

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Muscarisan 5 mg potahované tablety
Muscarisan 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje solifenacini succinas 5 mg, což odpovídá solifenacinum 3,8 mg.

Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 49,04 mg laktózy (jako monohydrátu).

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

Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 98,09 mg laktózy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá kulatá potahovaná tableta s vyraženým označením 05 na jedné straně.

Světle růžová kulatá potahovaná tableta s vyraženým označením 10 na jedné straně, s půlicí rýhou na druhé straně.

10mg potahovanou tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba naléhavé inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a urgency, které se mohou vyskytnout u pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře.

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.

Zvláštní populace:

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Proto přípravek Muscarisan není určen k podávání dětem.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Silné inhibitory cytochromu P450 3A4

Pokud se solifenacin-sukcinát podává souběžně s ketokonazolem nebo jinými vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. ritonavir, nelfinavir nebo itraconazol v terapeutických dávkách, nesmí maximální denní dávka přesáhnout 5 mg (viz bod 4.5).

Způsob podání

Muscarisan se užívá perorálně, tablety se nemají žvýkat nebo drtit, a mají se zapíjet tekutinami. Lze jej užívat s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Solifenacin je kontraindikován u pacientů:

- s močovou retencí, těžkými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolonu), myasthenia gravis nebo glaukodem s úzkým úhlem a u pacientů, u kterých existuje riziko vzniku těchto stavů;
- hypersenzitivních na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- léčených hemodialýzou (viz bod 5.2);
- s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2);
- s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou 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 Muscarisan je třeba zvážit jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). Pokud je přítomna infekce močových cest, je nutno zahájit léčbu vhodnými antibiotiky.

Muscarisan 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;
- těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min; viz body 4.2 a 5.2);
dávky u těchto pacientů nesmí překročit 5 mg;
- středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9; viz body 4.2 a 5.2);
dávky u těchto pacientů nesmí překročit 5 mg;
- souběžnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz body 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);
- vegetativní neuropatií.

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

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

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, kteří užívají solifenacin, byl hlášen výskyt anafylaktické reakce. Pokud dojde k výskytu anafylaktické reakce, podávání solifenacinu má být okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

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

Maximálního účinku přípravku Muscarisan lze dosáhnout nejdříve po 4 týdnech léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické interakce

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby přípravkem Muscarisan a zahájením jiné anticholinergní terapie je nutná přestávka přibližně 1 týden. Léčebný účinek solifenacinu může být snížen souběžným 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 mikrozómů. Solifenacin tedy pravděpodobně neovlivňuje clearance léků metabolizovaných těmito CYP enzymy.

Účinky ostatních léčivých přípravků na farmakokinetiku solifenacinu

Solifenacin je metabolizován CYP3A4. Souběžné podávání ketokonazolu (200 mg denně), silného inhibitoru CYP3A4, má za následek dvojnásobné zvýšení AUC solifenacinu, zatímco podávání ketokonazolu v dávce 400 mg denně vede k trojnásobnému zvýšení AUC solifenacinu. Pokud je tedy solifenacin podáván souběžně s ketokonazolem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) v terapeutických dávkách, má se jeho maximální dávka omezit na 5 mg (viz bod 4.2). Souběžná léčba solifenacinem a silným inhibitorem CYP3A4 je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou 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

Perorální kontraceptiva

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

Warfarin

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

Digoxin

Solifenacin nemá žádný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o ženách, které během užívání solifenacinu otěhotněly. Studie na zvířatech neukázaly přímé škodlivé účinky na fertilitu, embryonální/fetální vývoj nebo porod (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Muscarisan se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci.

Kojení

Údaje o vylučování solifenacinu do mateřského mléka nejsou k dispozici. U myši se solifenacin a/nebo jeho metabolity vylučovaly do mléka a způsobovaly na dávce závislé špatné prospívání u novorozenech mláďat (viz bod 5.3). Přípravek Muscarisan nemá být během kojení užíván.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Muscarisan má na schopnost řídit a obsluhovat stroje slabý až středně silný vliv.

Jelikož solifenacin může stejně jako jiná anticholinergika způsobit rozmazané vidění a, méně často, ospalost a únavu (viz bod 4.8), schopnost řídit a obsluhovat stroje může být negativně ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzhledem k farmakologickému účinku solifenacinu může přípravek Muscarisan 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 dávkou 10 mg denně a u 4 % pacientů užívajících placebo. Intenzita tohoto účinku byla obecně nízká a jen příležitostně vedla k vysazení léčiva. Celkově byla compliance u přípravku obsahujícího solifenacin velmi vysoká (přibližně 99 %) a přibližně 90 % pacientů léčených solifenacinem dokončilo celou studii trvající 12 týdnů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1 000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000	Velmi vzácné <1/10 000	Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)
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 intervalu* fibrilace síní* palpitace* tachykardie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			suchost v nose			dysfonie*
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	zácpa, nauzea, dyspepsie, bolest břicha	refluxní choroby jícnu, sucho v krku	obstrukce tračniku, zaklíněná stolice, zvracení*		ileus*, břišní diskomfort*
Poruchy jater a žlučových cest						jaterní porucha* abnormální funkční jaterní test *
Poruchy kůže a podkožní tkáň			suchá kůže	vyrážka*, pruritus*	erythema multiforme*, kopřivka*, angioedém*	exfoliativní dermatitida*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň						svalová slabost *
Poruchy ledvin a močových cest			obtížné močení	retence moči		porucha funkce ledvin*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			únava, periferní otoky			

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

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování solifenacin-sukcinátem může potenciálně způsobovat těžké anticholinergní účinky. Nejvyšší dávka solifenacin-sukcinátu, podaná neúmyslně jednomu pacientovi, byla 280 mg během 5 hodin a vedla ke změnám duševního stavu, které nevyžadovaly hospitalizaci.

Léčba

Při předávkování solifenacin-sukcinátem je nutno pacienta léčit aktivním uhlím. Výplach žaludku je užitečný, pokud se provede v průběhu 1 hodiny po požití, nicméně zvracení by se vyvolávat nemělo.

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

- Těžké centrální anticholinergní účinky jako halucinace nebo výrazná excitace: léčit fysostigminem nebo karbacholem.
- 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 hypokalemií, bradykardií nebo souběžným 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: Urologika, léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence, ATC kód: G04BD08.

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 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

Léčba solifenacinem byla testována v dávkách 5 mg a 10 mg v několika dvojité zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u mužů i žen 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 cílových parametrů. 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 léčby 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

	Placebo	solifenacin 5 mg 1 x denně	solifenacin 10 mg 1 x denně	tolterodin 2 mg 2 x denně
Frekvence močení za 24 h				
Průměrná počáteční 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
Frekvence příhod nucení za 24 h				
Průměrná počáteční 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
Frekvence příhod inkontinence za 24 h				
Průměrná počáteční 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
Frekvence příhod nykturie za 24 h				
Průměrná počáteční 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
Objem moči na 1 močení				
Průměrná počáteční 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
Počet vložek za 24 h				
Průměrná počáteční 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 se solifenacinem se maximálních plasmatických koncentrací (C_{\max}) solifenacinu dosáhne za 3 až 8 hodin. Hodnota t_{\max} není na dávce závislá. Hodnota C_{\max} a plocha pod křivkou (AUC) rostou úměrně dávce v rozmezí od 5 do 40 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 90 %. Příjem potravy nemá na C_{\max} a AUC solifenacinu 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 $\alpha 1$ -glykoprotein.

Biotransformace

Solifenacin je ve významné míře metabolizován v játrech, především cytochromem P450 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 neaktivní metabolity (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).

Linearita/nelinearita

V rozmezí terapeutických dávek je farmakokinetika lineární.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk

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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly významně odlišné od hodnot nalezených u zdravých dobrovolníků. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla expozice solifenacinu významně větší 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 (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 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 karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích prenatálního a postnatálního vývoje u myši způsobovala léčba matky solifenacinem během laktace klinicky relevantními hladinami na dávce závislou nižší míru přežití, snížení hmotnosti mláďat a pomalejší fyzický vývoj.

Zvýšená mortalita v závislosti na dávce bez předešlých klinických projevů se vyskytla u mláďat myši, 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 myši, při léčbě po 21. dni po porodu a dále byla systémová expozice srovnatelná jako u dospělých myši. Klinický dopad zvýšené mortality u myších mláďat není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa

Makrogol 6000

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Muscarisan 5 mg obsahuje navíc:

Žlutý oxid železitý (E 172)

Muscarisan 10 mg obsahuje navíc:

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Tablety v HDPE lahvičkách lze po prvním otevření skladovat po dobu 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Ohledně podmínek uchování po prvním otevření léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potahované tablety jsou dostupné v PVC//Al blistrech nebo v polyethylenových lahvičkách (s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem/vložkou s vysoušedlem), balené v krabičkách.

Velikosti balení v blistrech: 10, 20, 30, 90 nebo 100 potahovaných tablet

Velikosti balení v polyethylenových lahvičkách: 30, 56, 60, 84, 90, 100 nebo 250 potahovaných tablet

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

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Muscarisan 5 mg: 73/295/15-C

Muscarisan 10 mg: 73/296/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 11. 2020