

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 7,5 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 7,5 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Comprimé rond, convexe et blanc, avec la mention « DF » gravée sur une face et « 7.5 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire, pouvant s'observer chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg par jour. Deux semaines après le début du traitement, les patients doivent être à nouveau réexaminés. Pour les patients nécessitant un soulagement symptomatique plus grand, la dose peut être augmentée jusqu'à 15 mg/jour, en fonction de la réponse individuelle.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La dose initiale recommandée pour les personnes âgées est de 7,5 mg par jour. Deux semaines après le début du traitement, les patients doivent être à nouveau réévalués pour l'efficacité et la tolérance. Pour les patients présentant un profil de tolérance acceptable mais nécessitant un soulagement symptomatique plus grand, la dose peut être augmentée jusqu'à 15 mg/jour, en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Emselex ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Cependant la prudence sera de mise lors du traitement de cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). Toutefois, il y a un risque d'augmentation de l'exposition dans cette population (voir rubrique 5.2).

En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), les patients ne doivent être traités que si le bénéfice l'emporte sur le risque, et la dose ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Emselex est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 4.3).

Patients recevant un traitement concomitant avec des médicaments qui sont des puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4

Chez les patients déjà traités par des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la paroxétine, la terbinafine, la quinidine et la cimétidine, le traitement devra débuter à la dose de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. Toutefois, cela devra être entrepris avec précaution.

Chez les patients déjà traités par des médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole, le jus de pamplemousse et l'érythromycine, le traitement devra débuter à la dose de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. Toutefois, cela devra être entrepris avec précaution.

Mode d'administration

Emselex est réservé à la voie orale. Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec du liquide. Ils peuvent être pris avec ou sans aliments. Ils doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, divisés ou écrasés.

4.3 Contre-indications

Emselex est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- une rétention urinaire.
- une rétention gastrique.
- un glaucome par fermeture de l'angle, non contrôlé.
- une myasthénie.
- une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).
- une colite ulcéreuse sévère.
- un mégacôlon toxique.
- un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Emselex doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une neuropathie végétative, une hernie hiatale, une obstruction des voies urinaires cliniquement significative, un risque de rétention urinaire, une constipation sévère ou des troubles gastro-intestinaux, obstructifs par exemple une sténose du pylore.

Emselex doit être utilisé avec précaution chez les patients traités pour un glaucome par fermeture de l'angle (voir rubrique 4.3).

Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou pathologie rénale) doivent être évaluées avant l'instauration du traitement par Emselex. Un traitement antibactérien approprié doit être mis en place en cas d'infection des voies urinaires.

Emselex devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque de diminution de la motilité gastro-intestinale, présentant un reflux gastro-oesophagien et/ou qui sont traités avec des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) pouvant causer ou aggraver une oesophagite.

La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients présentant une hyperactivité du detrusor d'origine neurogène.

Des précautions devront être prises lors de la prescription d'anti-muscariniques à des patients ayant des antécédents de troubles cardiaques.

Comme avec d'autres anti-muscariniques, les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter Emselex et de demander l'avis d'un médecin s'ils ressentent un œdème de la langue ou de l'oropharynx ou des difficultés respiratoires (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la darifénacine

Le métabolisme de la darifénacine est principalement médié par les enzymes du cytochrome P450 CYP2D6 et CYP3A4. Dès lors, les inhibiteurs de ces enzymes peuvent augmenter l'exposition à la darifénacine.

Inhibiteurs du CYP2D6

Chez les patients recevant des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple : paroxétine, terbinafine, cimétidine et quinidine) la dose initiale recommandée doit être de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. Un traitement concomitant avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 entraîne une augmentation de l'exposition (par exemple de 33% avec 20 mg de paroxétine à une dose de 30 mg de darifénacine).

Inhibiteurs du CYP3A4

La darifénacine ne doit pas être utilisée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.3) tels que les inhibiteurs de protéases (par ex. ritonavir), le kétoconazole et l'itraconazole. Les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P tels que la ciclosporine et le vérapamil doivent également être évités. La co-administration de 7,5 mg de darifénacine avec 400 mg de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 5 fois l'ASC de la darifénacine à l'état d'équilibre. Chez les sujets métaboliseurs lents, l'exposition à la darifénacine est augmentée approximativement de 10 fois. En raison d'une contribution plus importante du CYP3A4 avec de plus fortes doses de darifénacine, on s'attend à ce que l'amplitude de cet effet soit plus prononcée lorsque le kétoconazole est administré avec la darifénacine à 15 mg.

Au cours de co-administration de darifénacine avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, le fluconazole et le jus de pamplemousse, la dose initiale recommandée de darifénacine doit être de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. L'ASC₂₄ et la C_{max} de 30 mg de darifénacine une fois par jour chez des sujets métaboliseurs rapides étaient de 95% et 128% plus élevées lorsque l'érythromycine (inhibiteurs modérés du CYP3A4) était co-administrée à la darifénacine que lorsque la darifénacine était prise seule.

Inducteurs enzymatiques

Les médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, les barbituriques et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) diminuent vraisemblablement les concentrations plasmatiques de darifénacine.

Effets de la darifénacine sur les autres médicaments

Substrats du CYP2D6

La darifénacine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. La prudence est recommandée lors d'utilisation concomitante de darifénacine avec des médicaments qui sont métabolisés principalement par le CYP2D6 et qui ont une fenêtre thérapeutique étroite, tels la flécaïnide, la thioridazine, ou les antidépresseurs tricycliques tels l'imipramine. Les effets de la darifénacine sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 sont principalement cliniquement significatifs pour les substrats du CYP2D6 qui nécessitent une titration de dose individuelle.

Substrats du CYP3A4

Le traitement par la darifénacine a entraîné une augmentation modeste de l'exposition au midazolam, substrat du CYP3A4. Toutefois les données disponibles n'indiquent pas une modification de la clairance ou de la biodisponibilité du midazolam par la darifénacine. Par conséquent, il est possible de conclure que l'administration de darifénacine ne modifie pas la pharmacocinétique des substrats du

CYP3A4 *in vivo*. L'interaction avec le midazolam manque de pertinence clinique et par conséquent aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les substrats du CYP3A4.

Warfarine

Le contrôle usuel du temps de prothrombine d'un traitement par la warfarine doit être poursuivi. L'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine n'a pas été modifié quand un traitement par la darifénacine a été associé.

Digoxine

Le contrôle thérapeutique pour la digoxine doit être entrepris à l'initiation et la fin du traitement par la darifénacine aussi bien qu'au cours de tout changement de dose de darifénacine. L'administration concomitante de darifénacine 30 mg une fois par jour (ce qui représente deux fois la dose journalière recommandée) et de digoxine a entraîné, à l'état d'équilibre, une légère augmentation de l'exposition à la digoxine (ASC : 16% et C_{max} : 20%). Il est possible que l'augmentation de l'exposition à la digoxine puisse être provoquée par une compétition entre la darifénacine et la digoxine pour la glyco-protéine P. D'autres interactions relatives aux transporteurs ne peuvent pas être exclues.

Antimuscariniques

Comme avec tout autre agent antimuscarinique, l'administration concomitante avec des médicaments possédant des propriétés antimuscariniques tels que l'oxybutynine, la toltérodine et le flavoxate peut entraîner des effets thérapeutiques et indésirables plus prononcés. Une potentialisation des effets anticholinergiques avec des agents antiparkinsoniens et des antidépresseurs tricycliques peut aussi arriver si les agents antimuscariniques sont utilisés de manière concomitante avec de tels médicaments. Cependant, aucune étude d'interaction avec des agents antiparkinsoniens et des antidépresseurs tricycliques n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine avec la darifénacine. La darifénacine n'a pas eu d'effets sur la fertilité des rats mâles ou femelles ni sur les organes de reproduction chez les rats et les chiens et ce, quelque soit le sexe (pour des détails, voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer devront être informées de l'absence de données sur la fertilité, et Emselex ne pourra être donné qu'après une évaluation individuelle des bénéfices et risques.

Grossesse

Il existe très peu de données concernant l'utilisation de la darifénacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la parturition (voir rubrique 5.3). Emselex n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Allaitement

La darifénacine est excrétée dans le lait des rates. On ne sait pas si Emselex est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision d'éviter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par Emselex pendant l'allaitement devra s'appuyer sur une comparaison du bénéfice et du risque.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets d'Emselex sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Comme avec d'autres agents antimuscariniques, Emselex peut provoquer des effets indésirables tels qu'étourdissement, vision trouble, insomnie et somnolence. Les patients ressentant de tels effets indésirables ne devraient pas conduire ou utiliser des machines. Pour Emselex, ces effets indésirables ont été rapportés de manière peu fréquente.

