

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arusol 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje solifenacini succinas 10 mg, což odpovídá solifenacinum 7,5 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 161,08 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Světle růžové, kulaté a konvexní potahované tablety o rozměrech 9,0 mm ± 0,2 mm a průměrné tloušťce 3,7 ± 0,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a naléhavosti močení u pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

*Dospělý, včetně starších osob*

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 Arusol u dětí zatím nebyla stanovena. Z tohoto důvodu není solifenacin určen pro podávání dětem.

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Porucha funkce jater*

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

### *Vysoce účinné inhibitory cytochromu P450 3A4*

Pokud se Arusol 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 Arusol se užívá perorálně, polyká se celá tableta a zapíjí tekutinou. Může se užívat s jídlem i bez něj.

## 4.3 Kontraindikace

Solifenacin je kontraindikován u:

- pacientů s močovou retencí, závažnými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolon), myasthenia gravis nebo glaukomem s úzkým úhlem a u pacientů, u kterých existuje riziko vzniku těchto stavů.
- pacientů přecitlivělých na léčivou látku nebo některou z pomocných látek (uvedených v bodě 6.1)
- pacientů podstupujících léčbu hemodialýzou (viz bod 5.2)
- pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz bod 5.2)
- pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin nebo středně těžkým poškozením funkce jater a se současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Přípravek Arusol 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
- těžkým poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min; viz body 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů by neměly překročit 5 mg;
- středně těžkým poškozením funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9; viz body 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů by neměly překročit 5 mg;
- současnou léčbou silným inhibítorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz body 4.2 a 4.5);
- hiátovou hernií/gastroesofageálním refluxem a/nebo s terapií 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 hypokalémie, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt Torsade de pointes.

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

U pacientů, kteří užívají solifenacin-sukcinát, byl hlášen výskyt angioedému, s obstrukcí dýchacích cest. Pokud dojde k výskytu angioedému, podávání solifenacin-sukcinátu má být okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

U pacientů, kteří užívají solifenacin-sukcinát, byl hlášen výskyt anafylaktického šoku. U pacientů, u kterých dojde k výskytu anafylaktických reakcí, má být podávání solifenacin-sukcinátu okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

Plného účinku přípravku Arusol lze dosáhnout nejdříve po 4 týdnech léčby.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Farmakologické interakce

Současné podávání s jinými anticholinergními látkami může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby přípravkem Arusol 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 léčiv, která stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid.

##### Farmakokinetické interakce

*In vitro* studie prokázaly, že v terapeutických koncentracích solifenacin neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 3A4 z lidských jaterních mikrozómů. Solifenacin tedy pravděpodobně neovlivňuje clearance léků metabolizovaných těmito CYP izoenzymy.

##### *Účinky ostatních léčivých přípravků na farmakokinetiku solifenacinu*

Solifenacin je metabolizován CYP3A4. Současné podávání ketokonazolu (200 mg denně), silného inhibítora CYP3A4, má za následek dvojnásobné zvýšení AUC u solifenacinu. Podávání ketakonazolu v dávce 400 mg denně vede k trojnásobnému zvýšení AUC u solifenacinu. Pokud je tedy Arusol

podáván současně s ketokonazolem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, neflavin, itraconazol) v terapeutických dávkách, měla by se jeho maximální dávka omezit na 5 mg (viz bod 4.2).

Současná léčba solifenacinem a silným inhibitorem CYP3A4 je kontraindikována u pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin a středně těžkým poškozením 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*

##### Perorální kontraceptiva

Příjem solifenacinu nevykazuje žádnou farmakokinetickou interakci s kombinovanými perorálními kontraceptivy (ethinylestradiol/levonorgestrel).

