спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо при максимална експозиция на дарифенацин

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Дарифенацин се метаболизира от CYP3A4 и CYP2D6. Поради генетични различия при около 7% от представителите на Кавказката раса липсва ензимът CYP2D6 и те се приемат за лоши метаболитори. Малък процент от популацията е с повишени нива на ензима CYP2D6 (ултрабързи метаболитори). Информацията по-долу се отнася до лицата, които са с нормална активност на CYP2D6 (екстензивни метаболитори), освен ако не е посочено друго.

### Абсорбция

Поради екстензивното метаболизиране при първо преминаване дарифенацин има бионаличност от приблизително 15% и 19% след дневни дози от 7,5 mg и 15 mg в стационарно състояние. Максималните плазмени нива се достигат приблизително 7 часа след прилагането на таблетки с удължено освобождаване, а стационарни плазмени нива се достигат на шестия ден от приложението. В стационарно състояние флукуациите между върховете и най-ниските стойности в концентрациите на дарифенацин са малки (PTF: 0,87 за 7,5 mg и 0,76 за 15 mg) като при това се поддържат терапевтични плазмени нива през дозовия интервал. Храната няма ефект върху фармакокинетиката на дарифенацин при многократно приложение на таблетки с удължено освобождаване.

### Разпределение

Дарифенацин е липофилна основа и в 98% се свързва с плазмените белтъци (основно с алфа-1-кисел-гликопротеин). Стационарният обем на разпределение ( $V_{ss}$ ) се изчислява на 163 литра.

### Биотрансформация

Дарифенацин се метаболизира в значителна степен в черния дроб след перорално приложение.

Дарифенацин се метаболизира в значителна степен от CYP3A4 и CYP2D6 в черния дроб и от CYP3A4 в чревната стена. Трите главни метаболитни пътя са както следва:  
монохидроксилиране в дихидробензофурановия пръстен  
отваряне на дихидробензофурановия пръстен и  
N-деалкилиране на пиридиновия азот.

Началните продукти от хидроксилирането и N-деалкилирането са главните циркулиращи метаболити, но нито един от тях не допринася значимо за цялостния клиничен ефект на дарифенацин.

Фармакокинетиката на дарифенацин в стационарно състояние е доза зависима поради насищане на ензима CYP2D6.

Удвояването на дозата на дарифенацин от 7,5 mg на 15 mg води до 150% повишение на стационарната експозиция. Дозовата зависимост вероятно се причинява от насищането на CYP2D6 катализиращия метаболитизъм заедно с възможно известно насищане на CYP3A4-медириращия метаболитизъм в чревната стена.

### Елиминиране

След прилагане на перорална доза от разтвор на  $^{14}\text{C}$ -дарифенацин при здрави доброволци приблизително 60% от радиоактивността се отделя с урината и 40% с фецеса. Съвсем малък процент от ескретираната доза представлява непроменен дарифенацин (3%). Изчисленият клирънс на дарифенацин е 40 литра/час. Елиминационният полуживот на дарифенацин след продължително приложение е приблизително 13-19 часа.

## Специални групи пациенти

### *Пол*

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от пациентите показва, че експозицията на дарифенацин е с 23% по-ниска при мъже отколкото при жени (вж. точка 5.1).

### *Пациенти в напреднала възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от пациентите показва тенденция за понижаване на клирънса с възрастта (19% на десетилетие въз основа на фаза III фармакокинетичия анализ на пациенти на възраст 60-89 години), вж. точка 4.2.

### *Деца*

Фармакокинетиката на дарифенацин не е установена за деца.

### *CYP2D6 слаби метаболитатори*

Метаболизмът на дарифенацин при CYP2D6 лоши метаболитатори се медира основно от CYP3A4. При едно фармакокинетично проучване на стационарната експозиция при лоши метаболитатори е 164% и 99% по-висока по време на лечението съответно с 7,5 mg и 15 mg веднъж дневно. Популационният фармакокинетичен анализ на фаза III данните показва, че стационарната експозиция е средно 66% по-висока при лошите метаболитатори отколкото при екстензивните метаболитатори. Съществува значително припокриване между обхватите на експозицията, наблюдавани при тези две групи (вж. точка 4.2).