4.8 Effets indésirables

En accord avec le profil pharmacologique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une sécheresse de la bouche (20,2% et 35% pour les doses de 7,5 mg et 15 mg, respectivement, 18,7% après une titration à doses flexibles, et 8% - 9% pour le placebo) et une constipation (14,8% et 21% pour les doses de 7,5 mg et 15 mg, respectivement, 20,9% pour une titration à doses flexibles, et 5,4% - 7,9% pour le placebo). Les effets anti-cholinergiques, en général, sont dose-dépendants.

Cependant, les taux d'arrêts de traitement dus à ces effets indésirables ont été bas (sécheresse de la bouche : 0% - 0,9% et constipation : 0,6% - 2,2% pour la darifénacine, en fonction de la dose ; 0% et 0,3% pour le placebo, pour sécheresse de la bouche et constipation, respectivement).

Tableau 1 : Effets indésirables avec Emselex 7,5 mg et 15 mg, comprimé à libération prolongée

Estimation de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection du tractus urinaire
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, troubles de la pensée
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Étourdissement, dysgueusie, somnolence
Affections oculaires	
Fréquent	Yeux secs
Peu fréquent	Troubles de la vision incluant vision floue
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Sécheresse nasale
Peu fréquent	Dyspnée, toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation, sécheresse de la bouche
Fréquent	Douleur abdominale, nausées, dyspepsie
Peu fréquent	Flatulence, diarrhée, stomatite ulcero-membraneuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, sécheresse de la peau, prurit, transpiration
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire, trouble du tractus urinaire, douleur vésicale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdèmes périphériques, asthénie, œdème facial, œdème
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des ALAT, élévation des ASAT
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure

Dans les études cliniques pivots avec des doses d'Emselex 7,5 mg et 15 mg, les effets indésirables ont été rapportés comme présentés dans le tableau ci-dessus. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt de traitement chez la majorité des patients.

Un traitement par Emselex peut peut-être masquer des symptômes associés à une maladie de la vésicule biliaire. Cependant, il n'a pas été fait de lien entre l'apparition d'effets indésirables liés au système biliaire chez les patients traités par darifénacine et l'augmentation de l'âge.

L'incidence des effets indésirables aux doses de 7,5 mg et 15 mg d'Emselex a diminué au long de la période de traitement allant jusqu'à 6 mois. Une tendance similaire a également été rapportée pour les taux d'arrêt de traitement.

Expérience depuis la commercialisation

Les événements suivants ont été rapportés en association avec la darifénacine depuis sa commercialisation mondiale : réactions d'hypersensibilité généralisées incluant des oedèmes de Quincke, dépression/altération de l'humeur, hallucinations. Du fait que ces événements indésirables ont été rapportés spontanément depuis la commercialisation mondiale, la fréquence de ces événements ne peut être estimée à partir des données disponibles.

4.9 Surdosage

Emselex a été administré dans les études cliniques à des doses allant jusqu'à 75 mg (cinq fois la dose thérapeutique maximale). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été bouche sèche, constipation, maux de tête, dyspepsie et sécheresse nasale. Toutefois des surdosages en darifénacine peuvent potentiellement conduire à des effets anticholinergiques graves et doivent être traités de manière adéquate. Le traitement aura pour but d'inverser les symptômes anticholinergiques sous étroite surveillance médicale. L'administration d'agents tels que la physostigmine peut aider à l'inversion de tels symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antispasmodiques urinaires, code ATC : G04BD10

La darifénacine est un antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques M3 (M₃ SRA) *in vitro*. Le récepteur M3 est le principal sous-type qui contrôle la contraction musculaire de la vessie. On ne sait pas si la sélectivité pour le récepteur M3 est corrélée à des avantages cliniques lors du traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale.

Les études de cystométrie effectuées chez les patients avec des contractions vésicales involontaires ont montré, après traitement avec la darifénacine, une capacité vésicale accrue, un volume seuil accru pour les contractions instables et une fréquence diminuée des contractions du détroisor instable.

Un traitement par Emselex administré à des doses de 7,5 mg et 15 mg par jour a été étudié dans quatre études cliniques de phase III, contrôlées, randomisées, en double aveugle, chez des patients (hommes et femmes) présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale. Dans le tableau 2 ci-dessous, une analyse groupée de trois de ces études impliquant Emselex 7,5 mg et 15 mg montre une amélioration statistiquement significative du critère principal, réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par rapport au placebo.

Tableau 2 : analyse groupée des données de trois études cliniques de phase III évaluant des doses fixes de 7,5 mg et 15 mg d'Emselex

Dose	N	Nombre d'épisodes d'incontinence par semaine	Intervalle de	Valeur
------	---	--	---------------	--------

		Etat initial (médiane)	Semaine 12 (médiane)	Changement par rapport à l'état initial (médiane)	Différences par rapport au placebo ¹ (médiane)	confiance 95%	P ²
Emselex 7,5 mg une fois par jour	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 une fois par jour	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 Estimation de Hodges Lehmann : différence médiane en comparaison au placebo par rapport à l'état initial

² « Stratified Wilcoxon test » testant la différence par comparaison au placebo.

Emselex 7,5 mg et 15 mg a significativement réduit la sévérité et le nombre d'épisodes d'impériosité urinaire ainsi que le nombre de mictions, alors que le volume urinaire moyen par miction a significativement augmenté par rapport à la valeur initiale.

Emselex 7,5 mg et 15 mg ont été associés à des améliorations statistiquement significatives, en comparaison au placebo, de certains paramètres mesurant la qualité de vie évalués par le questionnaire de « Kings Health », comme l'impact de l'incontinence, la limitation dans les activités quotidiennes, la limitation dans les activités sociales et les critères de sévérité.

Aux doses de 7,5 mg et 15 mg, la réduction médiane, exprimée en pourcentage, du nombre d'épisodes d'incontinence par semaine, par rapport à l'état initial, a été équivalente entre les hommes et les femmes. Les différences observées par rapport au placebo, exprimé en pourcentage et en valeur absolue, des réductions des épisodes d'incontinence ont été plus faibles chez l'homme que chez la femme.

L'effet du traitement avec 15 mg et 75 mg de darifénacine sur l'intervalle QT/QTc a été évalué dans une étude chez 179 adultes sains (44% hommes : 56% femmes) âgés entre 18 et 65 ans pendant 6 jours (jusqu'à l'état d'équilibre). Des doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques de darifénacine n'ont pas entraîné de prolongation de l'intervalle QT/QTc par rapport la valeur initiale comparé au placebo lors d'exposition maximale à la darifénacine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La darifénacine est métabolisée par le CYP3A4 et le CYP2D6. Du fait de différences génétiques, environ 7% des Caucasiens manquent d'enzyme CYP2D6 et sont considérés comme des métaboliseurs lents. Un faible pourcentage de la population a des taux d'enzyme CYP2D6 élevés (métaboliseurs ultra-rapides). L'information ci-dessous s'applique à des sujets avec une activité normale en CYP2D6 (métaboliseurs rapides) à moins que cela ne soit spécifié autrement.

Absorption

A l'état d'équilibre en raison d'un effet de premier passage très important, la darifénacine a une biodisponibilité d'environ 15% et 19% avec des doses journalières de 7,5 mg et 15 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes approximativement 7 heures après administration des comprimés à libération prolongée et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout du sixième jour d'administration. A l'état d'équilibre, les fluctuations pic-vallée des concentrations en darifénacine sont faibles (PTF ou fluctuations pic-vallée : 0,87 pour 7,5 mg et 0,76 pour 15 mg), maintenant dès lors les taux plasmatiques dans l'intervalle entre les prises. L'alimentation n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la darifénacine lors d'administrations à doses répétées de comprimés à libération prolongée.

Distribution

La darifénacine est lipophile et est à 98% liée aux protéines plasmatiques (principalement l'alpha-1-acide-glycoprotéine). Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est estimé à 163 litres.

Métabolisme

La darifénacine est largement métabolisée par le foie après administration orale.

La darifénacine est métabolisée principalement par les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 dans le foie et par le CYP3A4 dans la paroi intestinale. Les trois voies métaboliques principales sont les suivantes :
mono hydroxylation dans le noyau dihydrobenzofurane ;
ouverture du noyau dihydrobenzofurane et ;
N-désalkylation de l'azote de la pyrrolidine.

