

Emselex® 15 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emselex® 15 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 15 mg Darifenacin (als Hydrobromid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Hell orange-farbene, runde, konvexe Tablette, mit der Prägung „DF“ auf einer Seite und „15“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und verstärktem Harndrang, wie es bei erwachsenen Patienten mit einem Syndrom der überaktiven Harnblase auftreten kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg täglich. 2 Wochen nach Beginn der Behandlung sollten die Patienten erneut untersucht werden. Bei Patienten, bei denen eine stärkere Linderung der Symptome erforderlich ist, kann die Dosis je nach individuellem Ansprechen auf 15 mg täglich erhöht werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis für ältere Patienten beträgt 7,5 mg täglich. 2 Wochen nach Beginn der Behandlung sollten die Patienten im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit erneut untersucht werden. Bei Patienten mit einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil, bei denen aber eine stärkere Linderung der Symptome erforderlich ist, kann die Dosis je nach individuellem Ansprechen auf 15 mg täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Emselex wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei der Behandlung dieser Patientengruppe ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei dieser Patientengruppe besteht jedoch das Risiko einer erhöhten Exposition (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) dürfen nur behandelt werden, wenn der Nutzen die Risiken übersteigt, und die Dosis sollte auf maximal 7,5 mg täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 5.2). Emselex ist kontrain-

diziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die gleichzeitig mit Substanzen behandelt werden, die starke Hemmstoffe von CYP2D6 oder mäßige Hemmstoffe von CYP3A4 sind

Bei Patienten, die Substanzen erhalten, die starke CYP2D6-Hemmstoffe sind, wie zum Beispiel Paroxetin, Terbinafin, Chinidin und Cimetidin, sollte die Behandlung mit der 7,5-mg-Dosis beginnen. Die Dosis kann bis auf 15 mg täglich erhöht werden, um ein verbessertes klinisches Ansprechen zu erreichen, falls die Dosis gut vertragen wird. Vorsicht ist jedoch geboten.

Bei Patienten, die Substanzen erhalten, die mäßige CYP3A4-Hemmstoffe sind, wie zum Beispiel Fluconazol, Grapefruitsaft und Erythromycin, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 7,5 mg täglich. Die Dosis kann bis auf 15 mg täglich erhöht werden, um ein verbessertes klinisches Ansprechen zu erreichen, falls die Dosis gut vertragen wird. Vorsicht ist jedoch geboten.

Art der Anwendung

Emselex ist zum Einnehmen. Die Tabletten werden einmal täglich mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Sie können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Sie müssen im Ganzen geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut, geteilt oder zermahlen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Emselex ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Harnverhaltung.
- Retention des Mageninhaltes.
- unbehandeltem oder nicht beherrschbarem Engwinkelglaukom.
- Myasthenia gravis.
- schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C).
- schwerer Colitis ulcerosa.
- toxischem Megakolon.
- gleichzeitiger Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Emselex bei Patienten mit autonomer Neuropathie, Hiatushernie, klinisch signifikanter Harnwegsobstruktion, Risiko für Harnverhaltung, schwerer Obstipation oder obstruktiven gastrointestinalen Störungen wie beispielsweise Pylorusstenose angewendet wird.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Emselex bei Patienten angewendet wird, die wegen eines Engwinkelglaukoms behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Ursachen für häufiges Wasserlassen (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) müssen vor einer Behandlung mit Emselex abgeklärt werden. Falls eine Harnwegsinfektion vorliegt, muss eine geeignete antibakterielle Therapie eingeleitet werden.

Emselex muss mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die ein Risiko für eine verminderte gastrointestinale Motilität oder für eine gastroösophageale Refluxerkrankung aufweisen und/oder die gleichzeitig Arzneimittel (wie zum Beispiel orale Bisphosphonate) einnehmen, die eine Ösophagitis verursachen oder verstärken können.

Bei Patienten mit einer neurogenen Ursache für die Detrusor-Überaktivität wurden Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht untersucht.

Vorsicht ist geboten, wenn Antimuskarinika für Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen verschrieben werden.

Wie bei anderen Antimuskarinika sollten die Patienten angewiesen werden, beim Auftreten eines Zungenödems, eines Ödems im Rachenraum oder bei Atemproblemen Emselex abzusetzen und sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Darifenacin

Der Metabolismus von Darifenacin wird hauptsächlich durch die Cytochrom-P450-Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 vermittelt. Hemmstoffe dieser Enzyme können daher die Darifenacin-Exposition erhöhen.