### *Бъбречна недостатъчност*

Едно малко проучване на лица (n=24) с различна степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 10 ml/min и 136 ml/min), на които е даван 15 mg дарифенацин веднъж дневно до постигане на стационарно състояние, не показва никаква връзка между бъбречната функция и клирънса на дарифенацин (вж. точка 4.2).

### *Чернодробна недостатъчност*

Фармакокинетиката на дарифенацин е изследвана при лица с леко (клас А по Child Pugh) или умерено (клас В по Child Pugh) увреждане на чернодробната функция, които са получавали 15 mg веднъж дневно до достигане на стационарно състояние. Лекото чернодробно увреждане няма ефект върху фармакокинетиката на дарифенацин. Белтъчното свързване на дарифенацин, обаче, се повлиява при умерено чернодробно увреждане. Изчислено е, че експозицията на несвързания дарифенацин е 4,7 пъти по-голяма при лица с умерено чернодробно увреждане, отколкото при лица с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, лекувани с перорални дози от 50 mg/kg/ден (78 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при максималната препоръчвана доза при хора [МПДХ]). Не се наблюдават ефекти върху репродуктивните органи на животни от двата пола при кучета, лекувани в продължение на 1 година с перорални дози от 6 mg/kg/ден (82 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ). Дарифенацин не е тератогенен при плъхове и зайци в дози от 50 и 30 mg/kg/ден, съответно. При доза от 50 mg/kg/ден (59 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ) при плъхове се наблюдава забавена осификация на сакралните и опашните прешлени. При доза от 30 mg/kg/ден (28 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ) при зайци се наблюдава майчина токсичност и фетотоксичност (повишени постимплантационни фетални загуби и намаление на броя на живите плодове). В пери- и постнатални проучвания при плъхове се наблюдават дистокия, повишена интраутеринна фетална смъртност и токсичност по отношение на постнаталното развитие (показатели за телесно тегло и развитие на новородените) при нива на системна експозиция до 11 пъти AUC<sub>0-24h</sub> на свободната плазмена концентрация при МПДХ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Хипромелоза  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Полиетиленгликол  
Хипромелоза  
Талк  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачни PVC/CTFE/алуминий или PVC/PVDC/алуминий блистери в картонени кутии, съдържащи 7, 14, 28, 49, 56 или 98 таблетки като единични опаковки или групови опаковки, съдържащи 140 (10x14) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Австрия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 22 Октомври 2004 г.

Дата на последно подновяване: 24 септември 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 7,5 mg таблетки с удължено освобождаване  
Дарифенацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 7,5 mg дарифенацин (като хидробромид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 таблетки  
14 таблетки  
28 таблетки  
49 таблетки  
56 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emsalex 7,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 7,5 mg таблетки с удължено освобождаване  
Дарифенацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 7,5 mg дарифенацин (като хидробромид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

140 таблетки  
Съставна опаковка, включваща 10 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/294/013 (PVC/CTFE/Al блистери)  
EU/1/04/294/027 (PVC/PVDC/Al блистери)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emsalex 7,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 7,5 mg таблетки с удължено освобождаване  
Дарифенацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 7,5 mg дарифенацин (като хидробромид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки  
Част от съставна опаковка, да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/294/013 (PVC/CTFE/Al блистери)  
EU/1/04/294/027 (PVC/PVDC/Al блистери)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emselex 7,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИТЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 7,5 mg таблетки с удължено освобождаване  
Дарифенацин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharma& [logo]

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 15 mg таблетки с удължено освобождаване  
(Дарифенацин)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 15 mg дарифенацин (като хидробромид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 таблетки  
14 таблетки  
28 таблетки  
49 таблетки  
56 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emselex 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 15 mg таблетки с удължено освобождаване  
Дарифенацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 15 mg дарифенацин (като хидробромид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

140 таблетки  
Съставна опаковка, включваща 10 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/294/014 (PVC/CTFE/Al блистери)  
EU/1/04/294/028 (PVC/PVDC/Al блистери)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emselex 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 15 mg таблетки с удължено освобождаване  
Дарифенацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка таблетка съдържа 15 mg дарифенацин (като хидробромид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 таблетки  
Част от съставна опаковка, да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/294/014 (PVC/CTFE/Al блистери)  
EU/1/04/294/028 (PVC/PVDC/Al блистери)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emselex 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИТЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emselex 15 mg таблетки с удължено освобождаване  
Дарифенацин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

pharma& [logo]

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Emselex 7,5 mg таблетки с удължено освобождаване Дарифенацин (Darifenacin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Emselex и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emselex
3. Как да приемате Emselex
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Emselex
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Emselex и за какво се използва

##### Как действа Emselex

Emselex понижава активността на свръхактивния пикочен мехур. Това Ви позволява да издържате по-дълго преди да отидете до тоалетна и повишава количеството на урината, което Вашият пикочен мехур може да побере.