Les produits initiaux qui résultent des mécanismes d'hydroxylation et de N-déalkylation sont les métabolites majeurs circulants mais aucun ne contribue significativement à l'effet clinique global de la darifénacine.

La pharmacocinétique de la darifénacine à l'état d'équilibre est dose dépendante, due à la saturation de l'enzyme CYP2D6.

Doubler la dose de darifénacine de 7,5 mg à 15 mg entraîne une augmentation de 150% de l'exposition à l'état d'équilibre. Cette dose-dépendance est probablement due à la saturation croissante du métabolisme catalysé par le CYP2D6, probablement combinée à une saturation de celui de la paroi intestinale médié par le CYP3A4.

Excrétion

Après administration d'une dose orale d'une solution de ^{14}C -darifénacine à des volontaires sains, approximativement 60% de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 40% dans les selles. Seul un faible pourcentage de la dose excrétée était de la darifénacine inchangée (3%). La clairance estimée de la darifénacine est de 40 litres/heure. La demi-vie d'élimination de la darifénacine après administration de doses répétées est approximativement de 13-19 heures.

Population spéciale de patients

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition à la darifénacine était plus faible de 23% chez l'homme que chez la femme (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées

Une analyse pharmacocinétique de population a montré une tendance de la clairance à diminuer avec l'âge (19% par décade basée sur une analyse pharmacocinétique de population de phase III chez des patients âgés entre 60–89 ans), voir rubrique 4.2.

Enfants

La pharmacocinétique de la darifénacine n'a pas été établie dans la population pédiatrique.

Métaboliseurs lents CYP2D6

Le métabolisme de la darifénacine chez les métaboliseurs lents en CYP2D6 est principalement médiée par le CYP3A4. Dans une étude pharmacocinétique, l'exposition à l'état d'équilibre chez les métaboliseurs lents était respectivement de 164% et 99% plus élevée au cours du traitement avec 7,5 mg et 15 mg une fois par jour. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population de données de phase III a montré que l'exposition moyenne à l'état d'équilibre était de 66% supérieure chez les métaboliseurs lents par rapport aux métaboliseurs rapides. Il y avait un recouvrement important des intervalles d'exposition observés dans ces deux populations (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Une petite étude chez les sujets (n=24) avec des degrés variables d'altération rénale (clairance à la créatinine entre 10 ml/min et 136 ml/min) et ayant reçu de la darifénacine 15 mg une fois par jour

jusqu'à l'état d'équilibre n'a pas montré de relation entre la fonction rénale et la clairance de la darifénacine (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la darifénacine a été étudiée chez des sujets avec une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) ayant reçu 15 mg de darifénacine une fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre. Une insuffisance hépatique légère n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la darifénacine. Cependant, la liaison aux protéines plasmatiques de la darifénacine a été affectée par une insuffisance hépatique modérée. L'exposition à la darifénacine non liée a été estimée être 4,7 fois plus grande chez les sujets avec insuffisance hépatique modérée que chez les sujets avec une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité des rats mâles ou femelles traités à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (78 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH]). Il n'y a pas eu d'effets sur les organes de reproduction quelque soit le sexe chez les chiens traités pendant 1 an à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (82 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La darifénacine n'a pas été tératogène chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 50 et 30 mg/kg/jour, respectivement. A la dose de 50 mg/kg/jour chez les rats (59 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme), un retard dans l'ossification des vertèbres du sacrum et caudales a été observé. A la dose de 30 mg/kg/jour chez les lapins (28 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme), une toxicité maternelle et fœtale (augmentation de la perte de fœtus après nidation et diminution du nombre de fœtus viables par portée) ont été observées. Dans des études peri et post-natales chez les rats, une dystocie, une augmentation de morts fœtales in utero et une toxicité sur le développement post-natal (faible poids corporel et développement retardé) ont été observées à des niveaux d'exposition systémique allant jusqu'à 11 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydrogénophosphate de calcium, anhydre

Hypromellose

Stéarate de magnésium

Pellicule :

Polyéthylène glycol

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium ou en PVC/PVDC/aluminium conditionnées dans des cartons de 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés par boîte ou dans des conditionnements multiples contenant 140 (10x14) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22.10.2004
Date du dernier renouvellement : 22.10.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 15 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 15 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Comprimé rond, convexe et blanc, avec la mention « DF » gravée sur une face et « 15 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire, pouvant s'observer chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg par jour. Deux semaines après le début du traitement, les patients doivent être à nouveau réexaminés. Pour les patients nécessitant un soulagement symptomatique plus grand, la dose peut être augmentée jusqu'à 15 mg/jour, en fonction de la réponse individuelle.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La dose initiale recommandée pour les personnes âgées est de 7,5 mg par jour. Deux semaines après le début du traitement, les patients doivent être à nouveau réévalués pour l'efficacité et la tolérance. Pour les patients présentant un profil de tolérance acceptable mais nécessitant un soulagement symptomatique plus grand, la dose peut être augmentée jusqu'à 15 mg/jour, en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Emselex ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Cependant la prudence sera de mise lors du traitement de cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). Toutefois, il y a un risque d'augmentation de l'exposition dans cette population (voir rubrique 5.2).

En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), les patients ne doivent être traités que si le bénéfice l'emporte sur le risque, et la dose ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Emselex est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 4.3).

Patients recevant un traitement concomitant avec des médicaments qui sont des puissants inhibiteurs du CYP2D6 ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4

Chez les patients déjà traités par des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la paroxétine, la terbinafine, la quinidine et la cimétidine, le traitement devra débuter à la dose de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. Toutefois, cela devra être entrepris avec précaution.

Chez les patients déjà traités par des médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole, le jus de pamplemousse et l'érythromycine, le traitement devra débuter à la dose de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. Toutefois, cela devra être entrepris avec précaution.

Mode d'administration

Emselex est réservé à la voie orale. Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec du liquide. Ils peuvent être pris avec ou sans aliments. Ils doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, divisés ou écrasés.

4.3 Contre-indications

Emselex est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- une rétention urinaire.
- une rétention gastrique.
- un glaucome par fermeture de l'angle, non contrôlé.
- une myasthénie.
- une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).
- une colite ulcéreuse sévère.
- un mégacôlon toxique.
- un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Emselex doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une neuropathie végétative, une hernie hiatale, une obstruction des voies urinaires cliniquement significative, un risque de rétention urinaire, une constipation sévère ou des troubles gastro-intestinaux, obstructifs par exemple une sténose du pylore.

Emselex doit être utilisé avec précaution chez les patients traités pour un glaucome par fermeture de l'angle (voir rubrique 4.3).

Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou pathologie rénale) doivent être évaluées avant l'instauration du traitement par Emselex. Un traitement antibactérien approprié doit être mis en place en cas d'infection des voies urinaires.

Emselex devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque de diminution de la motilité gastro-intestinale, présentant un reflux gastro-oesophagien et/ou qui sont traités avec des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) pouvant causer ou aggraver une oesophagite.

La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients présentant une hyperactivité du detrusor d'origine neurogène.

Des précautions devront être prises lors de la prescription d'anti-muscariniques à des patients ayant des antécédents de troubles cardiaques.

Comme avec d'autres anti-muscariniques, les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter Emsalex et de demander l'avis d'un médecin s'ils ressentent un œdème de la langue ou de l'oropharynx ou des difficultés respiratoires (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la darifénacine

Le métabolisme de la darifénacine est principalement médié par les enzymes du cytochrome P450 CYP2D6 et CYP3A4. Dès lors, les inhibiteurs de ces enzymes peuvent augmenter l'exposition à la darifénacine.

Inhibiteurs du CYP2D6

Chez les patients recevant des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple : paroxétine, terbinafine, cimétidine et quinidine) la dose initiale recommandée doit être de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. Un traitement concomitant avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 entraîne une augmentation de l'exposition (par exemple de 33% avec 20 mg de paroxétine à une dose de 30 mg de darifénacine).

Inhibiteurs du CYP3A4

La darifénacine ne doit pas être utilisée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.3) tels que les inhibiteurs de protéases (par ex. ritonavir), le kétoconazole et l'itraconazole. Les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P tels que la ciclosporine et le vérapamil doivent également être évités. La co-administration de 7,5 mg de darifénacine avec 400 mg de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 5 fois l'ASC de la darifénacine à l'état d'équilibre. Chez les sujets métaboliseurs lents, l'exposition à la darifénacine est augmentée approximativement de 10 fois. En raison d'une contribution plus importante du CYP3A4 avec de plus fortes doses de darifénacine, on s'attend à ce que l'amplitude de cet effet soit plus prononcée lorsque le kétoconazole est administré avec la darifénacine à 15 mg.

Au cours de co-administration de darifénacine avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, le fluconazole et le jus de pamplemousse, la dose initiale recommandée de darifénacine doit être de 7,5 mg par jour. La dose pourra être augmentée à 15 mg par jour pour améliorer la réponse clinique si la dose est bien tolérée. L'ASC₂₄ et la C_{max} de 30 mg de darifénacine une fois par jour chez des sujets métaboliseurs rapides étaient de 95% et 128% plus élevées lorsque l'érythromycine (inhibiteurs modérés du CYP3A4) était co-administrée à la darifénacine que lorsque la darifénacine était prise seule.

Inducteurs enzymatiques

Les médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, les barbituriques et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) diminuent vraisemblablement les concentrations plasmatiques de darifénacine.

Effets de la darifénacine sur les autres médicaments

Substrats du CYP2D6

La darifénacine est un inhibiteur modéré du CYP2D6. La prudence est recommandée lors d'utilisation concomitante de darifénacine avec des médicaments qui sont métabolisés principalement par le CYP2D6 et qui ont une fenêtre thérapeutique étroite, tels la flécaïnide, la thioridazine, ou les antidépresseurs tricycliques tels l'imipramine. Les effets de la darifénacine sur le métabolisme des substrats du CYP2D6 sont principalement cliniquement significatifs pour les substrats du CYP2D6 qui nécessitent une titration de dose individuelle.

Substrats du CYP3A4

Le traitement par la darifénacine a entraîné une augmentation modeste de l'exposition au midazolam, substrat du CYP3A4. Toutefois les données disponibles n'indiquent pas une modification de la clairance ou de la biodisponibilité du midazolam par la darifénacine. Par conséquent, il est possible de conclure que l'administration de darifénacine ne modifie pas la pharmacocinétique des substrats du

CYP3A4 *in vivo*. L'interaction avec le midazolam manque de pertinence clinique et par conséquent aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les substrats du CYP3A4.

Warfarine

Le contrôle usuel du temps de prothrombine d'un traitement par la warfarine doit être poursuivi. L'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine n'a pas été modifié quand un traitement par la darifénacine a été associé.

Digoxine

Le contrôle thérapeutique pour la digoxine doit être entrepris à l'initiation et la fin du traitement par la darifénacine aussi bien qu'au cours de tout changement de dose de darifénacine. L'administration concomitante de darifénacine 30 mg une fois par jour (ce qui représente deux fois la dose journalière recommandée) et de digoxine a entraîné, à l'état d'équilibre, une légère augmentation de l'exposition à la digoxine (ASC : 16% et C_{max} : 20%). Il est possible que l'augmentation de l'exposition à la digoxine puisse être provoquée par une compétition entre la darifénacine et la digoxine pour la glyco-protéine P. D'autres interactions relatives aux transporteurs ne peuvent pas être exclues.

Antimuscariniques

Comme avec tout autre agent antimuscarinique, l'administration concomitante avec des médicaments possédant des propriétés antimuscariniques tels que l'oxybutynine, la toltérodine et le flavoxate peut entraîner des effets thérapeutiques et indésirables plus prononcés. Une potentialisation des effets anticholinergiques avec des agents antiparkinsoniens et des antidépresseurs tricycliques peut aussi arriver si les agents antimuscariniques sont utilisés de manière concomitante avec de tels médicaments. Cependant, aucune étude d'interaction avec des agents antiparkinsoniens et des antidépresseurs tricycliques n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine avec la darifénacine. La darifénacine n'a pas eu d'effets sur la fertilité des rats mâles ou femelles ni sur les organes de reproduction chez les rats et les chiens et ce, quelque soit le sexe (pour des détails, voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer devront être informées de l'absence de données sur la fertilité, et Emselex ne pourra être donné qu'après une évaluation individuelle des bénéfices et risques.

Grossesse

Il existe très peu de données concernant l'utilisation de la darifénacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la parturition (voir rubrique 5.3). Emselex n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Allaitement

La darifénacine est excrétée dans le lait des rates. On ne sait pas si Emselex est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision d'éviter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par Emselex pendant l'allaitement devra s'appuyer sur une comparaison du bénéfice et du risque.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets d'Emselex sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Comme avec d'autres agents antimuscariniques, Emselex peut provoquer des effets indésirables tels qu'étourdissement, vision trouble, insomnie et somnolence. Les patients ressentant de tels effets indésirables ne devraient pas conduire ou utiliser des machines. Pour Emselex, ces effets indésirables ont été rapportés de manière peu fréquente.

4.8 Effets indésirables

En accord avec le profil pharmacologique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une sécheresse de la bouche (20,2% et 35% pour les doses de 7,5 mg et 15 mg, respectivement, 18,7% après une titration à doses flexibles, et 8% - 9% pour le placebo) et une constipation (14,8% et 21% pour les doses de 7,5 mg et 15 mg, respectivement, 20,9% pour une titration à doses flexibles, et 5,4% - 7,9% pour le placebo). Les effets anti-cholinergiques, en général, sont dose-dépendants.

Cependant, les taux d'arrêts de traitement dus à ces effets indésirables ont été bas (sécheresse de la bouche : 0% - 0,9% et constipation : 0,6% - 2,2% pour la darifénacine, en fonction de la dose ; 0% et 0,3% pour le placebo, pour sécheresse de la bouche et constipation, respectivement).

Tableau 1 : Effets indésirables avec Emselex 7,5 mg et 15 mg, comprimé à libération prolongée

Estimation de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Peu fréquent	Infection du tractus urinaire
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, troubles de la pensée
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Étourdissement, dysgueusie, somnolence
Affections oculaires	
Fréquent	Yeux secs
Peu fréquent	Troubles de la vision incluant vision floue
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Sécheresse nasale
Peu fréquent	Dyspnée, toux, rhinite
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Constipation, sécheresse de la bouche
Fréquent	Douleur abdominale, nausées, dyspepsie
Peu fréquent	Flatulence, diarrhée, stomatite ulcero-membraneuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, sécheresse de la peau, prurit, transpiration
Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Rétention urinaire, trouble du tractus urinaire, douleur vésicale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, vaginite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Œdèmes périphériques, asthénie, œdème facial, œdème
Investigations	
Peu fréquent	Élévation des ALAT, élévation des ASAT
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure

Dans les études cliniques pivots avec des doses d'Emselex 7,5 mg et 15 mg, les effets indésirables ont été rapportés comme présentés dans le tableau ci-dessus. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt de traitement chez la majorité des patients.

Un traitement par Emselex peut peut-être masquer des symptômes associés à une maladie de la vésicule biliaire. Cependant, il n'a pas été fait de lien entre l'apparition d'effets indésirables liés au système biliaire chez les patients traités par darifénacine et l'augmentation de l'âge.

L'incidence des effets indésirables aux doses de 7,5 mg et 15 mg d'Emselex a diminué au long de la période de traitement allant jusqu'à 6 mois. Une tendance similaire a également été rapportée pour les taux d'arrêt de traitement.

Expérience depuis la commercialisation

Les événements suivants ont été rapportés en association avec la darifénacine depuis sa commercialisation mondiale : réactions d'hypersensibilité généralisées incluant des oedèmes de Quincke, dépression/altération de l'humeur, hallucinations. Du fait que ces événements indésirables ont été rapportés spontanément depuis la commercialisation mondiale, la fréquence de ces événements ne peut être estimée à partir des données disponibles.

4.9 Surdosage

Emselex a été administré dans les études cliniques à des doses allant jusqu'à 75 mg (cinq fois la dose thérapeutique maximale). Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été bouche sèche, constipation, maux de tête, dyspepsie et sécheresse nasale. Toutefois des surdosages en darifénacine peuvent potentiellement conduire à des effets anticholinergiques graves et doivent être traités de manière adéquate. Le traitement aura pour but d'inverser les symptômes anticholinergiques sous étroite surveillance médicale. L'administration d'agents tels que la physostigmine peut aider à l'inversion de tels symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antispasmodiques urinaires, code ATC : G04BD10

La darifénacine est un antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques M3 (M₃ SRA) *in vitro*. Le récepteur M3 est le principal sous-type qui contrôle la contraction musculaire de la vessie. On ne sait pas si la sélectivité pour le récepteur M3 est corrélée à des avantages cliniques lors du traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale.