CYP2D6-Hemmstoffe

Bei Patienten, die Substanzen erhalten, die starke CYP2D6-Hemmstoffe sind (wie zum Beispiel Paroxetin, Terbinafin, Cimetidin und Chinidin), beträgt die empfohlene Anfangsdosis 7,5 mg täglich. Die Dosis kann bis auf 15 mg täglich erhöht werden, um ein verbessertes klinisches Ansprechen zu erreichen, falls die Dosis gut vertragen wird. Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP2D6-Hemmstoffen führt zu einer erhöhten Exposition (z.B. um 33 % mit 20 mg Paroxetin bei einer Darifenacin-Dosis von 30 mg).

CYP3A4-Hemmstoffe

Darifenacin sollte nicht zusammen mit starken CYP3A4-Hemmstoffen angewendet werden, wie Protease-Hemmstoffen (z.B. Ritonavir), Ketoconazol oder Itraconazol (siehe Abschnitt 4.3). Starke P-Glykoprotein-Hemmstoffe wie Ciclosporin und Verapamil sollten ebenfalls vermieden werden. Die gleichzeitige Gabe von 7,5 mg Darifenacin und dem starken CYP3A4-Hemmstoff Ketoconazol (400 mg) führte im Steady-State zu einer 5fachen Erhöhung der Darifenacin-AUC. Bei Probanden, die langsame Metabolisierer sind, stieg die Darifenacin-Exposition um ungefähr das 10fache an. Wegen des größeren Beitrags von CYP3A4 nach höheren Darifenacin-Dosierungen kann dieser Effekt sogar noch stärker ausgeprägt sein, wenn Ketoconazol zusammen mit 15 mg Darifenacin gegeben wird.

Emselex® 15 mg Retardtabletten



Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A4-Hemmstoffen, wie Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Fluconazol und Grapefruitsaft, sollte die empfohlene Darifenacin-Anfangsdosis 7,5 mg täglich betragen. Die Dosis kann bis auf 15 mg täglich erhöht werden, um ein verbessertes klinisches Ansprechen zu erreichen, falls die Dosis gut vertragen wird. Bei Probanden, die schnelle Metabolisierer sind, waren AUC₂₄ und C_{max} für Darifenacin nach einer 30-mg-Dosis einmal täglich um 95 % bzw. 128 % höher, wenn gleichzeitig mit Darifenacin Erythromycin (ein mäßiger CYP3A4-Hemmstoff) gegeben wurde, als wenn Darifenacin alleine eingenommen wurde.

Enzyminduktoren

Substanzen, die Induktoren von CYP3A4 sind, wie Rifampicin, Carbamazepin, Barbiturate und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), erniedrigen wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Darifenacin.

Wirkungen von Darifenacin auf andere Arzneimittel

CYP2D6-Substrate

Darifenacin ist ein mäßiger Hemmstoff des Enzyms CYP2D6. Vorsicht ist geboten, wenn Darifenacin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend durch CYP2D6 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie beispielsweise Flecainid, Thioridazin oder trizyklische Antidepressiva wie Imipramin. Die Wirkungen von Darifenacin auf den Metabolismus von CYP2D6-Substraten sind vor allem für CYP2D6-Substrate klinisch relevant, deren Dosierung individuell titriert wird.

CYP3A4-Substrate

Eine Behandlung mit Darifenacin führte zu einer mäßigen Erhöhung der Exposition des CYP3A4-Substrats Midazolam. Die verfügbaren Daten weisen jedoch nicht darauf hin, dass Darifenacin die Clearance oder die Bioverfügbarkeit von Midazolam verändert. Es kann deshalb darauf geschlossen werden, dass eine Darifenacin-Gabe die Pharmakokinetik von CYP3A4-Substraten *in vivo* nicht verändert. Die Wechselwirkung mit Midazolam hat keine klinische Relevanz, und daher ist keine Dosisanpassung für CYP3A4-Substrate erforderlich.

Warfarin

Die übliche Überwachung der Prothrombinzeit unter Warfarin muss fortgeführt werden. Der Einfluss von Warfarin auf die Prothrombinzeit war bei gleichzeitiger Gabe von Darifenacin nicht verändert.

