

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SOLIFLOW 5 mg potahované tablety
SOLIFLOW 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Soliflow 5 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje solifenacinu succinas 5 mg, což odpovídá solifenacinum 3,8 mg.

Soliflow 10 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje solifenacinu succinas 10 mg, což odpovídá solifenacinum 7,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Soliflow 5 mg: monohydrát laktózy 109,0 mg

Soliflow 10 mg: monohydrát laktózy 104,0 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Každá tableta Soliflow 5 mg je kulatá světle žlutá tableta o délce přibližně 8 mm a s vyznačeným kódem "390" na jedné straně tablety.

Každá tableta Soliflow 10 mg je kulatá světle růžová tableta o délce přibližně 8 mm a s vyznačeným kódem "391" na jedné straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Soliflow je indikován k symptomatické léčbě urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a naléhavosti močení u dospělých pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí, včetně starších pacientů

Doporučená dávka je 5 mg solifenacin-sukcinátu jednou denně. V případě potřeby je možno dávku zvýšit na 10 mg solifenacin-sukcinátu jednou denně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Soliflow u dětí zatím nebyla stanovena. Z tohoto důvodu nemá být přípravek Soliflow dětem podáván.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu >30 ml/min) není úprava dávky nutná. Pacienty s vážnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) je třeba léčit s opatrností a dávkou ne vyšší než 5 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7 až 9) je třeba léčit s opatrností a dávkou ne vyšší než 5 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Vysoce účinné inhibitory cytochromu P450 3A4

Pokud se přípravek Soliflow podává současně s ketokonazolem nebo jinými vysoce účinnými inhibitory CYP3A4,

jako jsou např. ritonavir, nelfinavir nebo itraconazol, v terapeutických dávkách, neměla by maximální denní dávka přesáhnout 5 mg (viz bod 4.5).

Způsob podání

Přípravek Soliflow se užívá perorálně, polyká se celá tableta a zapíjí tekutinou. Může se užívat s jídlem i bez jídla.

4.3. Kontraindikace

Solifenacin je kontraindikován u pacientů s močovou retencí, závažnými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolonu), myastenii gravis a glaukomem s úzkým úhlem a u pacientů, u kterých existuje riziko vzniku těchto stavů.

Pacienti přecitlivělí na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti léčení hemodialýzou (viz bod 5.2).

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou poruchou funkce jater se současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před léčbou přípravkem Soliflow je třeba zvážit jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). Pokud je přítomna močová infekce, je nutno zahájit léčbu vhodnými antibiotiky.

Soliflow je třeba podávat opatrně pacientům s:

- klinicky významnou obstrukcí močových cest s rizikem vzniku retence moči
- poruchami gastrointestinálního traktu obstrukčního typu
- rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu
- závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min; viz bod 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů nemají překročit 5 mg
- středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7 až 9; viz bod 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů nemají překročit 5 mg
- současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.2 a 4.5); - hiátovou hernií nebo gastroesofageálním refluxem a se souběžnou léčbou léky, které mohou vyvolat nebo zhoršit zánět jícnu (jako jsou bisfosfonáty)
- autonomní neuropatií

U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předcházející výskyt syndromu dlouhého QT intervalu a hypokalemie, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt *Torsade de pointes*.

U pacientů s neurogenními příčinami zvýšené aktivity detrusoru nebyla bezpečnost a účinnost dosud stanovena.

Pacienti s řídce se vyskytující dědičnou intolerancí galaktózy, deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy / galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

U některých pacientů užívajících solifenacin-sukcinát byl hlášen angioedém s obstrukcí dýchacích cest. Pokud dojde k rozvoji angioedému, musí být solifenacin-sukcinát vysazen, a musí být zavedena patřičná léčba a/nebo opatření.

U některých pacientů užívajících solifenacin-sukcinát byly hlášeny anafylaktické reakce. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji anafylaktické reakce, musí být solifenacin-sukcinát vysazen a musí být zavedena patřičná léčba a/nebo opatření.