Les études de cystométrie effectuées chez les patients avec des contractions vésicales involontaires ont montré, après traitement avec la darifénacine, une capacité vésicale accrue, un volume seuil accru pour les contractions instables et une fréquence diminuée des contractions du détroisor instable.

Un traitement par Emselex administré à des doses de 7,5 mg et 15 mg par jour a été étudié dans quatre études cliniques de phase III, contrôlées, randomisées, en double aveugle, chez des patients (hommes et femmes) présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale. Dans le tableau 2 ci-dessous, une analyse groupée de trois de ces études impliquant Emselex 7,5 mg et 15 mg montre une amélioration statistiquement significative du critère principal, réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par rapport au placebo.

Tableau 2 : analyse groupée des données de trois études cliniques de phase III évaluant des doses fixes de 7,5 mg et 15 mg d'Emselex

Dose	N	Nombre d'épisodes d'incontinence par semaine	Intervalle de	Valeur
------	---	--	---------------	--------

		Etat initial (médiane)	Semaine 12 (médiane)	Changement par rapport à l'état initial (médiane)	Différences par rapport au placebo ¹ (médiane)	confiance 95%	P ²
Emselex 7,5 mg une fois par jour	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 une fois par jour	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 Estimation de Hodges Lehmann : différence médiane en comparaison au placebo par rapport à l'état initial

² « Stratified Wilcoxon test » testant la différence par comparaison au placebo.

Emselex 7,5 mg et 15 mg a significativement réduit la sévérité et le nombre d'épisodes d'impériosité urinaire ainsi que le nombre de mictions, alors que le volume urinaire moyen par miction a significativement augmenté par rapport à la valeur initiale.

Emselex 7,5 mg et 15 mg ont été associés à des améliorations statistiquement significatives, en comparaison au placebo, de certains paramètres mesurant la qualité de vie évalués par le questionnaire de « Kings Health », comme l'impact de l'incontinence, la limitation dans les activités quotidiennes, la limitation dans les activités sociales et les critères de sévérité.

Aux doses de 7,5 mg et 15 mg, la réduction médiane, exprimée en pourcentage, du nombre d'épisodes d'incontinence par semaine, par rapport à l'état initial, a été équivalente entre les hommes et les femmes. Les différences observées par rapport au placebo, exprimé en pourcentage et en valeur absolue, des réductions des épisodes d'incontinence ont été plus faibles chez l'homme que chez la femme.

L'effet du traitement avec 15 mg et 75 mg de darifénacine sur l'intervalle QT/QTc a été évalué dans une étude chez 179 adultes sains (44% hommes : 56% femmes) âgés entre 18 et 65 ans pendant 6 jours (jusqu'à l'état d'équilibre). Des doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques de darifénacine n'ont pas entraîné de prolongation de l'intervalle QT/QTc par rapport la valeur initiale comparé au placebo lors d'exposition maximale à la darifénacine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La darifénacine est métabolisée par le CYP3A4 et le CYP2D6. Du fait de différences génétiques, environ 7% des Caucasiens manquent d'enzyme CYP2D6 et sont considérés comme des métaboliseurs lents. Un faible pourcentage de la population a des taux d'enzyme CYP2D6 élevés (métaboliseurs ultra-rapides). L'information ci-dessous s'applique à des sujets avec une activité normale en CYP2D6 (métaboliseurs rapides) à moins que cela ne soit spécifié autrement.

Absorption

A l'état d'équilibre en raison d'un effet de premier passage très important, la darifénacine a une biodisponibilité d'environ 15% et 19% avec des doses journalières de 7,5 mg et 15 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes approximativement 7 heures après administration des comprimés à libération prolongée et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout du sixième jour d'administration. A l'état d'équilibre, les fluctuations pic-vallée des concentrations en darifénacine sont faibles (PTF ou fluctuations pic-vallée : 0,87 pour 7,5 mg et 0,76 pour 15 mg), maintenant dès lors les taux plasmatiques dans l'intervalle entre les prises. L'alimentation n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la darifénacine lors d'administrations à doses répétées de comprimés à libération prolongée.

Distribution

La darifénacine est lipophile et est à 98% liée aux protéines plasmatiques (principalement l'alpha-1-acide-glycoprotéine). Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est estimé à 163 litres.

Métabolisme

La darifénacine est largement métabolisée par le foie après administration orale.

La darifénacine est métabolisée principalement par les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 dans le foie et par le CYP3A4 dans la paroi intestinale. Les trois voies métaboliques principales sont les suivantes :
mono hydroxylation dans le noyau dihydrobenzofurane ;
ouverture du noyau dihydrobenzofurane et ;
N-désalkylation de l'azote de la pyrrolidine.

Les produits initiaux qui résultent des mécanismes d'hydroxylation et de N-déalkylation sont les métabolites majeurs circulants mais aucun ne contribue significativement à l'effet clinique global de la darifénacine.

La pharmacocinétique de la darifénacine à l'état d'équilibre est dose dépendante, due à la saturation de l'enzyme CYP2D6.

Doubler la dose de darifénacine de 7,5 mg à 15 mg entraîne une augmentation de 150% de l'exposition à l'état d'équilibre. Cette dose-dépendance est probablement due à la saturation croissante du métabolisme catalysé par le CYP2D6, probablement combinée à une saturation de celui de la paroi intestinale médié par le CYP3A4.

Excrétion

Après administration d'une dose orale d'une solution de ^{14}C -darifénacine à des volontaires sains, approximativement 60% de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 40% dans les selles. Seul un faible pourcentage de la dose excrétée était de la darifénacine inchangée (3%). La clairance estimée de la darifénacine est de 40 litres/heure. La demi-vie d'élimination de la darifénacine après administration de doses répétées est approximativement de 13-19 heures.

Population spéciale de patients

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition à la darifénacine était plus faible de 23% chez l'homme que chez la femme (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées

Une analyse pharmacocinétique de population a montré une tendance de la clairance à diminuer avec l'âge (19% par décade basée sur une analyse pharmacocinétique de population de phase III chez des patients âgés entre 60–89 ans), voir rubrique 4.2.

Enfants

La pharmacocinétique de la darifénacine n'a pas été établie dans la population pédiatrique.

Métaboliseurs lents CYP2D6

Le métabolisme de la darifénacine chez les métaboliseurs lents en CYP2D6 est principalement médiée par le CYP3A4. Dans une étude pharmacocinétique, l'exposition à l'état d'équilibre chez les métaboliseurs lents était respectivement de 164% et 99% plus élevée au cours du traitement avec 7,5 mg et 15 mg une fois par jour. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population de données de phase III a montré que l'exposition moyenne à l'état d'équilibre était de 66% supérieure chez les métaboliseurs lents par rapport aux métaboliseurs rapides. Il y avait un recouvrement important des intervalles d'exposition observés dans ces deux populations (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Une petite étude chez les sujets (n=24) avec des degrés variables d'altération rénale (clairance à la créatinine entre 10 ml/min et 136 ml/min) et ayant reçu de la darifénacine 15 mg une fois par jour

jusqu'à l'état d'équilibre n'a pas montré de relation entre la fonction rénale et la clairance de la darifénacine (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la darifénacine a été étudiée chez des sujets avec une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B) ayant reçu 15 mg de darifénacine une fois par jour jusqu'à l'état d'équilibre. Une insuffisance hépatique légère n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la darifénacine. Cependant, la liaison aux protéines plasmatiques de la darifénacine a été affectée par une insuffisance hépatique modérée. L'exposition à la darifénacine non liée a été estimée être 4,7 fois plus grande chez les sujets avec insuffisance hépatique modérée que chez les sujets avec une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité des rats mâles ou femelles traités à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (78 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH]). Il n'y a pas eu d'effets sur les organes de reproduction quelque soit le sexe chez les chiens traités pendant 1 an à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (82 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme). La darifénacine n'a pas été tératogène chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 50 et 30 mg/kg/jour, respectivement. A la dose de 50 mg/kg/jour chez les rats (59 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme), un retard dans l'ossification des vertèbres du sacrum et caudales a été observé. A la dose de 30 mg/kg/jour chez les lapins (28 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme), une toxicité maternelle et fœtale (augmentation de la perte de fœtus après nidation et diminution du nombre de fœtus viables par portée) ont été observées. Dans des études peri et post-natales chez les rats, une dystocie, une augmentation de morts fœtales in utero et une toxicité sur le développement post-natal (faible poids corporel et développement retardé) ont été observées à des niveaux d'exposition systémique allant jusqu'à 11 fois l' AUC_{0-24h} de la concentration plasmatique libre à la dose maximale recommandée chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydrogénophosphate de calcium, anhydre