Digoxin

Eine Überwachung der Digoxin-Behandlung muss zu Beginn und bei der Beendigung einer Darifenacin-Behandlung sowie bei einer Änderung der Darifenacin-Dosis durchgeführt werden. Darifenacin 30 mg einmal täglich (eine Dosis, die doppelt so hoch ist wie die empfohlene Tagesdosis) führte bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin im Steady-State zu einer geringfügigen Zunahme der Digoxin-Exposition (AUC: 16 % und C_{max}: 20 %). Die Zunahme der Digoxin-Exposition könnte dadurch verursacht werden, dass Darifenacin und

Digoxin um das P-Glykoprotein konkurrieren. Andere Transporter-bedingte Wechselwirkungen können nicht ausgeschlossen werden.

Antimuskarinische Arzneistoffe

Wie bei anderen antimuskarinischen Arzneistoffen kann eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit antimuskarinischen Eigenschaften, wie Oxybutynin, Tolerodin und Flavoxat, zu stärker ausgeprägten Wirkungen und Nebenwirkungen führen. Eine Potenzierung der anticholinergen Wirkung durch Anti-Parkinson-Mittel und trizyklische Antidepressiva kann auch auftreten, wenn antimuskarinische Arzneistoffe zusammen mit solchen Arzneimitteln angewendet werden. Es wurden jedoch keine Studien zur Interaktion mit Anti-Parkinson-Mitteln und trizyklischen Antidepressiva durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine humanen Fertilitätsdaten für Darifenacin vor. Darifenacin hatte keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten oder irgendeinen Einfluss auf die Fortpflanzungsorgane von Ratten und Hunden beiderlei Geschlechts (nähere Angaben, siehe Abschnitt 5.3). Gebärfähige Frauen sollten auf das Fehlen von Fertilitätsdaten aufmerksam gemacht werden, und Emselex sollte nur nach Abwägung von individuellen Risiken und Nutzen gegeben werden.

Schwangerschaft

Für Darifenacin liegt ein begrenzter Umfang an Daten über die Anwendung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine toxische Wirkung auf den Geburtsvorgang gezeigt (nähere Angaben, siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Emselex während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Bei Ratten tritt Darifenacin in die Milch über. Es ist nicht bekannt, ob Darifenacin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung, ob das Stillen vermieden oder während der Stillzeit auf eine Emselex-Behandlung verzichtet wird, sollte auf einem Vergleich von Nutzen und Risiko basieren.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Emselex auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wie andere antimuskarinische Arzneistoffe kann Emselex Wirkungen wie Schwindel, verschwommenes Sehen, Schlaflosigkeit und Somnolenz verursachen. Patienten, die diese Nebenwirkungen entwickeln, sollten das Steuern eines Fahrzeuges und das Bedienen von Maschinen vermeiden. Diese Nebenwirkungen wurden für Emselex gelegentlich berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

In Übereinstimmung mit dem pharmakologischen Profil wurden folgende Nebenwirkungen am häufigsten berichtet: Mundtrockenheit (20,2 % bei der 7,5-mg-Dosis und 35 % bei der 15-mg-Dosis, sowie 18,7 % nach variabler Dosisanpassung und 8 % – 9 % unter Placebo) und Obstipation (14,8 % bei der 7,5-mg-Dosis und 21 % bei der 15-mg-Dosis, sowie 20,9 % nach variabler Dosisanpassung und 5,4 % – 7,9 % unter Placebo). Anticholinerge Wirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig.

Allerdings war die Häufigkeit, mit der die Patienten aufgrund dieser Nebenwirkungen die Behandlung abbrechen, gering (bei Mundtrockenheit: 0 % – 0,9 % und bei Obstipation: 0,6 % – 2,2 % je nach Darifenacin-Dosis; sowie 0 % und 0,3 % unter Placebo bei Mundtrockenheit und Obstipation).

Tabelle 1: Nebenwirkungen unter Emselex 7,5-mg- und 15-mg-Retardtabletten

Schätzung der Häufigkeit: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Harnwegsinfektion
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, abnormale Gedankengänge
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, Dysgeusie, Somnolenz
Augenerkrankungen	
Häufig	Trockene Augen
Gelegentlich	Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Trockene Nase
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Obstipation, Mundtrockenheit
Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie
Gelegentlich	Flatulenz, Durchfall, Ulzeration im Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz, Hyperhidrose

Emselex® 15 mg Retardtabletten

Nicht bekannt	Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Harnverhaltung, Harnwegserkrankung, Blasen-schmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Erektile Dysfunktion, Vagi-nitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Periphere Ödeme, Asthe-nie, Gesichtsoedem, Öde-me
Untersuchungen	
Gelegentlich	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotrans-ferase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Ein-griffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich	Verletzung

In der Tabelle auf Seite 2 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in den Schlüssel-Studien mit Emselex in Dosierungen von 7,5 mg und 15 mg berichtet wurden. Die meisten Nebenwirkungen hatten eine geringe oder mäßige Intensität und führten bei der Mehrzahl der Patienten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Eine Behandlung mit Emselex kann möglicherweise Symptome maskieren, die mit einer Erkrankung der Gallenblase assoziiert sind. Es gab jedoch bei Patienten, die mit Darifenacin behandelt wurden, keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen im Bereich der Gallenwege und erhöhtem Lebensalter.