##### За какво може да се използва Emselex

Emselex спада към група лекарства, които отпускат мускулатурата на пикочния мехур. Той се използва при възрастни пациенти за лечение на симптомите на свръхактивен пикочен мехур – като внезапна нужда да се отиде бързо до тоалетната, необходимост от често ходене и/или невъзможност да се стигне навреме до тоалетната и подмокряне (позивна инконтиненция).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emselex

##### Не приемайте Emselex:

- ако сте алергични към дарифенацин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако страдате от задържане на урина (невъзможност за изпразване на пикочния мехур).
- ако имате ретенция на стомашно съдържимо (проблеми с изпразването на съдържимото на стомаха).
- ако страдате от неконтролирана тясногълна глаукома (високо налягане в очите, което не е лекувано правилно).
- ако имате миастения гравис (заболяване, характеризиращо се с необичайна уморяемост и слабост на отделни мускули).
- ако имате тежък улцерозен колит или токсичен мегаколон (остро разширяване на дебелото черво вследствие на усложнение на инфекция или възпаление).
- ако имате тежки чернодробни проблеми.
- ако приемате лекарства, които силно намаляват активността на някои чернодробни ензими, като циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за

предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирания орган или при някои други заболявания, например ревматоиден артрит или атопичен дерматит), верапамил (лекарство, което се използва за понижаване на кръвното налягане, за регулиране на сърдечния ритъм или за лечение на стенокардия), противогъбични лекарства (напр. кетоконазол и итраконазол) и някои противовирусни лекарства (напр. ритонавир) вижте точка “Други лекарства и Emselex”.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Emselex

- ако имате автономна невропатия (увреждане на нервите, които провеждат информация между главния мозък и вътрешните органи, мускулите, кожата и кръвоносните съдове, и регулират жизнените функции, включително сърдечната честота, кръвното налягане и чревната перисталтика) – Вашият лекар ще Ви е казал, ако имате такава.
- ако имате състояние, при което един или повече от коремните Ви органи се повдигат към гръдния кош през отвор в диафрагмата, което да Ви предизвиква стомашни киселини и често оригване.
- ако имате проблеми с отделянето на урина и слаба струя на урината.
- ако имате тежък запек (по-малко от или 2 изхождания седмично).
- ако имате нарушение на стомашно-чревния пасаж.
- ако имате обструктивно стомашно-чревно заболяване (нещо, което да затруднява пасажа на чревното или стомашното съдържимо, като стесняване на пилора, долната част на стомаха) - Вашият лекар ще Ви е казал, ако имате такава.
- ако приемате лекарствени продукти, които могат да причинят или влошат налично възпаление на хранопровода, като перорални бифосфонати (клас лекарствени продукти, които възпрепятстват загубата на костна маса и се използват за лечение на остеопороза).
- ако приемате лечение за тесногълна глаукома.
- ако имате чернодробни проблеми.
- ако имате инфекция на пикочните пътища или други бъбречни проблеми.
- ако имате свръхактивен мускул, контролиращ изпразването на пикочния мехур, което може да доведе до случайно изпускане на урина (състояние, наречено детрузорна хиперрефлексия) – Вашият лекар ще Ви каже дали страдате от това състояние.
- ако имате сърдечно заболяване.

Ако някое от тези неща се отнасят за Вас информирайте Вашия лекар преди да започнете да приемате Emselex.

По време на лечението с Emselex информирайте веднага Вашия лекар и прекратете приема на Emselex, ако получите подуване на лицето, устните, езика и шията (признаци на ангиоедем).

### **Деца и юноши**

Не се препоръчва употребата на Emselex при деца и юноши (<18 години).

