

Emselex®

R_x (F)

GHN Pharma Nordic

Depottablett 7,5 mg

(vita, runda, konvexa, märkt med "DF" på ena sidan och "7.5" på den andra)

Medel för urinfrekvens och inkontinens

Aktiv substans:

Darifenacin

ATC-kod:

G04BD10

Läkemedel från GHN Pharma Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Emselex® depottablett 7,5 mg och 15 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Villkor för begränsad subvention finns, välj fliken "Förpackningar" för att se villkor per förpackning

Texten är baserad på produktresumé: Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

Indikationer

Symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad frekvens miktationer och trängningar som kan uppkomma hos vuxna patienter med överaktiv blåsa.

Kontraindikationer

Emselex är kontraindicerat för patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Urinretention.
- Ventrikelretention.
- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel.
- Myasthenia gravis.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C).
- Allvarlig ulcerös kolit.
- Toxisk megakolon.
- Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade startdosen är 7,5 mg dagligen. Patienterna skall följas upp 2 veckor efter behandlingsstart. För de patienter som fordrar större symtomlindring kan dosen ökas till 15 mg dagligen, baserat på det individuella svaret.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Den rekommenderade initialdosen för äldre är 7,5 mg dagligen. Patienterna skall följas upp vad beträffar effekt och säkerhet 2 veckor efter behandlingsstart. För de patienter som tolererar behandlingen väl men som fordrar större symtomlindring kan dosen ökas till 15 mg dagligen, baserat på det individuella svaret (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Emselex rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Försämrad njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med försämrad njurfunktion. Försiktighet skall dock iakttas vid behandling av denna patientgrupp (se avsnitt Farmakokinetik).

Försämrad leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.(Child Pugh A). Dock föreligger risk för ökad exponering i denna patientgrupp (se avsnitt Farmakokinetik).

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) bör endast behandlas om nyttan överväger risken och dosen bör begränsas till 7,5 mg dagligen (se avsnitt Farmakokinetik). Emselex är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) (se avsnitt Kontraindikationer).

Patienter som får samtidig behandling med substanser som är potenta CYP2D6-hämmare eller måttliga CYP3A4-hämmare

Hos patienter som får substanser som är potenta CYP2D6-hämmare såsom paroxetin, terbinafin, kinidin och cimetidin skall behandlingen startas med 7,5 mg-dosen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Dock skall försiktighet iakttas.

Hos patienter som får substanser som är måttliga CYP3A4-hämmare såsom t ex flukonazol, grapefruktjuice och erytromycin är rekommenderad startdos 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Dock skall försiktighet iakttas.

Administreringssätt

Emselex är avsedd för oral användning. Tabletterna skall intas en gång dagligen med vätska. De kan tas oberoende av måltid och skall sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

Varningar och försiktighet

Emselex skall ges med försiktighet till patienter med autonom neuropati, hiatusbråck, kliniskt betydelsefullt blåstömningshinder, risk för urinretention, svår förstoppning eller gastrointestinalt hinder, som t ex pylorusstenos.

Emselex skall användas med försiktighet till patienter som behandlas för glaukom med trång kammarvinkel (se avsnitt Kontraindikationer).

Andra orsaker till frekvent urinerings (hjärtfel eller njursjukdom) skall utredas innan behandling med Emselex. Om urinvägsinfektion föreligger skall lämplig antibakteriell behandling startas.

Emselex skall användas med försiktighet hos patienter som löper risk att få minskad gastrointestinal motilitet, gastroesofagal reflux och/eller som samtidigt tar läkemedel (t ex orala bisfosfonater) som kan orsaka eller förvärra esofagit.

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos patienter med neurogent orsakad detrusoröveraktivitet.

Försiktighet skall iakttas när antimuskarina läkemedel förskrivs till patienter med tidigare hjärtsjukdom.

Liksom med andra antimuskarina läkemedel ska patienter uppmanas att avbryta behandling med Emselex och omedelbart uppsöka sjukvården om de upplever ödem i tungan eller larofarynx eller får svårt att andas (se avsnitt Biverkningar).