Maximální účinek přípravku Soliflow lze stanovit nejdříve po 4 týdnech léčby.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické interakce

Současné podávání s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby přípravkem Soliflow a zahájením jiné anticholinergní terapie je nutná přestávka přibližně 1 týden. Léčebný účinek solifenacinu může být snížen současným podáváním agonistů cholinergních receptorů.

Solifenacin může snižovat účinek léčivých přípravků, které stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid.

Farmakokinetické interakce

Studie in vitro prokázaly, že v terapeutických koncentracích solifenacin neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 3A4 z lidských jaterních mikrozomů. Solifenacin tedy pravděpodobně neovlivňuje clearance léků metabolizovaných těmito CYP enzymy.

Účinky ostatních léčivých přípravků na farmakokinetiku solifenacinu

Solifenacin je metabolizován CYP3A4. Současné podávání ketokonazolu (200 mg denně), silného inhibitoru CYP3A4, má za následek dvojnásobné zvýšení AUC u solifenacinu. Podávání ketokonazolu v dávce 400 mg denně vede k trojnásobnému zvýšení AUC u solifenacinu. Pokud je tedy přípravek Soliflow podáván současně s ketokonazolem nebo jinými potentními inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) v terapeutických dávkách, měla by se jeho maximální dávka omezit na 5 mg (viz bod 4.2). Současná léčba solifenacinem a potentním inhibitorem CYP3A4 je kontraindikována u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a středně závažnou poruchou funkce jater.

Účinky indukce enzymů na farmakokinetiku solifenacinu a jeho metabolitů nebyly studovány, stejně jako vliv substrátů s vyšší afinitou k CYP3A4 na expozici solifenacinu. Vzhledem k tomu, že solifenacin je metabolizován CYP3A4, jsou možné farmakokinetické interakce s jinými substráty s vyšší afinitou k CYP3A4 (např. verapamil, diltiazem) a s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

Účinek solifenacinu na farmakokinetiku ostatních léčivých přípravků

Orální kontraceptiva

Soliflow nevykazuje žádnou farmakokinetickou interakci solifenacinu s kombinovanými orálními kontraceptivy (ethinylestradiol / levonorgestrel).

Warfarin

Soliflow nemění farmakokinetiku R-warfarinu nebo S-warfarinu nebo jejich účinek na protrombinový čas.

Digoxin

Soliflow nemá žádný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U žen, které otěhotněly během užívání solifenacinu, nejsou žádné klinické údaje dostupné. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na fertilitu, embryonální / fetální vývoj nebo porod (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Při předepisování těhotným ženám je třeba zachovávat opatrnost.

Kojení

O vylučování solifenacinu do lidského mateřského mléka nejsou dostupné žádné údaje. U myší byl solifenacin a/nebo jeho metabolity vylučovány do mléka, a způsobovaly na dávce závislé neprospívání novorozeneckých myší (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu je třeba se podávání přípravku Soliflow během kojení vyvarovat.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že solifenacin může stejně jako ostatní anticholinergika způsobit rozmazané vidění a méně často i ospalost a únavu (viz bod 4.8, Nežádoucí účinky), může být schopnost řídit a obsluhovat stroje negativně ovlivněna.

4.8. Nežádoucí účinky

a. Souhrnný bezpečnostní profil

Vzhledem k farmakologickému účinku solifenacinu může přípravek Soliflow způsobit anticholinergní nežádoucí účinky, které jsou obecně mírné až střední intenzity. Výskyt těchto nežádoucích účinků závisí na dávce. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u solifenacinu bylo sucho v ústech.