### **Други лекарства и Emselex**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Това е особено важно, ако сте приемали някое от изброените лекарства, тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на Emselex и/или на другото лекарство:

- определени антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин, телитромицин и рифампицин),
- противогъбични лекарства (напр. кетоконазол и итраконазол – вижте точка „Не приемайте Emselex”, флуконазол, тербинафин),
- лекарства, използвани за намаляване на активността на имунната система, например след органа трансплантация (напр. циклоспорин – вижте точка „Не приемайте Emselex”),
- противовирусни лекарства (напр. ритонавир – вижте точка „Не приемайте Emselex”),
- антипсихотични лекарства (напр. тиоридазин),
- определени антидепресанти (напр. имипрамин и пароксетин),
- определени антиконвулсанти (карбамазепин, барбитурати),

- определени лекарства, използвани за лечение на проблеми със сърцето (напр. верапамил – вижте точка „Не приемайте Emsalex”, флекаинид, дигоксин и хинидин),
  - определени лекарства, които се използват за лечение на стомашни проблеми (напр. циметидин),
  - други антиму斯卡ринови лекарства (напр. толтеродин, оксипутинин и флавоксат).
- Моля информирайте също така Вашия лекар, ако приемате лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион.

### **Emsalex с храна и напитки**

Приемът на храна не оказва влияние върху Emsalex. Сокът от грейпфрут може да взаимодейства с Emsalex. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако редовно приемате сок от грейпфрут.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Emsalex не се препоръчва по време на бременност.

Emsalex трябва да се приема предпазливо по време на кърмене.

### **Шофиране и работа с машини**

Emsalex може да причини ефекти като замаяност, замъглено виждане, нарушения на съня или сънливост. Ако, докато приемате Emsalex почувствате някой от тези симптоми, се консултирайте с Вашия лекар за съвет за промяна на дозата или за обсъждане на алтернативно лечение. Ако имате такива симптоми, не трябва да шофирате или да работите с машини. За Emsalex се съобщава, че тези реакции не са чести (вж. точка 4).

## **3. Как да приемате Emsalex**

Винаги приемайте Emsalex точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Ако имате впечатлението, че действието на Emsalex е прекалено силно или слабо, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко Emsalex да се приема**

Препоръчаната начална доза, включително при пациенти на възраст над 65 години, е 7,5 mg дневно. В зависимост от Вашия отговор към Emsalex, Вашият лекар може да увеличи дозата Ви до 15 mg дневно две седмици след започване на лечението.

Тези дози са подходящи за хора с леки чернодробни проблеми и хора с бъбречни проблеми.

Приемайте таблетките Emsalex веднъж дневно с течност приблизително по едно и също време всеки ден.

Таблетката може да се приеме с или без храна. Глътнете таблетката цяла. Не я дъвчете, разделяйте или разтрошавайте.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Emsalex**

Ако сте приели повече таблетки отколкото Ви е било казано или ако някой друг случайно приеме Вашите таблетки, незабавно посетете за съвет Вашия лекар или болнично заведение. Когато потърсите лекарски съвет, се уверете, че сте взели тази листовка и останалите таблетки със себе си, за да ги покажете на лекаря. Приелите свръхдоза могат да имат симптоми на сухота в устата, запек, главоболие, храносмилателни нарушения и сухота на носната лигавица. Предозирането с Emsalex може да доведе до сериозни нарушения, изискващи спешно лечение в болница.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Emsalex**

Ако пропуснете да приемете Emsalex по обичайното време, вземете го веднага щом се сетите, освен ако не е време за следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на Emsalex**

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще продължи лечението Ви с Emsalex. Не прекъсвайте лечението рано, защото не откривате незабавен ефект. Пикочният Ви мехур се нуждае от известно време, за да се адаптира. Завършете курса на лечение, който е предписан от Вашия лекар. Ако до тогава не сте забелязали никакъв ефект, обсъдете това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Emsalex, обикновено са леки и временни.

#### **Някои нежелани реакции може да са сериозни**

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Сериозни алергични реакции, включващи и отоци главно на лицето и шията (ангиоедем).

#### **Други нежелани реакции**

**Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)**

Сухота в устата, запек.

**Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Главоболие, коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, сухота на очите, сухота в носа.

**Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Умора, случайно нараняване, оток на лицето, повишено кръвно налягане, диария, подуване на корема, разязвяване на устната лигавица, повишени чернодробни ензими (това показва нарушено функциониране на черния дроб), подуване, включително подуване на дланите, глезените и стъпалата, замаяност, безсъние, сънливост, нарушения на мисленето, хрема (ринит), кашлица, задух, сухота на кожата, сърбеж, обрив, потене, зрителни нарушения, включително замъглено виждане, вкусови нарушения, нарушение на пикочните пътища или инфекция, импотентност, вагинално течение и сърбеж, болка в пикочния мехур, невъзможност за изпразване на пикочния мехур.

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Обърканост, депресивно настроение/промяна в настроението, халюцинации, мускулни спазми.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Emselex

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.
- Не използвайте, ако опаковката е нарушена или има белези на отваряне.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Emselex

- Активно вещество: дарифенацин. Всяка таблетка съдържа 7,5 mg дарифенацин (като хидробромид).
- Други съставки: калциев хидрогенфосфат (безводен), хипромелоза, магнезиев стеарат, полиетиленгликол, титанов диоксид (E171) и талк.

### Как изглежда Emselex и какво съдържа опаковката

Emselex 7,5 mg таблетки с удължено освобождаване са кръгли, изпъкнали бели таблетки, с вдлъбнато релефно означение от едната страна “DF”, а от другата “7.5”.

Таблетките се предлагат в блистери, съдържащи 7, 14, 28, 49, 56 или 98 таблетки или в съставни опаковки, съдържащи 140 (10x14) таблетки. Не всички видове опаковки могат да се предлагат във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Австрия

### Производител

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

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

### Дата на последно преразглеждане на листовката

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за потребителя

### Emselex 15 mg таблетки с удължено освобождаване Дарифенацин (*Darifenacin*)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Emselex и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emselex
3. Как да приемате Emselex
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Emselex
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Emselex и за какво се използва

##### Как действа Emselex

Emselex понижава активността на свръхактивния пикочен мехур. Това Ви позволява да издържате по-дълго преди да отидете до тоалетна и повишава количеството на урината, което Вашият пикочен мехур може да побере.

##### За какво може да се използва Emselex

Emselex спада към група лекарства, които отпускат мускулатурата на пикочния мехур. Той се използва при възрастни пациенти за лечение на симптомите на свръхактивен пикочен мехур – като внезапна нужда да се отиде бързо до тоалетната, необходимост от често ходене и/или невъзможност да се стигне навреме до тоалетната и подмокряне (позивна инконтиненция).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emselex

##### Не приемайте Emselex:

- ако сте алергични към дарифенацин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако страдате от задържане на урина (невъзможност за изпразване на пикочния мехур).
- ако имате ретенция на стомашно съдържимо (проблеми с изпразването на съдържимото на стомаха).
- ако страдате от неконтролирана тясногълна глаукома (високо налягане в очите, което не е лекувано правилно).
- ако имате миастения гравис (заболяване, характеризиращо се с необичайна уморемост и слабост на отделни мускули).
- ако имате тежък улцерозен колит или токсичен мегаколон (остро разширяване на дебелото черво вследствие на усложнение на инфекция или възпаление).
- ако имате тежки чернодробни проблеми.
- ако приемате лекарства, които силно намаляват активността на някои чернодробни ензими, като циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за

предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирания орган или при някои други заболявания, например ревматоиден артрит или атопичен дерматит), верапамил (лекарство, което се използва за понижаване на кръвното налягане, за регулиране на сърдечния ритъм или за лечение на стенокардия), противогъбични лекарства (напр. кетоконазол и итраконазол) и някои противовирусни лекарства (напр. ритонавир) вижте точка “Други лекарства и Emselex”.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Emselex