##### Warfarin

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

##### Digoxin

Příjem solifenacinu nemá žádný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o ženách, které otěhotněly během užívání solifenacinu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na fertilitu, embryonální a fetální vývoj nebo porod (viz bod 5.3). Míra potenciálního rizika pro člověka není známá. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

### Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování solifenacinu do mateřského mléka. U myši jsou solifenacin a/nebo jeho metabolity vylučovány do mléka a způsobují na dávce závislé špatné prospívání novorozenečným mláďat (viz bod 5.3). Během kojení je tedy třeba se užívání přípravku Arusol vyhnout.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vzhledem k tomu, že solifenacin může stejně jako jiná 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**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Vzhledem k farmakologickému účinku solifenacinu může přípravek Arusol způsobit anticholinergní nežádoucí účinky (obecně) mírné nebo střední závažnosti. Četnost anticholinergních nežádoucích účinků je závislá na dávce.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem solifenacinu bylo sucho v ústech. Vyskytl se u 11% pacientů léčených dávkou 5 mg jednou denně, u 22% pacientů léčených dávkou 10 mg jednou denně a u 4% pacientů užívajících placebo. Závažnost sucha v ústech byla většinou mírná a vedla pouze ojediněle k

přerušení léčby. Obecně byla compliance u tohoto léčivého přípravku velmi vysoká (přibližně 99 %) a přibližně 90 % pacientů dokončilo celou studii trvající 12 týdnů.

#### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

<b>Třídy orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Velmi časté ≥1/10</b>	<b>Časté ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Méně časté ≥1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10000, &lt;1/1000</b>	<b>Velmi vzácné &lt;1/10,000</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace			infekce močových cest, cystitida			
Poruchy imunitního systému						anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy						snížená chuť k jídlu* hyperkalemie*
Psychiatrické poruchy					halucinace* stavy zmatenosti*	delirium*
Poruchy nervového systému			somnolence dysgeuzie	závratě* bolest hlavy*		
Poruchy oka		rozmazané vidění	suchost očí			glaukom*
Srdeční poruchy						Torsade de Pointes* prodloužení QT elektrokardiogramu* fibrilace síní* palpitace* tachykardie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			suchost v nose			dysfonie*
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	zácpa nauzea dyspepsie bolest břicha	choroby spojené s gastroesofageálním refluxem, sucho v hrdle	obstrukce tračnicku zaklíněná stolice, zvracení*		ileus* břišní diskomfort*
Poruchy jater a žlučových cest						jaterní porucha*

						funkční jaterní test abnormální*
Poruchy kůže a podkožní tkáně			suchá kůže	pruritus* vyrážka*	erythema multiforme*, kopřivka*, angioedém*	exfoliativní dermatitida*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						svalová slabost*
Poruchy ledvin a močových cest			obtížné močení	retence moči		poruchy funkce ledvin*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			únava periferní otoky			

\*zaznamenáno 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Předávkování solifenacin sukcinátem může mít za následek vážné anticholinergní účinky. Nejvyšší dávka solifenacin sukcinátu podaná náhodně jednomu pacientovi ve výši 280 mg během 5 hodin 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 1 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 a/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 hypokalémií, 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: Léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence, ATC kód: G04BD08.

#### Mechanismus účinku

Solifenacin je kompetitivní antagonist specifických cholinergních receptorů.

Močový měchýř je chráněn parasymptickou cholinergní inervací. Acetylcholin způsobuje kontrakci hladkého svalstva detrusoru prostřednictvím muskarinových receptorů, z nichž rozhodující roli hraje subtyp M3. Farmakologické studie *in vitro* i *in vivo* ukazují, že solifenacin je kompetitivní inhibitor subtypu M3 muskarinových receptorů. Dále se prokázalo, že solifenacin je specifickým antagonistou muskarinových receptorů vykazujícím žádnou nebo jen nízkou afinitu k různým dalším testovaným receptorům a iontovým kanálům.

#### Farmakodynamické účinky

Solifenacin byl testován v dávkách 5 mg a 10 mg v několika dvojité zasklepených randomizovaných kontrolovaných klinických studiích na mužích i ženách s hyperaktivitou močového měchýře.