Hypromellose

Stéarate de magnésium

Pellicule :

Polyéthylène glycol

Hypromellose

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium ou en PVC/PVDC/aluminium conditionnées dans des cartons de 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés par boîte ou dans des conditionnements multiples composés de 140 (10x14) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22.10.2004
Date du dernier renouvellement : 22.10.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merus Labs Netherlands B.V.
Herengracht 483
1017BT Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

PSURs

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continuera à soumettre les PSURs annuellement sauf avis contraire du CHMP.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 7,5 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 7,5 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés
14 comprimés
28 comprimés
49 comprimés
56 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/294/001	7 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/002	14 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/003	28 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/004	49 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/005	56 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/006	98 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/015	7 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/016	14 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/017	28 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/018	49 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/019	56 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/020	98 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emselex 7,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 7,5 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 7,5 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

140 comprimés
Le conditionnement multiple comprend 10 boîtes, chacune contenant 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/294/013 (Plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/027 (Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emselex 7,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 7,5 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 7,5 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes, contenant chacun 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/294/013 (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/027 (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emselex 7,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 7,5 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merus Labs Luxco S.à R.L.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 15 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés
14 comprimés
28 comprimés
49 comprimés
56 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/294/007	7 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/008	14 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/009	28 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/010	49 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/011	56 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/012	98 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/021	7 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/022	14 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/023	28 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/024	49 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/025	56 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)
EU/1/04/294/026	98 comprimés (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emselex 15 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 15 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

140 comprimés
Le conditionnement multiple comprend 10 boîtes, chacune contenant 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/294/014 (Plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/028 (Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emselex 15 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON INTERMEDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 15 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 10 boîtes, contenant chacun 14 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/294/014 (plaquettes thermoformées en PVC/CTFE/aluminium)
EU/1/04/294/028 (plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emselex 15 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emselex 15 mg comprimés à libération prolongée
Darifénacine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merus Labs Luxco S.à R.L.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Emselex 7,5 mg comprimés à libération prolongée Darifénacine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Emselex et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emselex
3. Comment prendre Emselex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Emselex
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'EMSELEX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Comment Emselex agit-il

Emselex réduit l'activité de la vessie instable. Cela vous permet d'attendre plus longtemps avant d'aller aux toilettes et augmente la quantité d'urine que votre vessie peut contenir.

Dans quels cas peut-on utiliser Emselex

Emselex appartient à une classe de médicaments permettant de relâcher les muscles de la vessie. Ce médicament est utilisé chez les adultes pour le traitement des symptômes de l'hyperactivité de la vessie – comme le besoin soudain et immédiat d'aller aux toilettes, le besoin d'aller souvent aux toilettes et/ou le fait de ne pas arriver à temps aux toilettes et de vous mouiller (incontinence par impériosité).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EMSELEX

Ne prenez jamais Emselex :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la darifénacine ou à l'un des autres composants contenus dans Emselex
- si vous souffrez de rétention urinaire (incapacité de vider votre vessie)
- si vous souffrez de rétention gastrique (problèmes pour évacuer le contenu de votre estomac)
- si vous souffrez d'un glaucome par fermeture de l'angle non contrôlé (pression élevée dans les yeux avec une perte de la vision qui n'est pas correctement traitée)
- si vous souffrez de myasthénie (une maladie caractérisée par une fatigue anormale et une faiblesse de certains muscles)
- si vous souffrez de colite ulcéreuse sévère ou d'un mégacôlon toxique (dilatation aiguë du côlon due à des complications infectieuses ou inflammatoires)
- si vous souffrez de problèmes hépatiques graves
- il y a certains médicaments, tels que la ciclosporine (médicament utilisé en transplantation pour prévenir le rejet d'organe ou dans d'autres conditions, comme par exemple l'arthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique), le vérapamil (médicament utilisé pour faire baisser la pression sanguine, corriger la rythme cardiaque ou traiter l'angine de poitrine), les médicaments

antifongiques (par exemple le kétoconazole et l'itraconazole) et certains médicaments antiviraux (par ex. ritonavir) qui ne peuvent pas être pris avec Emselex.

Faites attention avec Emselex :

- si vous avez une neuropathie végétative (atteinte des nerfs qui relient le cerveau aux organes internes, aux muscles, à la peau, et aux vaisseaux sanguins pour réguler les fonctions vitales, comme le rythme cardiaque, la pression sanguine et les fonctions intestinales) – si cela est le cas, vous en auriez été informé par votre médecin
- si vous avez des brûlures d'estomac et des éructations (rots)
- si vous avez des difficultés à uriner et un faible jet d'urine
- si vous avez une constipation sévère (2 selles au maximum par semaine)
- si vous avez des problèmes de motilité digestive
- si vous avez des troubles obstructifs gastro-intestinaux (obstruction au passage du contenu intestinal ou gastrique, comme un rétrécissement du pylore, la partie la plus basse de l'estomac) – si cela est le cas, vous en auriez été informé par votre médecin
- si vous prenez des médicaments qui peuvent entraîner ou aggraver une inflammation de l'oesophage comme les biphosphonates par voie orale (classe de médicaments utilisés pour prévenir la perte de masse osseuse et utilisés pour traiter l'ostéoporose)
- si vous recevez un traitement pour un glaucome par fermeture de l'angle
- si vous avez des problèmes hépatiques (au foie)
- si vous avez des problèmes aux reins
- si vous avez des problèmes cardiaques

Si un de ceux-ci s'applique à vous, informez votre médecin avant de prendre Emselex.

Durant votre traitement par Emselex, si vous ressentez un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge (signes d'un œdème de Quincke), informez votre médecin immédiatement et arrêtez de prendre Emselex.

Utilisation chez l'enfant (âge inférieur à 18 ans)

Emselex n'est pas recommandé chez l'enfant.

Prise d'autres médicaments avec Emselex

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci est particulièrement important si vous prenez un des médicaments suivants car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster la dose d'Emselex et/ou de l'autre médicament :

- certains antibiotiques (par exemple érythromycine, clarithromycine et rifampicine),
- des antifongiques (par exemple kétoconazole et itraconazole),
- des antiviraux (par exemple, nelfinavir et ritonavir),
- des antipsychotiques (par exemple thioridazine),
- certains antidépresseurs (par exemple imipramine),
- certains anticonvulsivants (carbamazepine, barbituriques),
- certains médicaments utilisés pour traiter des problèmes cardiaques (par exemple flécaïnide, vérapamil et digoxine),
- d'autres médicaments antimuscariniques (par exemple toltérodine, oxybutynine et flavoxate).

Veillez également informer votre médecin si vous prenez des produits contenant du millepertuis.

Aliments et boissons

La nourriture n'a pas d'effet sur Emselex. Le jus de pamplemousse peut interagir avec Emselex. Cependant, un ajustement de la dose d'Emselex n'est pas nécessaire.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, **informez votre médecin**. Emselex n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Si vous allaitez, **demandez conseil à votre médecin**. Emselex doit être pris avec prudence au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Emselex peut entraîner des effets indésirables tels qu'étourdissement, vision trouble, trouble du sommeil ou somnolence. Si vous ressentez un de ces symptômes lors de la prise d'Emselex, consultez votre médecin qu'il puisse envisager de changer la dose ou décider d'un autre traitement. Vous ne devriez pas conduire ou utiliser des machines si vous ressentez ces symptômes. Pour Emselex, ces effets indésirables ont été rapportés de manière peu fréquente (voir rubrique 4).

3. COMMENT PRENDRE EMSELEX

Respectez toujours la posologie d'Emselex indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si vous avez l'impression que l'effet d'Emselex est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Combien d'Emselex faut-il prendre

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg par jour, y compris pour les patients âgés de plus de 65 ans. En fonction de votre réponse à Emselex, votre médecin pourra augmenter la dose à 15 mg par jour, deux semaines après le début du traitement.

Ces doses conviennent aux personnes qui ont des problèmes hépatiques légers ou des problèmes rénaux.

Prenez les comprimés d'Emselex une fois par jour avec de l'eau, à peu près à la même heure chaque jour.