Objevilo se u 11% pacientů léčených dávkou 5 mg denně, u 22% pacientů léčených 10 mg denně a u 4% pacientů na placebo. Intenzita tohoto účinku byla obecně nízká a jen příležitostně vedla k vysazení léčiva. Celkově byla compliance u tohoto přípravku velmi vysoká (přibližně 99%) a přibližně 90% pacientů léčených solifenacinem dokončilo celou studii trvající 12 týdnů.

b. Tabulka shrnující nežádoucí účinky

četnost	velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné	není známo
Systém orgánových tříd MedDRA	≥1/10	≥1/100 do <1/10	≥1/1000 do <1/100	≥1/10000 do <1/1000	<1/10000	četnost nelze z dostupných údajů určit
Infekce a infestace			infekce močových cest, cystitida			
Poruchy imunitního systému						anafylaktické reakce*
Poruchy metabolismu a výživy						snížení chutě k jídlu* hyperkalemie*

Psychiatrické poruchy					halucinace* stavy zmatenosti	delirium*
Poruchy nervového systému			somnolence dysgeusie	závratě* bolesti hlavy		
Poruchy oka		rozmazané vidění	suché oko			glaukom*
Srdeční poruchy						<i>Torsade de Pointes</i> * prodloužení QT intervalu v EKG* fibrilace síní* palpitace* tachykardie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			sucho v nose			dysfonie*
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	zácpa nauzea dyspepsie bolest břicha	gastroezofageální reflux, suché hrdlo	obstrukce tračníku impakce stolice zvracení*		ileus* břišní diskomfort
Poruchy jater a žlučových cest						poruchy jaterní funkce* abnormální výsledky jaterních testů*
Poruchy kůže a podkožní tkáně			suchá kůže	pruritus* vyrážka*	erythema multiforme* pruritus* vyrážka* kopřivka*	exfoliativní dermatitida*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						svalová slabost*
Poruchy ledvin a močových cest			obtížné močení	retence moči		porucha funkce ledvin*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			únava periferní otoky			

* pozorováno po uvedení přípravku na trh

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10,
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky

Předávkování solifenacin-sukcinátem může mít za následek vážné anticholinergní účinky. Nejvyšší dávka solifenacin sukcinátu, která byla náhodně podána jednotlivému nemocnému byla 280 mg za dobu 5 hodin, které vedla k psychickým změnám nevyžadujícím hospitalizaci.

Léčba

V případě předávkování solifenacin sukcinátem by měl být pacient léčen aktivním uhlím. Výplach žaludku je užitečný, pokud se provede do jedné hodiny, ale nemělo by se vyvolávat zvracení.

Stejně jako u ostatních anticholinergik mohou být příznaky léčeny následujícím způsobem:

- Těžké centrální anticholinergní účinky jako halucinace nebo výrazná excitace: léčit fysostigminem nebo karcholem
- Křeče nebo výrazná excitace: léčit benzodiazepiny
- Respirační insuficience: léčit umělou ventilací
- Tachykardie: léčit betablokátory
- Retence moči: léčit katetrizací
- Mydriáza: léčit pilokarpinem v očních kapkách nebo umístit pacienta do temné místnosti

Stejně jako u ostatních antimuskarinik je třeba při předávkování věnovat zvláštní pozornost pacientům se známým rizikem prodloužení QT intervalu (tj. s hypokalemií, bradykardií nebo současným podáváním léků, které prodlužují QT interval) a relevantních již existujících srdečních chorob (tj. ischemie myokardu, arytmie, městnavého srdečního selhání).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: močová spasmolytika.

ATC kód: G04B D08.

Mechanismus účinku

Solifenacin je kompetitivní antagonist specifických cholinergních receptorů.

Močový měchýř má parasympatickou cholinergní inervaci. Acetylcholin způsobuje kontrakci hladkého svalstva detrusoru prostřednictvím muskarinových receptorů, z nichž rozhodující roli hraje subtyp M_3 . Farmakologické studie in vitro i in vivo ukazují, že solifenacin je kompetitivní inhibitor subtypu M_3 muskarinových receptorů. Dále se prokázalo, že solifenacin je specifickým antagonistou muskarinových receptorů vykazujících žádnou nebo jen nízkou afinitu k různým dalším testovaným receptorům a iontovým kanálům.

Farmakodynamické účinky

Léčba solifenacinem byla testována v dávkách 5 mg a 10 mg v několika dvojité zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických studiích na mužích i ženách s hyperaktivitou močového měchýře.