Bei Emselex-Dosierungen von 7,5 mg und 15 mg nahm die Inzidenz der Nebenwirkungen während des bis zu sechsmonatigen Behandlungszeitraums ab. Ein ähnlicher Trend wurde auch bei den Therapieabbruchraten beobachtet.

Post-Marketing-Erfahrung

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Darifenacin nach seiner Markteinführung berichtet: generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem, depressive Verstimmung/Stimmungsschwankungen, Halluzinationen. Da diese spontan berichteten unerwünschten Ereignisse aus weltweiter Post-Marketing-Erfahrung stammen, kann deren Häufigkeit aus den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde Emselex in Dosierungen bis zu 75 mg gegeben (die fünffache maximale therapeutische Dosis). Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Obstipation, Kopfschmerzen, Dyspepsie und trockene Nase. Eine Überdosierung von Darifenacin kann jedoch theoretisch zu schweren anticholinergen Wirkungen führen und muss daher entsprechend behandelt werden. Das Ziel dieser Behandlung muss darin bestehen, unter engmaschiger ärztlicher

Tabelle 2: Gepoolte Analyse von Daten aus drei klinischen Phase-III-Studien, in denen fixe Dosierungen von 7,5 mg und 15 mg Emselex untersucht wurden

Dosis	N	Inkontinenz-Episoden pro Woche				95 % KI	P-Wert ²
		Ausgangswert (Median)	Woche 12 (Median)	Veränderung versus Ausgangswert (Median)	Differenz versus Placebo ¹ (Median)		
Emselex 7,5 mg einmal täglich	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 einmal täglich	330	16,9	4,1	- 10,6 (- 77 %)	- 3,2	(- 4,5, - 2,0)	< 0,001
Placebo	384	16,6	6,4	- 7,5 (- 58 %)	-	-	-

¹ Hodges-Lehmann-Abschätzung: Mediane Differenz versus Placebo bei der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert

² Stratifizierter Wilcoxon-Test für die Differenz versus Placebo.

Beobachtung die anticholinergen Symptome zu beseitigen. Bei der Beseitigung dieser Symptome können Arzneistoffe wie Physostigmin hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologisches Spasmolytikum, ATC-Code: G04BD10.

Darifenacin ist *in vitro* ein selektiver Muskarin-M₃-Rezeptor-Antagonist (M₃-SRA). M₃ ist der wichtigste Rezeptor-Subtyp, der die Kontraktion der Harnblasenmuskulatur kontrolliert. Es ist nicht bekannt, ob diese M₃-Rezeptor-Selektivität bei der Behandlung von Symptomen eines überaktiven Harnblasensyndroms zu einem klinischen Vorteil führt.

Zystometrische Studien mit Darifenacin bei Patienten mit unwillkürlichen Blasenkontraktionen zeigten eine Zunahme der Blasenkapazität, eine erhöhte Volumenschwelle für instabile Kontraktionen sowie eine geringere Häufigkeit instabiler Detrusor-Kontraktionen.

Eine Behandlung mit Emselex in Dosierungen von 7,5 mg und 15 mg täglich wurde in vier doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-III-Studien bei männlichen und weiblichen Patienten mit Symptomen einer überaktiven Harnblase untersucht. Wie in Tabelle 2 ersichtlich, zeigte eine gepoolte Analyse von 3 dieser Studien für die Behandlung mit sowohl 7,5 mg als auch 15 mg Emselex eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunktes, der Reduktion von Inkontinenz-Episoden, gegenüber Placebo.

Emselex in Dosierungen von 7,5 mg und 15 mg reduzierte signifikant sowohl Schwere als auch Anzahl von Harndrangepisoden und die Anzahl der Miktionen, während das mittlere ausgeschiedene Volumen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht wurde.

