

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Retrim 5 mg potahované tablety  
Retrim 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Retrim 5 mg potahované tablety:

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

Retrim 10 mg potahované tablety:

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

Pomocná látka se známým účinkem

5 mg tableta	67,75 mg monohydrátu laktosy
10 mg tableta	135,5 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

5 mg: světle žlutá potahovaná tableta, kulatá (průměr  $6,00 \pm 0,1$  mm), bikonvexní (tloušťka  $2,60 \pm 0,15$  mm), s vyraženým „S5“ na jedné straně, hladká na druhé straně.

10 mg: světle růžová potahovaná tableta, kulatá (průměr  $7,4.00 \pm 0,1$  mm), bikonvexní (tloušťka  $3,40 \pm 0,15$  mm), s vyraženým „S10“ na jedné straně, hladká na druhé straně.

### 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

*Dospělí, 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 solifenacinu u dětí nebyla dosud stanovena. Z tohoto důvodu se solifenacin nemá používat u dětí.

### *Pacienti s poškozením ledvin*

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu >30 ml/min) není úprava dávky nutná. Pacienty s těžkým poškozením 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 poškozením jater*

U pacientů s mírným poškozením jater není úprava dávky nutná. Pacienty se středně těžkým poškozením 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 solifenacin podává současně s ketokonazolem nebo terapeutickými dávkami jiných vysoce účinných inhibitorů CYP3A4 jako jsou např. ritonavir, nelfinavir nebo itrakonazol, neměla by maximální denní dávka solifenacinu přesáhnout 5 mg (viz bod 4.5).

### Způsob podání

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

## **4.3 Kontraindikace**

Solifenacin je kontraindikován u pacientů:

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

Solifenacin je třeba podávat opatrně pacientům s:

- klinicky významnou obstrukcí odtoku z močového měchýře s rizikem vzniku retence moči;
- poruchami gastrointestinálního traktu obstrukčního typu;
- rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu;
- těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min; viz bod 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů by neměly překročit 5 mg;
- středně těžkým poškozením jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9; viz bod 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů by neměly překročit 5 mg;
- současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.2 a 4.5);
- hiátovou hernií/ gastroesofageálním refluxem a/nebo s terapií léky, které mohou vyvolat nebo zhoršit zánět jícnu (jako jsou bisfosfonáty);
- vegetativní 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.

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

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, 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.

Maximálního účinku solifenacinu lze dosáhnout nejdříve po 4 týdnech léčby.

#### **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 solifenacinem 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 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 ketakonazolu v dávce 400 mg denně vede k trojnásobnému zvýšení AUC u solifenacinu.

Pokud je tedy solifenacin podáván současně s ketokonazolem nebo jinými silnými 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 silným inhibitorem CYP3A4 je kontraindikována u pacientů s těžkým poškozením ledvin a středně těžkým poškozením 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 klinické údaje o ženách, které otěhotněly během užívání solifenacinu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na fertilitu, embryonální/ 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 solifenacinu vyhnout.

## **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 somnolenci a únavu (viz bod 4.8), může být schopnost řídit a obsluhovat stroje negativně ovlivněna.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Vzhledem k farmakologickému účinku solifenacinu může 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 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 dokončilo celou studii trvající 12 týdnů.

### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

MedDRA system orgánových systémů	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100, <1/10	Méně časté ≥1/1 000, <1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 <1/1 000	Velmi vzácné <1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze stanovit)
Infekce a infestace			infekce močových cest, cystitis			
Poruchy imunitního systému						anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy						snížená chuť k jídlu* hyperkalémie*

<b>Psychiatrické poruchy</b>					halucinace* stavy zmatenosti*	delirium*
<b>Poruchy nervového systému</b>			somnolence, dysgeuzie	závratě*, bolesti hlavy*		
<b>Poruchy oka</b>		rozmazan é vidění	suchost očí			glaukom*
<b>Srdeční poruchy</b>						torsade de pointes * prodloužení QT elektrokardiogramu * fibrilace síní* palpitace* tachykardie*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			suchost v nose			dysfonie*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	sucho v ústech	zácpa, nevolnost, dyspepsie, bolest břicha	choroby spojené s gastroesofageál -ním refluxem, sucho v hrdle	obstrukce tračníku, zaklíněná stolice zvracení*		ileus* břišní diskomfort*
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>						jaterní porucha* funkční jaterní test abnormální*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			suchá kůže	pruritus*, vyrážka*,	erythema multiforme* kopřivka* angioedém*	exfoliativní dermatitida*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>						svalová slabost*
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			obtížné močení	retence moči		porucha funkce ledvin*
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](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 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 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: Antispasmodika močových cest, ATC kód: G04BD08.

### Mechanismus účinku

Solifenacin je kompetitivní antagonist specifických cholínergních receptorů.

Močový měchýř má parasympatickou cholínergní inervaci. Acetylcholin způsobuje kontrakci hladkého svalstva detrusoru prostřednictvím muskarinových receptorů, z nichž rozhodující roli hraje subtyp M<sub>3</sub>. Farmakologické studie *in vitro* i *in vivo* ukazují, že solifenacin je kompetitivní inhibitor subtypu M<sub>3</sub> 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 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 v porovnání s placebem. 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, měřítko intenzity, kvalita spánku a zachování životní energie.

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

	<b>Placebo</b>	<b>Solifenacin 5 mg 1 x denně</b>	<b>Solifenacin 10 mg 1 x denně</b>	<b>Tolterodine 2 mg 1 x denně</b>
<b>Frekvence močení za 24 hod</b>				
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
<b>Počet příhod nucení za 24 hod</b>				
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
<b>Počet příhod inkontinence za 24 hod</b>				
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
<b>Počet příhod nykturie za 24 hod</b>				
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
<b>Objem moči na 1 močení</b>				
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
<b>Počet vložek za 24 hod</b>				
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 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 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 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 vliv na  $C_{\max}$  a AUC.

### Distribuce v organismu

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 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 neaktivní metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacinu).

### Eliminace

Po jednorázovém podání 10 mg solifenacinu značeného  $^{14}\text{C}$  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 metabolit N-oxid, 9 % na metabolit 4R-hydroxy-N-oxid a 8 % na metabolit 4R-hydroxy (aktivní metabolit).

### Linearita/nelinearita

V rozmezí terapeutických dávek je farmakokinetika lineární.

### Jiné zvláštní skupiny

#### *Starší osoby*

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 signifikantní.

U dětí a dospívajících nebyla farmakokinetika solifenacinu stanovena.

#### *Pohlaví*

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna pohlavím.

#### *Rasa*

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna rasou.

#### *Poškození ledvin*

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 ledvin (clearance kreatininu  $\leq 30$  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.

### *Poškození jater*

U pacientů se středně těžkým poškozením jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) není  $C_{\max}$  ovlivněna, AUC se zvyšuje o 60 % a  $t_{1/2}$  je dvojnásobný. Farmakokinetika u pacientů s těžkým poškozením jater nebyla studována.

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

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční 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. 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:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa (E464)

Magnesium-stearát (E572)

#### Potah tablety:

##### **5 mg tableta:**

Potahová soustava Opadry 03K520019 žlutá:

HPMC 2910/ hypromelosa (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin (E1518)

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

##### **10 mg tableta:**

Potahová soustava Opadry 03K540030 růžová:

HPMC 2910/ hypromelosa (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin (E1518)

Mastek (E553b)

Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC-Al blistr, papírová krabička

Velikost balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 200 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**

Novatin Limited  
230, Second Floor, Eucharistic Congress Road,  
Mosta, MST 9039, Malta

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Retrim 5 mg: 73/023/18-C

Retrim 10 mg: 73/024/18-C

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

Datum první registrace: 25. 4. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 9. 2023

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 9. 2024