Jak je uvedeno v příložené tabulce, v porovnání s placebem měly dávky 5 mg a 10 mg za následek statisticky významné zlepšení primárních i sekundárních cílů. Nástup účinku byl pozorován do 1 týdne po zahájení léčby a zůstal po dobu sledovaných 12 týdnů stabilní. Dlouhodobá otevřená studie dokázala, že účinnost přetrvává po dobu alespoň 12 měsíců. Po 12 týdnech se přibližně 50% pacientů, kteří trpěli inkontinencí, zcela zbavilo příhod inkontinence a u 35% pacientů frekvence močení klesla pod 8/den. Léčba příznaků hyperaktivity močového měchýře se pozitivně odrazila v řadě hodnocených kritérií kvality života, jako jsou celkové vnímání zdravotního stavu, vnímání inkontinence, pracovní, fyzická a sociální omezení, emoce, intenzita příznaků, měřítka intenzity, kvalita spánku a zachování životní energie.

Výsledky (souhrnná data) ze 4 kontrolovaných studií Fáze 3 s léčbou v délce 12 týdnů

	<i>Placebo</i>	<i>Solifenacin 5 mg</i>	<i>Solifenacin 10 mg</i>	<i>Tolterodin 2 mg</i>
		<i>1krát denně</i>	<i>1krát denně</i>	<i>2krát denně</i>
<i>Frekvence močení za 24 hod</i>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	11,9	12,1	11,9	12,1
Průměrné snížení z baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
Změna z baseline v %	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
N	1138	552	1158	250
p - hodnota *		<0,001	<0,001	0,004
<i>Frekvence příhod nucení za 24 h</i>				

Průměrná výchozí hodnota (baseline)	6,3	5,9	6,2	5,4
Průměrné snížení z baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
Změna z baseline v %	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
N	1124	548	1151	250
p - hodnota *		<0,001	<0,001	0,031
<i>Frekvence příhod inkontinence za 24 h</i>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	2,9	2,6	2,9	2,3
Průměrné snížení z baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
Změna z baseline v %	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
N	781	314	778	157
p - hodnota *		<0,001	<0,001	0,009
<i>Frekvence příhod nykturie za 24 h</i>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	1,8	2,0	1,8	1,9
Průměrné snížení z baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
Změna z baseline v %	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
N	1005	494	1035	232
p - hodnota *		0,025	<0,001	0,199
<i>Objem moči na 1 močení</i>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Průměrné zvýšení z baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Změna z baseline v %	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
N	1135	552	1156	250
p - hodnota *		<0,001	<0,001	<0,001
<i>Počet vložek za 24 hod</i>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	3,0	2,8	2,7	2,7
Průměrné snížení z baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
Změna z baseline v %	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
N	238	236	242	250
p - hodnota *		<0,001	<0,001	0,010

Poznámka: Ve 4 pivotních studiích byly použity potahované tablety obsahující 10 mg solifenacinu a placebo. Ve 2 ze 4 studií byly použity i potahované tablety obsahující 5 mg solifenacinu a 1 studie zahrnovala i tolterodin v dávce 2 mg 2 x denně.

Ne všechny parametry a léčebné skupiny byly posuzovány v každé jednotlivé studii. Z tohoto důvodu se uvedená čísla pacientů liší podle sledovaného parametru a léčebné skupiny.

* p - hodnota se týká srovnání s placebem.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po užití tablet přípravku Soliflow dosahuje solifenacin maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) za 3 až 8 hodin. Hodnota $t_{\max}$ nezávisí na dávce. Hodnota $C_{\max}$ a plocha pod křivkou (AUC) stoupá proporcionálně s dávkou v rozmezí 5 až 40 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 90%. Příjem potravy nemá na $C_{\max}$ a AUC solifenacinu žádný vliv.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem solifenacinu po intravenózním podání je přibližně 600 litrů. Solifenacin je ve vysoké míře (přibližně 98%) vázán na plazmatické proteiny, především na kyselý alfa₁-glykoprotein.