Interaktioner

Effekter av andra läkemedel på darifenacin

Metabolismen av darifenacin medieras huvudsakligen via cytokrom P450 enzymerna CYP2D6 och CYP3A4. Hämmare av dessa enzymer kan därför öka darifenacins exponering.

CYP2D6-hämmare

Hos patienter som får substanser som är potenta CYP2D6-hämmare (såsom paroxetin, terbinafin, cimetidin och kinidin) skall rekommenderad startdos vara 7,5 mg dagligen. Dosen kan titreras till 15 mg dagligen för att uppnå en förbättrad klinisk respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Samtidig behandling med potenta CYP2D6-hämmare resulterar i en ökad exponering (t ex med 33 % med 20 mg paroxetin vid 30 mg dos darifenacin).

CYP3A4-hämmare

Darifenacin skall inte användas tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer) såsom proteashämmare (t.ex. ritonavir), ketokonazol och itraconazol. Potenta P-glykoproteinhämmare såsom ciklosporin och verapamil skall också undvikas. Samtidig administrering med 7,5 mg darifenacin och den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol 400 mg resulterade i en 5-faldig ökning av darifenacins AUC vid steady-state. Hos patienter som är långsamma metaboliserare ökade darifenacinexponeringen ungefär 10-faldigt. På grund av ökat bidragande av CYP3A4 efter högre darifenacindoser, förväntas betydelsen av enzymet vara ännu mer uttalad vid kombinerings av ketokonazol och darifenacin 15 mg.

Vid samtidig administrering med måttliga CYP3A4-hämmare såsom erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol och grapefruktjuice, skall rekommenderad startdos darifenacin vara 7,5 mg dagligen. Dosen kan

titreras till 15 mg dagligen för att uppnå ett förbättrat kliniskt respons under förutsättning att dosen tolereras väl. Darifenacins AUC_{24} och C_{max} vid dosering 30 mg en gång dagligen till patienter som är snabba metaboliserare var 95 % och 128 % högre när erytromycin (måttlig CYP3A4-hämmare) gavs samtidigt med darifenacin än då endast darifenacin gavs.

Enzyminducerare

Substanter som inducerar CYP3A4 såsom rifampicin, karbamazepin, barbiturater och Johannesört (*Hypericum perforatum*) minskar sannolikt darifenacins plasmakoncentrationer.

Effekt av darifenacin på andra läkemedel

CYP2D6-substrat

Darifenacin är en måttlig hämmare av enzymet CYP2D6. Försiktighet skall iakttas då darifenacin används tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 och som har ett snävt terapeutiskt fönster, som t ex flekainid, tioridazin eller tricykliska antidepressiva som imipramin. Darifenacins effekt på metabolismen av CYP2D6-substrat är kliniskt relevant framförallt för CYP2D6-substrat som dositeras individuellt.

CYP3A4-substrat

Darifenacinbehandling resulterade i en måttlig ökning av exponeringen av CYP3A4-substratet midazolam. Tillgängliga data tyder dock inte på att darifenacin skulle förändra vare sig midazolams clearance eller biotillgänglighet. Man kan därför dra slutsatsen att administrering av darifenacin inte förändrar farmakokinetiken av CYP3A4-substrat *in vivo*. Interaktionen med midazolam saknar klinisk relevans och därför behövs ingen dosjustering av CYP3A4-substrat.

Warfarin

Rutinkontroll av protrombintiden vid behandling med warfarin skall fortsätta. Warfarins effekt på protrombintiden ändrades inte vid samtidig administrering av darifenacin.

Digoxin

Terapikontroll av behandlingen med digoxin skall utföras vid insättande och utsättande av darifenacinbehandling såväl som vid ändring av darifenacindosen. Samtidig administrering av darifenacin 30 mg en gång dagligen (dubbelt så mycket som den rekommenderade dagsdosen) och digoxin vid steady state, gav en liten ökning av digoxinexponeringen (AUC : 16 % och C_{max} : 20 %). Ökningen i digoxinexponeringen skulle kunna bero på konkurrensen mellan darifenacin och digoxin om P-glukoprotein. Andra transportproteinrelaterade interaktioner kan inte uteslutas.