Le comprimé peut être pris au cours ou en dehors des repas. Avalez le comprimé en entier, sans le mâcher, le couper ou l'écraser.

Combien de temps faut-il prendre Emselex

Votre médecin vous indiquera la durée de votre traitement par Emselex. Si vous ne constatez pas d'effet immédiat, n'arrêtez pas pour autant votre traitement prématurément. La vessie nécessite une certaine période d'adaptation. Terminez le cycle de traitement prescrit par votre médecin. Si à l'issue de celui-ci, vous n'avez noté aucun effet du traitement, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus d'Emselex que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que la quantité indiquée ou si une autre personne prend accidentellement vos comprimés, demandez immédiatement conseil à votre médecin ou à l'hôpital. Quand vous chercherez à obtenir un avis médical, assurez-vous que vous avez pris avec vous cette notice et vos comprimés restants pour les montrer au médecin. Les personnes ayant pris une surdose d'Emselex peuvent présenter une sécheresse de la bouche, une constipation, des maux de tête, une indigestion et une sécheresse nasale. Un surdosage par Emselex peut conduire à des symptômes sévères nécessitant un traitement d'urgence à l'hôpital.

Si vous oubliez de prendre Emselex

Si vous oubliez de prendre Emselex à l'heure habituelle, prenez-le dès que vous vous en apercevez, à moins que ce ne soit l'heure de la prise suivante. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Emselex

Il a été démontré que la prise correcte de votre traitement peut fortement améliorer l'efficacité du médicament. Il est donc important que vous continuiez à prendre Emselex correctement, comme décrit ci-dessus. N'arrêtez pas de prendre Emselex tant que votre médecin ne vous aura pas dit de le faire. Vous ne devriez ressentir aucun effet particulier à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Emselex peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables induits par Emselex sont habituellement légers et temporaires.

Ces effets indésirables peuvent apparaître à certaines fréquences, définies comme suit :

- très fréquent : affecte plus d'un patient sur 10
- fréquent : affecte 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : affecte 1 à 10 patients sur 1.000
- rare : affecte 1 à 10 patients sur 10.000
- très rare : affecte moins de 1 patient sur 10.000
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Réactions allergiques sévères incluant des gonflements, principalement du visage et de la gorge.

Autres effets indésirables

Très fréquents

Sécheresse de la bouche, constipation.

Fréquents

Maux de tête, douleurs abdominales, indigestion, sensation de mal au cœur, sécheresse oculaire, sécheresse nasale.

Peu fréquents

Fatigue, blessure accidentelle, gonflement du visage, élévation de la pression artérielle, diarrhée, flatulence, inflammation de la muqueuse buccale, augmentation des enzymes hépatiques, gonflement, étourdissements, insomnie, somnolence, troubles de la pensée, écoulement nasal (rhinite), toux, essoufflement, peau sèche, démangeaisons, éruption, sueurs, troubles visuels incluant vision floue, altération du goût, problème ou infection urinaire, impuissance, écoulement et démangeaisons dans le vagin, douleurs à la vessie, incapacité de vider votre vessie.

Fréquence indéterminée

Humeur dépressive/altération de l'humeur, hallucinations.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EMSELEX

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur la boîte.
- Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser si la boîte est endommagée ou présente des signes de détérioration.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Emselex

- La substance active est la darifénacine. Chaque comprimé contient 7,5 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).
- Les autres composants sont l'hydrogénophosphate de calcium (anhydre), l'hypromellose, le stéarate de magnésium, le polyéthylène glycol, le dioxyde de titane (E171) et le talc.

Qu'est-ce qu'Emselex et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée d'Emselex 7,5 mg sont blancs, ronds et convexes ; avec la mention gravée « DF » sur une face et « 7.5 » sur l'autre.

Chaque plaquette thermoformée contient 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés par boîte ou dans des conditionnements multiples contenant 140 (10x14) comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

Fabricant

Merus Labs Netherlands B.V.
Herengracht 483
1017BT Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tél/Tel : +352 26 37 58 78

Lietuva

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

България

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Тел.: +352 26 37 58 78

Luxembourg/Luxemburg

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tél/Tel: +352 26 37 58 78

Česká republika

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Magyarország

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel.: +352 26 37 58 78

Danmark

POA Pharma Scandinavia AB
Tlf: +45 31 174300

Malta

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0) 214-3051348

Nederland

Zambon Nederland B.V.
Tel: +31 33 45 04 371

Eesti

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Norge

POA Pharma Scandinavia AB
Tlf: +47 56141539

Ελλάδα

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Τηλ: +352 26 37 58 78

Österreich

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

España

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Polska

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

France

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tél: +352 26 37 58 78

Hrvatska

Proximum d.o.o.

Tél/Tel : + 385 1 30 111 28

Ireland

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

Ísland

POA Pharma Scandinavia AB

Sími: +46 (0)31 788 0599

Italia

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

Κύπρος

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Τηλ: +352 26 37 58 78

Latvija

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

Tel.: +352 26 37 58 78

Portugal

SPCare Lda.

Tel: + 351 211 931 420

România

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

Slovenija

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

Slovenská republika

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

Suomi/Finland

POA Pharma Scandinavia AB

Puh/Tel: +46 (0)31 788 0599

Sverige

POA Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0)31 788 0599

United Kingdom

Merus Labs Luxco S.à R.L.

Tel: +352 26 37 58 78

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Emselex 15 mg comprimés à libération prolongée Darifénacine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Emselex et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emselex
3. Comment prendre Emselex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Emselex
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'EMSELEX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Comment Emselex agit-il

Emselex réduit l'activité de la vessie instable. Cela vous permet d'attendre plus longtemps avant d'aller aux toilettes et augmente la quantité d'urine que votre vessie peut contenir.

Dans quels cas peut-on utiliser Emselex

Emselex appartient à une classe de médicaments permettant de relâcher les muscles de la vessie. Ce médicament est utilisé chez les adultes pour le traitement des symptômes de l'hyperactivité de la vessie – comme le besoin soudain et immédiat d'aller aux toilettes, le besoin d'aller souvent aux toilettes et/ou le fait de ne pas arriver à temps aux toilettes et de vous mouiller (incontinence par impériosité).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EMSELEX

Ne prenez jamais Emselex :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la darifénacine ou à l'un des autres composants contenus dans Emselex
- si vous souffrez de rétention urinaire (incapacité de vider votre vessie)
- si vous souffrez de rétention gastrique (problèmes pour évacuer le contenu de votre estomac)
- si vous souffrez d'un glaucome par fermeture de l'angle non contrôlé (pression élevée dans les yeux avec une perte de la vision qui n'est pas correctement traitée)
- si vous souffrez de myasthénie (une maladie caractérisée par une fatigue anormale et une faiblesse de certains muscles)
- si vous souffrez de colite ulcéreuse sévère ou d'un mégacôlon toxique (dilatation aiguë du côlon due à des complications infectieuses ou inflammatoires)
- si vous souffrez de problèmes hépatiques graves
- il y a certains médicaments, tels que la ciclosporine (médicament utilisé en transplantation pour prévenir le rejet d'organe ou dans d'autres conditions, comme par exemple l'arthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique), le vérapamil (médicament utilisé pour faire baisser la pression sanguine, corriger la rythme cardiaque ou traiter l'angine de poitrine), les médicaments

antifongiques (par exemple le kétoconazole et l'itraconazole) et certains médicaments antiviraux (par ex. ritonavir) qui ne peuvent pas être pris avec Emselex.

Faites attention avec Emselex :

- si vous avez une neuropathie végétative (atteinte des nerfs qui relient le cerveau aux organes internes, aux muscles, à la peau, et aux vaisseaux sanguins pour réguler les fonctions vitales, comme le rythme cardiaque, la pression sanguine et les fonctions intestinales) – si cela est le cas, vous en auriez été informé par votre médecin
- si vous avez des brûlures d'estomac et des éructations (rots)
- si vous avez des difficultés à uriner et un faible jet d'urine
- si vous avez une constipation sévère (2 selles au maximum par semaine)
- si vous avez des problèmes de motilité digestive
- si vous avez des troubles obstructifs gastro-intestinaux (obstruction au passage du contenu intestinal ou gastrique, comme un rétrécissement du pylore, la partie la plus basse de l'estomac) – si cela est le cas, vous en auriez été informé par votre médecin
- si vous prenez des médicaments qui peuvent entraîner ou aggraver une inflammation de l'oesophage comme les biphosphonates par voie orale (classe de médicaments utilisés pour prévenir la perte de masse osseuse et utilisés pour traiter l'ostéoporose)
- si vous recevez un traitement pour un glaucome par fermeture de l'angle
- si vous avez des problèmes hépatiques (au foie)
- si vous avez des problèmes aux reins
- si vous avez des problèmes cardiaques

Si un de ceux-ci s'applique à vous, informez votre médecin avant de prendre Emselex.

Durant votre traitement par Emselex, si vous ressentez un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge (signes d'un œdème de Quincke), informez votre médecin immédiatement et arrêtez de prendre Emselex.

Utilisation chez l'enfant (âge inférieur à 18 ans)

Emselex n'est pas recommandé chez l'enfant.

Prise d'autres médicaments avec Emselex

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci est particulièrement important si vous prenez un des médicaments suivants car votre médecin pourrait avoir besoin d'ajuster la dose d'Emselex et/ou de l'autre médicament :

- certains antibiotiques (par exemple érythromycine, clarithromycine et rifampicine),
- des antifongiques (par exemple kétoconazole et itraconazole),
- des antiviraux (par exemple, nelfinavir et ritonavir),
- des antipsychotiques (par exemple thioridazine),
- certains antidépresseurs (par exemple imipramine),
- certains anticonvulsivants (carbamazepine, barbituriques),
- certains médicaments utilisés pour traiter des problèmes cardiaques (par exemple flécaïnide, vérapamil et digoxine),
- d'autres médicaments antimuscariniques (par exemple toltérodine, oxybutynine et flavoxate).

Veillez également informer votre médecin si vous prenez des produits contenant du millepertuis.

Aliments et boissons

La nourriture n'a pas d'effet sur Emselex. Le jus de pamplemousse peut interagir avec Emselex. Cependant, un ajustement de la dose d'Emselex n'est pas nécessaire.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, **informez votre médecin**. Emselex n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Si vous allaitez, **demandez conseil à votre médecin**. Emselex doit être pris avec prudence au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Emselex peut entraîner des effets indésirables tels qu'étourdissement, vision trouble, trouble du sommeil ou somnolence. Si vous ressentez un de ces symptômes lors de la prise d'Emselex, consultez votre médecin qu'il puisse envisager de changer la dose ou décider d'un autre traitement. Vous ne devriez pas conduire ou utiliser des machines si vous ressentez ces symptômes. Pour Emselex, ces effets indésirables ont été rapportés de manière peu fréquente (voir rubrique 4).

3. COMMENT PRENDRE EMSELEX

Respectez toujours la posologie d'Emselex indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si vous avez l'impression que l'effet d'Emselex est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Combien d'Emselex faut-il prendre

La dose initiale recommandée est de 7,5 mg par jour, y compris pour les patients âgés de plus de 65 ans. En fonction de votre réponse à Emselex, votre médecin pourra augmenter la dose à 15 mg par jour, deux semaines après le début du traitement.

Ces doses conviennent aux personnes qui ont des problèmes hépatiques légers ou des problèmes rénaux.

Prenez les comprimés d'Emselex une fois par jour avec de l'eau, à peu près à la même heure chaque jour.

Le comprimé peut être pris au cours ou en dehors des repas. Avalez le comprimé en entier, sans le mâcher, le couper ou l'écraser.

Combien de temps faut-il prendre Emselex

Votre médecin vous indiquera la durée de votre traitement par Emselex. Si vous ne constatez pas d'effet immédiat, n'arrêtez pas pour autant votre traitement prématurément. La vessie nécessite une certaine période d'adaptation. Terminez le cycle de traitement prescrit par votre médecin. Si à l'issue de celui-ci, vous n'avez noté aucun effet du traitement, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus d'Emselex que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que la quantité indiquée ou si une autre personne prend accidentellement vos comprimés, demandez immédiatement conseil à votre médecin ou à l'hôpital. Quand vous chercherez à obtenir un avis médical, assurez-vous que vous avez pris avec vous cette notice et vos comprimés restants pour les montrer au médecin. Les personnes ayant pris une surdose d'Emselex peuvent présenter une sécheresse de la bouche, une constipation, des maux de tête, une indigestion et une sécheresse nasale. Un surdosage par Emselex peut conduire à des symptômes sévères nécessitant un traitement d'urgence à l'hôpital.

Si vous oubliez de prendre Emselex

Si vous oubliez de prendre Emselex à l'heure habituelle, prenez-le dès que vous vous en apercevez, à moins que ce ne soit l'heure de la prise suivante. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Emselex

Il a été démontré que la prise correcte de votre traitement peut fortement améliorer l'efficacité du médicament. Il est donc important que vous continuiez à prendre Emselex correctement, comme décrit ci-dessus. N'arrêtez pas de prendre Emselex tant que votre médecin ne vous aura pas dit de le faire. Vous ne devriez ressentir aucun effet particulier à l'arrêt du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Emselex peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables induits par Emselex sont habituellement légers et temporaires.

Ces effets indésirables peuvent apparaître à certaines fréquences, définies comme suit :

- très fréquent : affecte plus d'un patient sur 10
- fréquent : affecte 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : affecte 1 à 10 patients sur 1.000
- rare : affecte 1 à 10 patients sur 10.000
- très rare : affecte moins de 1 patient sur 10.000
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Réactions allergiques sévères incluant des gonflements, principalement du visage et de la gorge.

Autres effets indésirables

Très fréquents

Sécheresse de la bouche, constipation.

Fréquents

Maux de tête, douleurs abdominales, indigestion, sensation de mal au cœur, sécheresse oculaire, sécheresse nasale.

Peu fréquents

Fatigue, blessure accidentelle, gonflement du visage, élévation de la pression artérielle, diarrhée, flatulence, inflammation de la muqueuse buccale, augmentation des enzymes hépatiques, gonflement, étourdissements, insomnie, somnolence, troubles de la pensée, écoulement nasal (rhinite), toux, essoufflement, peau sèche, démangeaisons, éruption, sueurs, troubles visuels incluant vision floue, altération du goût, problème ou infection urinaire, impuissance, écoulement et démangeaisons dans le vagin, douleurs à la vessie, incapacité de vider votre vessie.

Fréquence indéterminée

Humeur dépressive/altération de l'humeur, hallucinations.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER EMSELEX

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur la boîte.
- Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser si la boîte est endommagée ou présente des signes de détérioration.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Emselex

- La substance active est la darifénacine. Chaque comprimé contient 15 mg de darifénacine (sous forme de bromhydrate).
- Les autres composants sont l'hydrogénophosphate de calcium (anhydre), l'hypromellose, le stéarate de magnésium, le polyéthylène glycol, le talc, le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer rouge (E172) et l'oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce qu'Emselex et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée d'Emselex 15 mg sont de couleur légèrement pêche, ronds et convexes ; avec la mention gravée « DF » sur une face et « 15 » sur l'autre.

Chaque plaquette thermoformée contient 7, 14, 28, 49, 56 ou 98 comprimés par boîte ou dans des conditionnements multiples composés de 140 (10x14) comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merus Labs Luxco S.à R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg

Fabricant

Merus Labs Netherlands B.V.
Herengracht 483
1017BT Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tél/Tel : +352 26 37 58 78

Lietuva

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

България

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Тел.: +352 26 37 58 78

Luxembourg/Luxemburg

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tél/Tel: +352 26 37 58 78

Česká republika

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Magyarország

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel.: +352 26 37 58 78

Danmark

POA Pharma Scandinavia AB
Tlf: +45 31 174300

Malta

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0) 214-3051348

Nederland

Zambon Nederland B.V.
Tel: +31 33 45 04 371

Eesti

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Norge

POA Pharma Scandinavia AB
Tlf: +47 56141539

Ελλάδα

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Τηλ: +352 26 37 58 78

Österreich

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

España

Polska

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

France

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tél: +352 26 37 58 78

Hrvatska

Proximum d.o.o.
Tél/Tel : + 385 1 30 111 28

Ireland

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Ísland

POA Pharma Scandinavia AB
Sími: +46 (0)31 788 0599

Italia

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Κύπρος

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Τηλ: +352 26 37 58 78

Latvija

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel.: +352 26 37 58 78

Portugal

SPCare Lda.
Tel: + 351 211 931 420

România

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Slovenija

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Slovenská republika

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

Suomi/Finland

POA Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0)31 788 0599

Sverige

POA Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0)31 788 0599

United Kingdom

Merus Labs Luxco S.à R.L.
Tel: +352 26 37 58 78

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>