Jak je uvedeno v příložené tabulce, v porovnání s placebem měly dávky solifenacinu 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 čtyř kontrolovaných studií fáze 3 s léčbou v délce 12 týdnů*

	<b>Placebo</b>	<b>Solifenacin 5 mg jednou denně</b>	<b>Solifenacin 10 mg jednou denně</b>	<b>Tolterodin 2 mg dvakrát denně</b>
<b>Frekvence močení/24 h</b>				
Průměrná počáteční hodnota	11,9	12,1	11,9	12,1
Průměrné snížení z počáteční hodnoty	1,4	2,3	2,7	1,9
% změna počáteční hodnoty	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Počet příhod nucení/24 h</b>				
Průměrná počáteční hodnota	6,3	5,9	6,2	5,4
Průměrné snížení z počáteční hodnoty	2,0	2,9	3,4	2,1
% změna počáteční hodnoty	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Počet příhod inkontinence/24 h</b>				
Průměrná počáteční hodnota	2,9	2,6	2,9	2,3
Průměrné snížení z počáteční hodnoty	1,1	1,5	1,8	1,1
% změna počáteční hodnoty	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157

p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,009
Počet příhod nokturie/24 h				
Průměrná počáteční hodnota	1,8	2,0	1,8	1,9
Průměrné snížení z počáteční hodnoty	0,4	0,6	0,6	0,5
% změna počáteční hodnoty	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-hodnota*		0,025	<0,001	0,199
Vyprázdněný objem/močení				
Průměrná počáteční hodnota	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Průměrné snížení z počáteční hodnoty	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% změna počáteční hodnoty	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-hodnota*		<0,001	<0,001	<0,001
Počet vložek/24 h				
Průměrná počáteční hodnota	3,0	2,8	2,7	2,7
Průměrné snížení z počáteční hodnoty	0,8	1,3	1,3	1,0
% změna počáteční hodnoty	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,010

Poznámka: Ve 4 pivotních studiích byla použita dávka solifenacinu 10 mg a placebo. Ve 2 ze 4 studií byla použita i dávka solifenacinu 5 mg a jedna studie zahrnovala i tolterodin v dávce 2 mg dvakrát 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 solifenacinu 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 600 litrů. Solifenacin je ve vysoké míře (přibližně 98 %) vázán na plazmatické proteiny, především na kyselý  $\alpha_1$ -glykoprotein.

### Biotransformace

Solifenacin je významně metabolizován v játrech, hlavně cytochromem P 450 3A4 (CYP3A4). Existují nicméně alternativní metabolické dráhy, které k metabolismu solifenacinu mohou také 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  $^{14}C$  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 metabolit).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je v terapeutickém rozmezí dávek lineární.



## Jiné zvláštní skupiny

### *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 jater*

Hodnoty AUC a  $C_{max}$  solifenacinu u pacientů s mírným až středním poškozením ledvin nebyly významně odlišné od hodnot nalezených u zdravých dobrovolníků. U pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 30$  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.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7 až 9) není hodnota  $C_{max}$  ovlivňována, AUC vzrůstá o 60 % a  $t_{1/2}$  na dvojnásobek. Farmakokinetika solifenacinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla studována.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, fertility, embryofetálního vývoje, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje na myších měla léčba matky solifenacinem během kojení za následek nižší míru poporodního přežití, snížení hmotnosti mláďat a jejich pomalejší fyzický vývoj. Tyto parametry byly závislé na dávce a jejich míra je klinicky relevantní. Zvýšená mortalita v závislosti na dávce bez předešlých klinických projevů se vyskytla u mláďat myší, jejichž léčba započala 10. nebo 21. den po narození s dávkami, které dosáhly farmakologického efektu, a obě skupiny měly vyšší mortalitu v porovnání s dospělými jedinci. U myších mláďat, jejichž léčba započala 10. den po porodu, byla expozice v plazmě vyšší než u dospělých myší, při léčbě po 21. dni po porodu a dále byla systémová expozice srovnatelná jako u dospělých myší. Klinický dopad zvýšené mortality u myších mláďat není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tablety:*

kukuřičný škrob  
monohydrát laktosy  
hypromelosa  
magnesium-stearát

#### *Potahová vrstva:*

hypromelosa  
mastek  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety jsou baleny v PVC/PVDC//Al blistru.

Přípravek Arusol potahované tablety je dostupný v blistrech po 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 nebo 200 tabletech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.  
V Borovičkách 278  
252 26 Kosoř  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

73/546/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. 10. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 10. 2020