Antimuskarina läkemedel

Som för varje annat medel med antimuskarin effekt kan samtidig administrering av läkemedel som har antimuskarina egenskaper, såsom oxybutynin, tolterodin och flavoxat ge mera uttalade terapeutiska effekter och bieffekter. Den antikolinerga effekten av medel vid parkinson och tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärkas, om medel med antimuskarin effekt ges samtidigt med sådana läkemedel. Det har emellertid inte utförts några studier som omfattar interaktion med medel vid parkinson och tricykliska antidepressiva.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av darifenacin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på toxicitet under förlossning, (för detaljer, se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). Emselex rekommenderas inte under graviditet

Amning

Darifenacin utsöndras i råttmjölk. Det är okänt om darifenacin utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut om att undvika amning eller att avstå från behandling med Emselex under amning skall grundas på en jämförelse av fördelar och risker.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata på människa för darifenacin. Darifenacin hade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor eller någon effekt i de reproduktiva organen hos vare sig råttor eller hundar (för detaljer se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). Kvinnor i fertil ålder skall informeras om bristen på fertilitetsdata och Emselex skall endast ges efter att individuella risker och fördelar tagits under övervägande.

Trafik

Som andra läkemedel med antimuskarin effekt kan Emselex ge upphov till effekter som yrsel, dimsyn, sömnlöshet och somnolens. Patienter som erfar sådana biverkningar bör inte framföra fordon eller använda maskiner. Dessa biverkningar har rapporterats som mindre vanliga för Emselex.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I överensstämmelse med den farmakologiska profilen var de mest rapporterade biverkningarna muntorrhet (20,2 % och 35 % för 7,5 mg respektive 15 mg dosen, och 18,7 % efter titrering för flexibel dosering, mot 8 % - 9 % för placebo) samt förstoppning (14,8 % och 21 % för 7,5 mg respektive 15 mg dosen, och 20,9 % efter titrering för flexibel dosering, mot 5,4 % - 7,9 % för placebo). Antikolinerga effekter är i allmänhet dosberoende.

Frekvensen patienter som avbröt behandlingen på grund av dessa biverkningar var dock låg (muntorrhet: 0 % - 0,9 % samt förstoppning: 0,6 % - 2,2 % för darfenacin, beroende av dosen, mot 0 % respektive 0,3 % för placebo för muntorrhet samt förstoppning).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar av Emselex 7,5 mg och 15 mg depottabletter

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Urinvägsinfektion
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Sömnlöshet, onormala tankar
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Yrsel, smakrubbning, dåsighet
Ögon	

Vanliga	Torra ögon
Mindre vanliga	Synrubbningar, inklusive dimsyn
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Torrhet i näsan
Mindre vanliga	Dyspné, hosta, rinit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Förstoppning, muntorrhet
Vanliga	Buksmärta, illamående, dyspepsi
Mindre vanliga	Flatulens, diarré, ulcerös stomatit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Utslag, torr hud, klåda, hyperhidros
Ingen känd frekvens	Angioödem
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urinretention, urinvägssjukdom, smärta i blåsan
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Erektill dysfunktion, vaginit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Perifert ödem, asteni, ansiktsödem, ödem
Undersökningar	
Mindre vanliga	Ökning av aspartataminotransferas, ökning av alaninaminotransferas
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga	Skada

Beskrivning av utvalda biverkningar

I ovanstående tabell presenteras de biverkningar av Emselex i doserna 7,5 mg och 15 mg, som rapporterades i de basala kliniska studierna. De flesta biverkningarna var av svag eller måttlig intensitet och resulterade inte i behandlingsavbrott hos majoriteten av patienterna.

Behandling med Emselex kan möjligen maskera symptom associerade med sjukdomar i gallblåsan. Det fanns dock inget samband mellan förekomsten av gallrelaterade biverkningar hos darifenacinbehandlade patienter och ökande ålder.