- ако имате автономна невропатия (увреждане на нервите, които провеждат информация между главния мозък и вътрешните органи, мускулите, кожата и кръвоносните съдове, и регулират жизнените функции, включително сърдечната честота, кръвното налягане и чревната перисталтика) – Вашият лекар ще Ви е казал, ако имате такава.
- ако имате състояние, при което един или повече от коремните Ви органи се повдигат към гръдния кош през отвор в диафрагмата, което да Ви предизвиква стомашни киселини и често оригване.
- ако имате проблеми с отделянето на урина и слаба струя на урината.
- ако имате тежък запек (по-малко от или 2 изхождания седмично).
- ако имате нарушение на стомашно-чревния пасаж.
- ако имате обструктивно стомашно-чревно заболяване (нещо, което да затруднява пасажа на чревното или стомашното съдържимо, като стесняване на пилора, долната част на стомаха) - Вашият лекар ще Ви е казал, ако имате такава.
- ако приемате лекарствени продукти, които могат да причинят или влошат налично възпаление на хранопровода, като перорални бифосфонати (клас лекарствени продукти, които възпрепятстват загубата на костна маса и се използват за лечение на остеопороза).
- ако приемате лечение за тесногълна глаукома.
- ако имате чернодробни проблеми.
- ако имате инфекция на пикочните пътища или други бъбречни проблеми.
- ако имате свръхактивен мускул, контролиращ изпразването на пикочния мехур, което може да доведе до случайно изпускане на урина (състояние, наречено детрузорна хиперрефлексия) – Вашият лекар ще Ви каже дали страдате от това състояние.
- ако имате сърдечно заболяване.

Ако някое от тези неща се отнасят за Вас информирайте Вашия лекар преди да започнете да приемате Emselex.

По време на лечението с Emselex информирайте веднага Вашия лекар и прекратете приема на Emselex, ако получите подуване на лицето, устните, езика и шията (признаци на ангиоедем).

### **Деца и юноши**

Не се препоръчва употребата на Emselex при деца и юноши (<18 години).

### **Други лекарства и Emselex**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Това е особено важно, ако сте приемали някое от изброените лекарства, тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на Emselex и/или на другото лекарство:

- определени антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин, телитромицин и рифампицин),
- противогъбични лекарства (напр. кетоконазол и итраконазол – вижте точка „Не приемайте Emselex”, флуконазол, тербинафин),
- лекарства, използвани за намаляване на активността на имунната система, например след органа трансплантация (напр. циклоспорин – вижте точка „Не приемайте Emselex”),
- противовирусни лекарства (напр. ритонавир – вижте точка „Не приемайте Emselex”),
- антипсихотични лекарства (напр. тиоридазин),
- определени антидепресанти (напр. имипрамин и пароксетин),
- определени антиконвулсанти (карбамазепин, барбитурати),

- определени лекарства, използвани за лечение на проблеми със сърцето (напр. верапамил – вижте точка „Не приемайте Emsalex”, флекаинид, дигоксин и хинидин),
  - определени лекарства, които се използват за лечение на стомашни проблеми (напр. циметидин),
  - други антиму斯卡ринови лекарства (напр. толтеродин, оксипутинин и флавоксат).
- Моля информирайте също така Вашия лекар, ако приемате лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион.

### **Emsalex с храна и напитки**

Приемът на храна не оказва влияние върху Emsalex. Сокът от грейпфрут може да взаимодейства с Emsalex. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако редовно приемате сок от грейпфрут.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Emsalex не се препоръчва по време на бременност.

Emsalex трябва да се приема предпазливо по време на кърмене.

### **Шофиране и работа с машини**

Emsalex може да причини ефекти като замаяност, замъглено виждане, нарушения на съня или сънливост. Ако, докато приемате Emsalex почувствате някой от тези симптоми, се консултирайте с Вашия лекар за съвет за промяна на дозата или за обсъждане на алтернативно лечение. Ако имате такива симптоми, не трябва да шофирате или да работите с машини. За Emsalex се съобщава, че тези реакции не са чести (вж. точка 4).

## **3. Как да приемате Emsalex**

Винаги приемайте Emsalex точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Ако имате впечатлението, че действието на Emsalex е прекалено силно или слабо, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко Emsalex да се приема**

Препоръчаната начална доза, включително при пациенти на възраст над 65 години, е 7,5 mg дневно. В зависимост от Вашия отговор към Emsalex, Вашият лекар може да увеличи дозата Ви до 15 mg дневно две седмици след започване на лечението.

Тези дози са подходящи за хора с леки чернодробни проблеми и хора с бъбречни проблеми.