Biotransformace

Solifenacin je ve významné míře metabolizován v játrech, především cytochromem P 450 3A4 (CYP3A4). Existují nicméně alternativní metabolické dráhy, které k metabolismu solifenacinu rovněž mohou přispívat. Systémová clearance solifenacinu je přibližně 9,5 l/hod a konečný poločas solifenacinu je 45-68 hodin. Po perorálním podání lze v plazmě kromě solifenacinu identifikovat ještě jeden farmakologicky aktivní metabolit (4R-hydroxy-solifenacin) a tři metabolity neaktivní (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacinu).

Eliminace

Po jednorázovém podání 10 mg solifenacinu značeného ¹⁴C bylo přibližně 70% radioaktivity detekováno v moči a 23% ve stolici po dobu 26 dnů. Ukázalo se, že přibližně 11% radioaktivity v moči připadá na nezměněnou léčivou látku; asi 18% na N-oxid metabolit, 9% na 4R-hydroxy-N-oxid metabolit a 8% na 4R-hydroxy metabolit (aktivní).

Proporcionální dávky

V rozmezí terapeutických dávek je farmakokinetika lineární.

Ostatní zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky v závislosti na věku pacienta. Studie na starších pacientech prokázaly, že expozice solifenacinu (po podání 5 mg a 10 mg jednou denně) vyjádřená jako AUC se u zdravých starších osob (65-80 let) nelišila od hodnot mladých zdravých osob (mladších 55 let). U starších osob byla průměrná míra absorpce vyjádřená jako $t_{\max}$ mírně pomalejší a konečný poločas byl přibližně o 20% delší. Tyto malé rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. U dětí a dospívajících nebyla farmakokinetika solifenacinu stanovena.

Pohlaví

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna pohlavím.

Rasa

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna rasou.

Porucha funkce ledvin

Hodnoty AUC a $C_{\max}$ solifenacinu u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin nebyly významně odlišné od hodnot nalezených u zdravých dobrovolníků. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla expozice solifenacinu významně vyšší než v kontrolní skupině: $C_{\max}$ stoupla přibližně o 30%, AUC o více než 100% a $T_{1/2}$ o více než 60%.

Byla pozorována statisticky významná závislost mezi clearance kreatininu a solifenacinu. Farmakokinetika u pacientů léčených hemodialýzou nebyla studována. (Viz body 4.2 a 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) není $C_{\max}$ ovlivněna, AUC se zvyšuje o 60% a $T_{1/2}$ je dvojnásobný. Farmakokinetika solifenacinu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla studována. (Viz body 4.2 a 4.3).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studii pre- a postnatálního vývoje na myších měla léčba matky solifenacinem během kojení za následek nižší míru poporodního přežití, snížení hmotnosti mláďat a jejich pomalejší fyzický vývoj. Na dávce závislé zvýšení mortality bez dřívějších klinických projevů se vyskytlo u juvenilních myší léčených od 10. nebo 21. dne po vrhu dávkami, které dosahovaly farmakologického účinku, a obě skupiny měly ve srovnání se skupinou dospělých myší vyšší mortalitu. U myších mláďat léčených od 10. dne po vrhu byly plazmatické expozice vyšší než u dospělých myší; od 21. dne dále byly systémové expozice srovnatelné jako u dospělých myší. Klinický význam zvýšené mortality u myších mláďat není známý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E464)

Magnesium-stearát (E572)

Potah tablety:

Soliflow 5 mg:

Hypromelóza (E464)

Makrogol 8000

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Soliflow 10 mg:

Hypromelóza (E464)

Makrogol 8000

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

PVC/PVDC/Al blistry, OPA/Al/PVC/Al blistry: 3 roky.

PVC/ACLAR/Al blistry: 3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

PVC/PVDC/Al blistry, OPA/Al/PVC/Al blistry:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

PVC/ACLAR/Al blistry:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

6.5. Druh obalu a velikost balení

Obal:

Tablety mohou být zabaleny v několika typech blistrů: PVC/PVDC/Al, PVC/ACLAR/Al nebo OPA/Al/PVC/Al.

Každý blistr obsahuje 10 tablet. Blistry jsou uloženy v kartonové krabičce.

Velikost balení: 10, 30 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Soliflow 5 mg potahované tablety: 73/169/12-C

Soliflow 10 mg potahované tablety: 73/170/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 3. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 11. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2019