Frekvensen biverkningar av Emselex 7,5 mg och 15 mg avtog under behandlingsperioden upp till 6 månader. En liknande trend ses även för frekvensen behandlingsavbrott.

Erfarenheter efter lansering

Följande händelser har rapporterats som erfarenheter efter lansering globalt i samband med användning av darifenacin: generella överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem, sänkt stämningsläge/humörförändringar, hallucinationer. Eftersom dessa spontanrapporterade händelser kommer från erfarenheter efter lansering globalt, kan inte händelsefrekvensen beräknas från tillgängliga data.

Överdoser

Emselex har administrerats i kliniska studier med doser upp till 75 mg (fem gånger maximal terapeutisk dos). De vanligaste biverkningarna som observerades var muntorrhet, förstoppning, huvudvärk, dyspepsi och torrhet i näsan. Överdosing med darifenacin kan emellertid potentiellt leda till allvarliga antikolinerga effekter och skall behandlas i enlighet därmed. Behandlingen skall syfta till att upphäva de antikolinerga symtomen under noggrann medicinsk övervakning. Medel som fysostigmin kan användas för att upphäva symtomen.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Darifenacin är en selektiv muskarin-M3-receptorantagonist (M_3 SRA) *in vitro*. M3-receptorn är den viktigaste subtypen som kontrollerar urinblåsans muskelkontraktion. Det är inte känt om denna selektivitet för M3-receptorn innebär någon klinisk fördel vid behandling av symptom vid överaktiv blåsa.

Klinisk effekt och säkerhet

Cystometriska studier, som genomförts med darifenacin på patienter med ofrivilliga kontraktioner av blåsan, visade på ökad blåskapacitet, ökad tröskelvolym för instabila kontraktioner och minskad frekvens instabila detrusorkontraktioner.

Behandling med Emselex administrerat i doser på 7,5 mg och 15 mg dagligen har studerats i fyra dubbelblindade, fas III-, randomiserade, kontrollerade kliniska studier hos manliga och kvinnliga patienter med symptom vid överaktiv blåsa. Som kan ses i Tabell 2 nedan visade en poolad analys av 3 av studierna av behandling med både Emselex 7,5 mg och 15 mg på en statistiskt signifikant förbättring beträffande den primära endpointen, reduktion av antalet inkontinensepisoder i förhållande till placebo.

Tabell 2: Poolad analys av data från tre kliniska fas III-studier som utvärderade fasta doser på 7,5 mg och 15 mg Emselex

Dos	N	Inkontinensepisoder per vecka				95 % Konfidens- intervall	P värde ²
		Utgångs- värde (median)	Vecka 12 (median)	Ändring från utgångs- värde (median)	Skillnader från placebo ¹ (median)		
Emselex 7,5 mg en gång dagligen	335	16,0	4,9	-8,8 (-68 %)	-2,0	(-3,6 -0,7)	0,004
Placebo	271	16,6	7,9	-7,0 (-54 %)	--	--	--
Emselex 15 mg en gång dagligen	330	16,9	4,1	-10,6 (-77 %)	-3,2	(-4,5 -2,0)	<0,001
Placebo	384	16,6	6,4	-7,5 (-58 %)	--	--	--

¹ Hodges Lehmann estimat: medianskillnader från placebo beträffande ändring från utgångsvärdet

² Stratifierat Wilcoxon test för skillnad från placebo.

Emselex-doserna 7,5 mg och 15 mg minskade signifikant både svårighetsgrad och antal episoder med trängningsinkontinens och antalet miktationer, samtidigt som genomsnittlig miktionsvolym per tömning ökade jämfört med utgångsvärdet.

Statistiskt signifikanta förbättringar gentemot placebo kunde visas för Emselex 7,5 mg och 15 mg beträffande en del livskvalitetsmått utvärderade med Kings Health Questionnaire, som totalinverkan av sjukdomen, inskränkningar i den dagliga verksamheten och de sociala funktionerna samt allvarlighetsgrad för de olika parametrarna.