Приемайте таблетките Emsalex веднъж дневно с течност приблизително по едно и също време всеки ден.

Таблетката може да се приеме с или без храна. Глътнете таблетката цяла. Не я дъвчете, разделяйте или разтрошавайте.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Emsalex**

Ако сте приели повече таблетки отколкото Ви е било казано или ако някой друг случайно приеме Вашите таблетки, незабавно посетете за съвет Вашия лекар или болнично заведение. Когато потърсите лекарски съвет, се уверете, че сте взели тази листовка и останалите таблетки със себе си, за да ги покажете на лекаря. Приелите свръхдоза могат да имат симптоми на сухота в устата, запек, главоболие, храносмилателни нарушения и сухота на носната лигавица. Предозирането с Emsalex може да доведе до сериозни нарушения, изискващи спешно лечение в болница.

### **Ако сте пропуснали да приемете Emsalex**

Ако пропуснете да приемете Emsalex по обичайното време, вземете го веднага щом се сетите, освен ако не е време за следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Emsalex**

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще продължи лечението Ви с Emsalex. Не прекъсвайте лечението рано, защото не откривате незабавен ефект. Пикочният Ви мехур се нуждае от известно време, за да се адаптира. Завършете курса на лечение, който е предписан от Вашия лекар. Ако до тогава не сте забелязали никакъв ефект, обсъдете това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Emsalex, обикновено са леки и временни.

### **Някои нежелани реакции може да са сериозни**

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Сериозни алергични реакции, включващи и отоци главно на лицето и врата (ангиоедем).

### **Други нежелани реакции**

**Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)**

Сухота в устата, запек.

**Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

Главоболие, коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, сухота на очите, сухота в носа.

**Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)**

Умора, случайно нараняване, оток на лицето, повишено кръвно налягане, диария, подуване на корема, разязвяване на устната лигавица, повишени чернодробни ензими (това показва нарушено функциониране на черния дроб), подуване, включително подуване на дланите, глезените и стъпалата, замаяност, безсъние, сънливост, нарушения на мисленето, хрема (ринит), кашлица, задух, сухота на кожата, сърбеж, обрив, потене, зрителни нарушения, включително замъглено виждане, вкусови нарушения, нарушение на пикочните пътища или инфекция, импотентност, вагинално течение и сърбеж, болка в пикочния мехур, невъзможност за изпразване на пикочния мехур.

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

Обърканост, депресивно настроение/промяна в настроението, халюцинации, мускулни спазми.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Emselex

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.
- Не използвайте, ако опаковката е нарушена или има белези на отваряне.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Emselex

- Активно вещество: дарифенацин. Всяка таблетка съдържа 15 mg дарифенацин (като хидробромид).
- Други съставки: калциев хидрогенфосфат (безводен), хипромелоза, магнезиев стеарат, полиетиленгликол, талк, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).

### Как изглежда Emselex и какво съдържа опаковката

Emselex 15 mg таблетки с удължено освобождаване са кръгли, изпъкнали светло прасковени таблетки, с вдлъбнато релефно означение от едната страна “DF”, а от другата “15”.

Таблетките се предлагат в блистери, съдържащи 7, 14, 28, 49, 56 или 98 таблетки или в съставни опаковки, съдържащи 140 (10x14) таблетки. Не всички видове опаковки могат да се предлагат във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Австрия

### Производител

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

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

### Дата на последно преразглеждане на листовката

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА  
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за дарифенацин, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за риск(ове) от литературата, спонтанни съобщения, които в 8 случая включват тясна времева връзка, отшумяване при спиране на лекарството и/или повторна поява при възобновяването му, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между дарифенацин и състояние на обърканост най-малкото е възможно да съществува.

С оглед на наличните данни за риск(ове) от литературата, спонтанни съобщения, които в 2 случая включват отшумяване при спиране на лекарството, повторна поява при възобновяването му и съответстващо време до появата, в 5 случая - съответстващо време до появата и отшумяване при спиране на лекарството, а в други 13 случая - тясна времева връзка, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между дарифенацин и мускулен спазъм най-малкото е възможно да съществува.

PRAC заключи, че продуктовата информация на продукти, съдържащи дарифенацин, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за дарифенацин СМНР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) дарифенацин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМНР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.