Emselex 7,5 mg und 15 mg waren im Vergleich zu Placebo mit statistisch signifikan-

ten Verbesserungen hinsichtlich einiger Lebensqualitätsmerkmale (beurteilt anhand des Kings-Health-Fragebogens) assoziiert, einschließlich Auswirkungen der Inkontinenz, Funktionseinschränkungen, soziale Einschränkungen und Schweregrad.

Für beide Dosierungen von 7,5 mg bzw. 15 mg war die prozentuale mediane Reduktion der Zahl der Inkontinenz-Episoden pro Woche im Vergleich zum Ausgangswert für Männer und Frauen vergleichbar. Bei Männern waren die beobachteten Unterschiede zu Placebo geringer als bei Frauen, sowohl hinsichtlich der prozentualen als auch der absoluten Reduktion der Inkontinenz-Episoden.

Die Wirkung einer Behandlung mit 15 mg und 75 mg Darifenacin auf das QT/QTc-Intervall wurde in einer Studie an 179 gesunden Erwachsenen (44 % Männer : 56 % Frauen) im Alter zwischen 18 und 65 über 6 Tage (bis zum Steady-State) untersucht. Therapeutische und suprathérapeutische Dosierungen von Darifenacin ergaben keine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls im Vergleich zum Basiswert und verglichen mit Placebo bei maximaler Darifenacin-Exposition.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Darifenacin wird durch CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Aufgrund genetischer Unterschiede fehlt bei ungefähr 7 % der Kaukasier das CYP2D6-Enzym, und diese werden als langsame Metabolisierer bezeichnet. Wenige Prozent der Bevölkerung haben erhöhte CYP2D6-Enzymspiegel (sehr schnelle Metabolisierer). Die folgenden Informationen beziehen sich auf Personen mit normaler CYP2D6-Aktivität (schnelle Metabolisierer), falls nicht anders angegeben.

Resorption

Aufgrund einer ausgeprägten First-Pass-Metabolisierung hat Darifenacin im Steady-State bei einer Tagesdosis von 7,5 mg bzw. 15 mg eine Bioverfügbarkeit von ungefähr 15 % bzw. 19 %. Maximale Plasma-Konzentrationen werden zirka sieben Stunden nach Anwendung der Retardtabletten gemessen, und Steady-State-Plasma-Spiegel

Emselex® 15 mg Retardtabletten



werden bis zum sechsten Tag nach Anwendung erreicht. Im Steady-State sind die Peak-to-Trough-Fluktuationen der Darifenacin-Konzentrationen gering (PTF: 0,87 für 7,5 mg und 0,76 für 15 mg), so dass während des gesamten Dosierungsintervalls therapeutische Plasmaspiegel beibehalten werden. Bei mehrfacher Anwendung der Retardtabletten hatte die Aufnahme von Nahrung keinerlei Effekt auf die Pharmakokinetik von Darifenacin.

Verteilung

Darifenacin ist eine lipophile Base und zu 98 % an Plasmaproteine gebunden (vorwiegend an saures Alpha-1-Glykoprotein). Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) wird auf 163 Liter geschätzt.

Metabolismus

Nach oraler Anwendung unterliegt Darifenacin einer intensiven Metabolisierung durch die Leber.

Darifenacin unterliegt einer ausgeprägten Metabolisierung durch Cytochrom CYP3A4 und CYP2D6 in der Leber und durch CYP3A4 in der Darmwand. Die drei wichtigsten Metabolisierungsarten sind folgende: Monohydroxylierung des Dihydrobenzofuran-Rings; Öffnung des Dihydrobenzofuran-Rings und N-Dealkylierung des Pyrrolidin-Stickstoffs.

Die initialen Produkte der Hydroxylierungs- und N-Dealkylierungs-Prozesse treten in die Blutzirkulation über. Keiner dieser zirkulierenden Metabolite leistet jedoch einen signifikanten Beitrag zur klinischen Gesamtwirkung von Darifenacin.

Die Pharmakokinetik von Darifenacin im Steady-State ist wegen einer Sättigung des CYP2D6-Enzyms dosisabhängig.

Eine Verdopplung der Darifenacin-Dosis von 7,5 mg auf 15 mg führt zu einem Anstieg der Steady-State-Exposition um 150 %. Diese Dosisabhängigkeit wird wahrscheinlich durch eine Sättigung der durch CYP2D6 katalysierten Metabolisierung zusammen mit einer gewissen Sättigung der durch CYP3A4 in der Darmwand katalysierten Metabolisierung verursacht.