Den procentuella medianvärdesminskningen av antalet inkontinensepisoder per vecka jämfört med utgångsvärdet var densamma för både män och kvinnor vid båda doserna 7,5 mg och 15 mg. Den observerade skillnaden i procent och i absolut minskning av inkontinensepisoder var mindre för män än för kvinnor jämfört med placebo.

Effekt av behandling med 15 mg och 75 mg darifenacin på QT/QTc-intervall utvärderades i en studie på 179 friska vuxna (44 % män: 56 % kvinnor) i åldrar från 18 till 65 år under 6 dagar (till steady state). Terapeutiska och supratherapeutiska doser av darifenacin gav ingen ökning i QT/QTc-intervallförlängningar från utgångsvärdet jämfört med placebo vid maximal darifenacinexponering.

Farmakokinetik

Darifenacin metaboliseras av CYP3A4 och CYP2D6. På grund av genetiska skillnader saknar cirka 7 % av kaukasierna CYP2D6-enzymet och sägs vara långsamma metaboliserare. Ett fåtal procent av populationen har förhöjda nivåer av CYP2D6-enzym (ultrasnabba metaboliserare). Nedanstående information gäller patienter med normal CYP2D6 (extensiva metaboliserare) om inte annat nämns.

Absorption

På grund av omfattande första-passagemetabolism har darifenacin en biotillgänglighet på ungefär 15 % och 19 % efter dagliga doser 7,5 mg och 15 mg vid steady state. Maximala plasmanivåer nås cirka 7 timmar efter administrering av depottabletten och steady-state uppnås på den sjätte administrationsdagen. Vid steady-state är fluktuationen i högsta och lägsta darifenacinkoncentration liten (PTF: 0,87 för 7,5 mg och 0,76 för 15 mg) och därmed bibehålls den terapeutiska plasmanivån under doseringsintervallet. Föda påverkar ej farmakokinetiken av darifenacin vid flerdos-administrering av depottabletten.

Distribution

Darifenacin är en lipofil bas och binds till 98 % av plasmaproteiner (huvudsakligen surt alfa-1-glykoprotein). Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) beräknades till 163 liter.

Metabolism

Darifenacin metaboliseras i stor utsträckning av levern efter oral administrering.

Darifenacin genomgår betydande metabolism av cytokrom CYP3A4 och CYP2D6 i levern och CYP3A4 i tarmväggen. De tre huvudsakliga metabolismvägarna är: monohydroxylering i dihydrobenzofuranringen; öppning av dihydrobenzofuranringen och N-dealkylering av pyrrolidin-kvävet.

De initiala produkterna som bildas vid hydroxyleringen och N-dealkyleringen förekommer i cirkulationen i stor mängd, men ingen bidrar i någon betydande grad till den totala kliniska effekten av darifenacin.

Darifenacins farmakokinetik vid steady state är dosberoende orsakad av mättnad av CYP2D6-enzymet.

Fördubbling av darifenacindosen från 7,5 mg till 15 mg resulterar i en 150 %-ig ökning av exponeringen vid steady state. Detta dosberoende orsakas troligen av mättnad av CYP2D6-katalyserad metabolism eventuellt tillsammans med viss mättnad av CYP3A4-medierad metabolism i tarmväggen.

Utsöndring

Cirka 60 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 40 % i feces efter administrering av en oral dos av ¹⁴C-darifenacin-lösning till friska frivilliga försökspersoner. Endast en mindre del av den utsöndrade dosen var oförändrat darifenacin (3 %). Beräknad clearance av darifenacin är 40 liter/timme. Halveringstiden för elimination av darifenacin efter kronisk dosering är cirka 13-19 timmar.

Särskild patientpopulation

Genus

En farmakokinetisk analys av data i patientpopulationen visade att darifenacinexponeringen var 23 % lägre hos män än kvinnor (se avsnitt Farmakodynamik).

Äldre

En farmakokinetisk analys av data i patientpopulationen visade en trend till att clearance avtog med åldern (19 % per tiotal år baserat på en fas III- populationsfarmakokinetisk analys på patienter i åldrarna 60–89 år), se avsnitt Dosering.

Barn

Farmakokinetiken av darifenacin har inte fastställts hos barn.

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Darifenacins metabolism hos långsamma CYP2D6-metaboliserare medieras huvudsakligen av CYP3A4. I en farmakokinetikstudie var steady state-exponeringen hos långsamma metaboliserare 164 % och 99 % högre under behandling med 7,5 mg respektive 15 mg en gång dagligen. En populationsfarmakokinetisk analys av fas III-data indikerade emellertid att genomsnittlig exponering vid steady state är 66 % högre hos långsamma metaboliserare än hos extensiva metaboliserare. Det fanns ett avsevärt överlapp mellan exponeringsvärdenas utbredning uppmätta i dessa två populationer.

Njurinsufficiens

En mindre studie på försökspersoner (n=24) med varierande grad av njurinsufficiens (kreatinin-clearance mellan 10 ml/min och 136 ml/min), där 15 mg darifenacin getts en gång dagligen till steady state, visade inget samband mellan njurfunktion och darifenacin-clearance (se avsnitt Dosering).

Leverinsufficiens

Farmakokinetiken av darifenacin undersöktes hos försökspersoner med lindrigt (Child Pugh A) eller måttligt (Child Pugh B) nedsatt leverfunktion. Darifenacin gavs i en dos av 15 mg en gång dagligen till steady-state. En lindrig nedsättning av leverfunktionen hade ingen effekt på darifenacins farmakokinetik. Bindningen av darifenacin till proteiner påverkades dock av måttligt nedsatt leverfunktion. Exponering av obundet darifenacin beräknades vara 4,7 gånger högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med försökspersoner med normal leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Inga effekter observerades avseende fertiliteten hos han- och honråttor som behandlades med orala doser upp till 50 mg/ kg/ dag (78 gånger AUC_{0-24tim} för fri plasmakoncentration vid maximalt rekommenderad dos för människa [MRHD]). Inga effekter observerades

på de reproduktiva organen hos hundar i något av könen, som behandlades under ett år vid en oral dos upp till 6 mg/ kg/ dag (82 gånger $AUC_{0-24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD). Darifenacin var inte teratogent i råttor och kaniner vid doser upp till 50 respektive 30 mg/ kg/ dag. Vid dosen 50 mg/ kg/ dag hos råttor (59 gånger $AUC_{0-24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD) observerades försening av förbeningen av sakralkota och svanskota. Vid dosen 30 mg/ kg/ dag hos kaniner (28 gånger $AUC_{0-24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD) observerades maternell toxicitet och foetotoxicitet (ökad förlust efter implantation och minskat antal livsdugliga foster per kull). I peri- och postnatala studier på råttor observerades dystoki, ökat antal fosterdöd *in utero* och toxicitet under postnatal utveckling (kroppsvikt hos avkomma och kännetecken på grad av utveckling) vid systemiska exponeringsnivåer på upp till 11 gånger $AUC_{0-24tim}$ för fri plasmakoncentration vid MRHD.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 depottablett 7,5 mg innehåller: 7,5 mg darifenacin (som hydrobromid).

1 depottablett 15 mg innehåller: 15 mg darifenacin (som hydrobromid).

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumvätefosfat, vattenfritt, Hypromellos, Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyetylglykol, Hypromellos, Titandioxid (E171), Talk

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Förpackningsinformation

Depottablett 7,5 mg (vita, runda, konvexa, märkt med "DF" på ena sidan och "7.5" på den andra)

28 tablett(er) blister, 199:47, (F)

98 tablett(er) blister, 631:48, (F)

Depottablett 15 mg (ljus gulröda, runda, konvexa, märkt med "DF" på den ena sidan och "15" på den andra)

28 tablett(er) blister, 249:15, (F)

98 tablett(er) blister, 733:98, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Depottablett 7,5 mg

Depottablett 15 mg