Ausscheidung

Nach Gabe einer oralen Dosis von ^{14}C -Darifenacin-Lösung an gesunde Probanden wurden ungefähr 60 % der Radioaktivität im Urin und 40 % im Stuhl wiedergefunden. Nur ein kleiner Teil (3 %) wurde als unverändertes Darifenacin ausgeschieden. Die Darifenacin-Clearance beträgt schätzungsweise 40 Liter pro Stunde. Die Eliminationshalbwertszeit von Darifenacin bei Langzeitdosierung beträgt etwa 13–19 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Geschlecht

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von Patientendaten zeigte, dass die Darifenacin-Exposition bei Männern um 23 % niedriger lag als bei Frauen (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von Patientendaten zeigte, dass die Clearance mit steigendem Alter tendenziell abnimmt (um 19 % pro Jahrzehnt, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Phase-III-Daten bei Pati-

enten im Alter von 60 bis 89 Jahren), siehe Abschnitt 4.2.

Kinder

Bei Kindern wurde die Pharmakokinetik von Darifenacin bislang noch nicht untersucht.

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

Bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern wird die Metabolisierung von Darifenacin hauptsächlich durch CYP3A4 vermittelt. In einer Pharmakokinetik-Studie war die Steady-State-Exposition bei langsamen Metabolisierern während einer Behandlung mit 7,5 mg bzw. 15 mg einmal täglich um 164 % bzw. um 99 % höher. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von Phase-III-Daten zeigte jedoch, dass im Durchschnitt die Steady-State-Exposition bei langsamen Metabolisierern um 66 % höher ist als bei schnellen Metabolisierern. Bei diesen beiden Gruppen gab es eine beträchtliche Überlappung der Expositionsbereiche (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

In einer kleinen Studie bei Personen ($n = 24$) mit unterschiedlich stark ausgeprägter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 10 ml/min und 136 ml/min), die einmal täglich 15 mg Darifenacin bis zum Erreichen des Steady-State erhalten hatten, fand sich keinerlei Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Darifenacin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Darifenacin wurde bei Personen mit leichter (Child Pugh A) oder mäßiger (Child Pugh B) Leberfunktionsstörung untersucht, die einmal täglich 15 mg Darifenacin bis zum Erreichen des Steady-State erhielten. Eine leichte Leberfunktionsstörung hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Darifenacin. Die Proteinbindung von Darifenacin wird jedoch bei mäßiger Leberfunktionsstörung beeinflusst. Die Exposition gegenüber nicht-gebundenem Darifenacin bei Personen mit mäßiger Leberfunktionsstörung war ungefähr 4,7-mal höher als bei Personen mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es gab keine Wirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten, die mit oralen Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag (die 78fache $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ der freien Plasmakonzentration bei empfohlener Maximaldosis für den Menschen [MRHD]) behandelt wurden. Es gab keine Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane von Hunden beiderlei Geschlechts, die 1 Jahr lang mit oralen Dosen von bis zu 6 mg/kg/Tag (die 82fache $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ der freien Plasmakonzentration bei der MRHD) behandelt wurden. Darifenacin war nicht teratogen bei Ratten und Kaninchen in Dosen von bis zu 50 bzw. 30 mg/kg/Tag. Bei einer Dosis von 50 mg/kg/Tag bei Ratten (die 59fache $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ der freien Plasmakonzentration bei der MR-

HD) wurde eine Verzögerung der Ossifikation der sakralen und kaudalen Wirbel beobachtet. Bei einer Dosis von 30 mg/kg/Tag bei Kaninchen (die 28fache $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ der freien Plasmakonzentration bei der MRHD) wurde maternale Toxizität und Fetotoxizität beobachtet (erhöhter Post-Implantationsverlust und eine verminderte Anzahl lebensfähiger Föten pro Wurf). In Peri- und Postnatalstudien an Ratten wurden Dystokie, eine erhöhte fetale Todesrate *in utero* und Toxizität auf die postnatale Entwicklung (Körpergewicht des Jungtiers und Entwicklungsmerkmale) bei systemischen Expositionsspiegeln bis zur 11fachen $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ der freien Plasmakonzentration bei der MRHD beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Polyethylenglykol
Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterverpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige PVC/CTFE/Aluminium- oder PVC/PVDC/Aluminium-Blisterverpackungen in Faltschachteln zu 7, 14, 28, 49, 56 oder 98 Tabletten als Packungseinheit oder als Bündelpackung mit 140 (10 × 14) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.10.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

28 Retardtabletten
49 Retardtabletten
98 Retardtabletten
Klinikpackung mit 140 Retardtabletten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt