

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DETRUSITOL 1 mg compresse rivestite con film
DETRUSITOL 2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene: tolterodina tartrato 1 mg o 2 mg corrispondenti rispettivamente a 0,68 mg e 1,37 mg di tolterodina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse rivestite con film sono bianche, rotonde e biconvesse.

La compressa da 1 mg ha tacche di incisione sopra e sotto le lettere TO e la compressa da 2 mg ha tacche di incisione sopra e sotto le lettere DT.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti con sindrome da vescica iperattiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (compresi i pazienti anziani):

La dose raccomandata è di 2 mg due volte al giorno, tranne che in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o grave alterazione della funzionalità renale [GFR (clearance inulina) \leq 30 ml/min] per i quali la dose raccomandata è di 1 mg due volte al giorno (Vedi paragrafo 4.4). In caso di effetti indesiderati fastidiosi la dose può essere ridotta da 2 mg a 1 mg due volte al giorno.

L'effetto del trattamento deve essere rivalutato dopo 2-3 mesi (Vedi paragrafo 5.1).

Pazienti pediatrici:

Non è stata dimostrata l'efficacia di Detrusitol nei bambini (Vedi paragrafo 5.1). Pertanto Detrusitol non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Tolterodina è controindicata in pazienti con:

- Ritenzione urinaria
- Glaucoma ad angolo stretto non controllato

- Miastenia grave
- Nota ipersensibilità alla tolterodina o agli eccipienti
- Colite ulcerativa grave
- Megacolon tossico

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tolterodina deve essere usata con cautela in pazienti con:

- Significativa ostruzione al deflusso vescicale con rischio di ritenzione urinaria
- Disturbi gastrointestinali ostruttivi, es. stenosi pilorica
- Alterazione della funzione renale (Vedi paragrafo 4.2)
- Malattia epatica (Vedi paragrafo 4.2 e 5.2)
- Neuropatia a carico del sistema nervoso autonomo
- Ernia iatale
- Rischio di diminuita motilità gastrointestinale

E' stato osservato che la somministrazione di dosi giornaliere multiple da 4 mg (terapeutiche) e 8 mg (sovraterapeutiche) di tolterodina a rilascio immediato determina un prolungamento dell'intervallo QTc (Vedi paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara e dipende dai fattori di rischio e dalle sensibilità del singolo paziente. La tolterodina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per un prolungamento del QT compresi:

- Prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato
- Disturbi elettrolitici quali ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia
- Bradicardia
- Malattie coronariche importanti pre-esistenti (cardiomiopatia, ischemia miocardica, aritmia, scompenso cardiaco)
- Somministrazione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT inclusi farmaci di Classe 1A (p.es. chinidina, procainamide) e di Classe III (p.es. amiodarone, sotalolo), antiaritmici.

In particolare la somministrazione di tolterodina deve essere effettuata con cautela in caso di assunzione di un potente inibitore del CYP3A4 (Vedi paragrafo 5.1). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (Vedi paragrafo 4.5 Interazioni).

Come per tutti gli altri trattamenti per sintomi di urgenza urinaria o incontinenza da urgenza prima del trattamento, devono essere prese in considerazione possibili cause organiche per l'urgenza e la frequenza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei metabolizzatori lenti di CYP2D6, il trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 quali gli antibiotici macrolidi (es: eritromicina e claritromicina), agenti antimicotici (es: chetoconazolo e itraconazolo) e inibitori delle proteasi non è raccomandato a causa di aumenti delle concentrazioni sieriche della tolterodina, con (conseguente) rischio di sovradosaggio (Vedi paragrafo 4.4.).

Il trattamento concomitante con altri farmaci che posseggono proprietà antimuscariniche può determinare effetto terapeutico e reazioni avverse più pronunciati. Al contrario, l'effetto terapeutico della tolterodina può essere ridotto a seguito del trattamento concomitante con agonisti del recettore muscarinico colinergico.

L'effetto di farmaci procinetici come metoclopramide e cisapride può essere diminuito dalla tolterodina.

Il trattamento concomitante con fluoxetina, (un potente inibitore del CYP2D6), non determina un'interazione clinicamente significativa poiché la tolterodina e il suo metabolita CYP2D6-dipendente, 5-idrossimetil tolterodina, sono equivalenti.

Studi di interazione del farmaco non hanno evidenziato interazioni con warfarina o contraccettivi orali in associazione (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Uno studio clinico ha indicato che la tolterodina non è un inibitore metabolico di CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2. Pertanto non è prevedibile un aumento dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati attraverso questi isoenzimi quando somministrati in combinazione con la tolterodina.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di tolterodina in donne in stato di gravidanza.

Studi condotti nell'animale hanno dimostrato effetti di tossicità sulla riproduzione (Vedi paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto.

Pertanto DETRUSITOL non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione della tolterodina nel latte materno. L'uso di tolterodina deve essere evitato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché questo farmaco può causare disturbi di accomodazione o influenzare il tempo di reazione, la capacità di guidare e di usare macchinari può essere modificata negativamente.

4.8 Effetti indesiderati

In considerazione del suo effetto farmacologico, la tolterodina può causare effetti antimuscarinici da lievi a moderati, come secchezza delle fauci, dispepsia e occhi asciutti.

La tabella che segue riporta i dati ottenuti con DETRUSITOL negli studi clinici e quelli provenienti dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa riportata più comunemente è stata la secchezza delle fauci, che si è verificata nel 35% dei pazienti trattati con DETRUSITOL compresse e nel 10% dei pazienti trattati con placebo. La cefalea è stata anche riportata molto comunemente, e si è verificata nel 10,1% dei pazienti trattati con le compresse di DETRUSITOL e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo.

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 e ≤1/10)	Non comune (≥1/1000 e ≤1/100)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Bronchite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità non altrimenti specificata	Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici			Nervosismo	Confusione,

				allucinazioni, disorientamento
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, sonnolenza, parestesia	Compromissione della memoria	
Patologie dell'occhio		Occhi asciutti, visione anormale (inclusa accomodazione anormale)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia, insufficienza cardiaca, aritmia	
Patologie vascolari				Arrossamento della cute
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia, stitichezza, dolore addominale, flatulenza, vomito, diarrea	Riflusso gastroesofageo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Cute secca		Angioedema
Patologie renali e urinarie		Disuria, ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, dolore toracico, edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento ponderale		

Dopo l'inizio della terapia con tolterodina in pazienti che assumevano inibitori della colinesterasi per il trattamento della demenza, sono stati segnalati casi di peggioramento dei sintomi della demenza (es. confusione, disorientamento, illusione).

Pazienti pediatrici

In due studi pediatrici di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati condotti su 710 pazienti pediatrici per 12 settimane, la percentuale di pazienti con infezione del tratto urinario, diarrea e comportamento anomalo è stata più alta nei pazienti trattati con tolterodina rispetto a quelli trattati con placebo (infezione del tratto urinario: tolterodina 6,8%, placebo 3,6%; diarrea: tolterodina 3,3%, placebo 0,9%; comportamento anomalo: tolterodina 1,6%, placebo 0,4% (Vedi paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di tolterodina L-tartrato somministrata come dose singola, a volontari sani, è stata di 12,8 mg. Gli effetti avversi più gravi osservati, sono stati disturbi dell'accomodazione e difficoltà di minzione.

In caso di sovradosaggio, praticare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo.

Trattare i sintomi come segue:

- * gravi effetti anticolinergici centrali (es.allucinazioni, grave eccitazione): somministrare fisostigmina.
- * Convulsioni o eccitazione pronunciata: somministrare benzodiazepine.
- * Insufficienza respiratoria: praticare la respirazione artificiale.
- * Tachicardia: somministrare β -bloccanti.
- * Ritenzione urinaria: utilizzo del catetere.
- * Midriasi: somministrazione gocce oculari di pilocarpina e/o tenere il paziente al buio.

Un aumento dell'intervallo QT è stato osservato con una singola dose giornaliera di 8 mg di tolterodina a rilascio immediato (due volte la dose giornaliera raccomandata della formulazione standard e tre volte l'esposizione massima della formulazione a rilascio prolungato) somministrata nell'arco di 4 giorni. In caso di sovradosaggio di tolterodina, devono essere adottate le misure standard di supporto per la gestione del prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antispastici urinari.

Codice ATC: G04BD07

La tolterodina è uno specifico antagonista competitivo dei recettori muscarinici che in vivo dimostra selettività per la vescica urinaria rispetto alle ghiandole salivari. Uno dei metaboliti della tolterodina (5-idrossimetile derivato), mostra un profilo farmacologico simile a quello del composto progenitore. Nei metabolizzatori veloci questo metabolita contribuisce significativamente all'effetto terapeutico della tolterodina (vedi paragrafo 5.2).

Gli effetti del trattamento possono essere attesi entro 4 settimane.

Effetti del trattamento con Detrusitol 2 mg, due volte al giorno, rispettivamente dopo 4 e 12 settimane, in confronto a placebo (dati cumulativi). Variazioni assolute e percentuali rispetto al basale.

Variabile	Studi a 4 settimane			Studi a 12 settimane		
	Detrusitol 2 mg 2 volte die n=392	Placebo placebo n=189	Significatività statistica vs. *	Detrusitol 2 mg 2 volte die n=354	Placebo placebo n=176	Significatività statistica vs. **
Numero di minzioni nelle 24 ore	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Numero di episodi di incontinenza nelle 24 ore	-1,3 (-38%) n= 288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Volume medio per minzione (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Numero di pazienti con assenza di o con	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

minimi problemi alla
vescica, dopo il
trattamento (%)

n.s. = non significativo; * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Gli effetti della tolterodina sono stati valutati in pazienti, sottoposti ad esame per la valutazione urodinamica di base che, a seguito del risultato dei test urodinamici sono stati collocati nei gruppi urodinamico positivo (urgenza motoria) o urodinamico negativo (urgenza sensitiva). Nell'ambito di ciascun gruppo, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere sia la tolterodina che il placebo. Lo studio non ha prodotto prove convincenti che la tolterodina abbia effetti rispetto al placebo in pazienti con urgenza sensitiva.

Gli effetti clinici della tolterodina sull'intervallo QT si basano sugli ECG ottenuti da oltre 600 pazienti trattati, inclusi pazienti anziani e pazienti con pre-esistenti malattie cardiovascolari. Le alterazioni dell'intervallo QT non hanno presentato differenze significative tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con farmaco attivo.

L'effetto della tolterodina sul prolungamento del QT è stato analizzato ulteriormente su 48 volontari sani (maschi e femmine) di età 18-55 anni. Ai soggetti sono stati somministrati 2 mg *bid* e 4 mg *bid* di tolterodina nella formulazione a rilascio immediato. I risultati (corretti secondo la formula di Fridericia) alle concentrazioni massime di tolterodina (1 ora) hanno evidenziato un incremento medio dell'intervallo QTc di 5.0 e 11.8 msec per le dosi di tolterodina rispettivamente da 2 mg *bid* e 4 mg *bid* e di 19.3 msec per la mofloxacina (400 mg) utilizzata quale farmaco di controllo. Un modello di farmacocinetica/farmacodinamica ha evidenziato che l'intervallo QTc aumenta nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6) trattati con tolterodina 2 mg *bid* in modo sovrapponibile a quanto osservato nei metabolizzatori veloci trattati con 4 mg *bid*. Ad entrambe le dosi di tolterodina, nessun soggetto, indipendentemente dal profilo metabolico, ha superato i 500 msec del valore assoluto di QTcF o ha evidenziato variazioni rispetto al basale di 60 msec. Tali variazioni sono considerate valori soglia particolarmente significativi. La dose di 4 mg *bid* corrisponde ad una esposizione massima (Cmax) pari a tre volte quella ottenuta con la dose terapeutica più alta delle capsule di Detrusitol a rilascio prolungato.

Pazienti pediatrici

L'efficacia nella popolazione pediatrica non è stata dimostrata. Sono stati condotti due studi di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati della durata di 12 settimane con le capsule di tolterodina a rilascio prolungato. Sono stati studiati 710 pazienti pediatrici (486 trattati con tolterodina e 224 trattati con placebo) di età compresa tra 5 e 10 anni con aumentata frequenza urinaria e urgenza urinaria.

In entrambi gli studi, non si è osservata nessuna variazione significativa rispetto al basale tra i due gruppi, per quanto riguarda il numero totale di episodi di incontinenza/settimana (vedi paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche specifiche per questa formulazione: La tolterodina è rapidamente assorbita. Sia la tolterodina che il 5-idrossimetile metabolita raggiungono le massime concentrazioni sieriche 1-3 ore dopo la somministrazione.

L'emivita della tolterodina assunta sotto forma di compresse è di 2-3 ore nei metabolizzatori veloci e di circa 10 ore nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6). Dopo la somministrazione delle compresse, le concentrazioni allo steady state sono raggiunte entro 2 giorni.

Nei metabolizzatori veloci, il cibo non influenza l'esposizione alla tolterodina non-legata e al metabolita attivo 5-idrossimetile, nonostante i livelli della tolterodina aumentino quando assunta con il cibo.

Analogamente non si prevedono modificazioni clinicamente significative nei metabolizzatori lenti.

Assorbimento: Dopo somministrazione orale, tolterodina è soggetta ad un metabolismo di primo passaggio a livello epatico catalizzato dal CYP2D6, che porta alla formazione del metabolita 5-idrossimetile, un metabolita maggiore farmacologicamente equipotente.

La biodisponibilità assoluta della tolterodina è del 17% nei metabolizzatori veloci e del 65% nei metabolizzatori lenti (deficit di CYP2D6).

Distribuzione: La tolterodina e il 5-idrossimetile metabolita si legano principalmente all'orosomucoide. Le frazioni non legate sono rispettivamente il 3,7% e il 36%. Il volume di distribuzione della tolterodina è di 113 litri.

Eliminazione: A seguito di somministrazione orale la tolterodina è ampiamente metabolizzata a livello del fegato.

La via metabolica primaria è mediata dall'enzima polimorfico CYP2D6 e porta alla formazione del 5-idrossimetile metabolita. Ulteriori metabolizzazioni portano alla formazione dei metaboliti acido 5-carbossilico e dell'acido 5-carbossilico N-dealchilato, che costituiscono rispettivamente il 51% e il 29% dei metaboliti ritrovati nelle urine. Una quota (circa il 7%) della popolazione è deficitaria dell'attività CYP2D6. Il profilo di metabolizzazione identificato per tali pazienti (con scarsa capacità di metabolizzazione) è la dealchilazione attraverso gli enzimi CYP3A4 alla N-tolterodina dealchilata, che non determina effetti clinici.

La rimanente parte della popolazione è costituita da metabolizzatori veloci. Nei metabolizzatori veloci la clearance sistemica sierica della tolterodina è di circa 30 l/ora. Nei metabolizzatori lenti la ridotta clearance determina concentrazioni sieriche significativamente aumentate di tolterodina (circa 7 volte) e vengono riscontrate concentrazioni non determinabili del 5-idrossimetile metabolita.

Il metabolita 5-idrossimetile è farmacologicamente attivo ed equipotente rispetto alla tolterodina.

A causa delle differenze nelle caratteristiche del legame proteico della tolterodina e del 5-idrossimetile metabolita, l'esposizione (AUC) della tolterodina libera nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione è simile a quella combinata di tolterodina libera e 5-idrossimetile derivato nei pazienti con attività CYP2D6, quando somministrata allo stesso dosaggio. La sicurezza, la tollerabilità e la risposta clinica sono simili, a prescindere dal fenotipo.

L'escrezione di radioattività dopo somministrazione di [¹⁴C]-tolterodina è circa il 77% nell'urina e il 17% nelle feci. Meno dell'1% della dose è escreto come farmaco invariato e circa il 4% come metabolita 5-idrossimetile. Il metabolita carbossilato e il corrispondente metabolita dealchilato rappresentano rispettivamente circa il 51% e il 29% del ricupero urinario.

Nell'intervallo del dosaggio terapeutico, la farmacocinetica è lineare.

Particolari gruppi di pazienti

Alterazione della funzionalità epatica: nei soggetti affetti da cirrosi epatica viene riscontrata un'esposizione di circa 2 volte superiore di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile (Vedi paragrafo 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzionalità renale: l'esposizione media di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile è raddoppiata nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale [clearance dell'inulina (GFR) ≤ 30 ml/min].

In tali pazienti i livelli plasmatici degli altri metaboliti erano notevolmente aumentati (sino a 12 volte).

Non è nota la rilevanza clinica dell'aumentata esposizione di tali metaboliti.

Non sono disponibili dati in caso di alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (Vedi paragrafo 4.2 e 4.4).

Pazienti pediatrici

L'esposizione della sostanza attiva per dose/mg è simile negli adulti e negli adolescenti. L'esposizione media della sostanza attiva per dose/mg è circa due volte superiore nei bambini tra 5 e 10 anni rispetto agli adulti (Vedi paragrafo 4.2 e 5.1)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicologia, mutagenesi, carcinogenesi e di sicurezza farmacologica non sono stati osservati effetti clinicamente significativi, tranne quelli correlati con gli effetti farmacologici del farmaco.

Studi sulla riproduzione sono stati condotti sui topi e conigli.

Nel topo non c'erano effetti della tolterodina sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva.

La tolterodina ha determinato mortalità embrionale e malformazioni fetali a seguito di esposizione plasmatica (Cmax o AUC) di 20 o 7 volte più elevata rispetto a quelle osservate negli uomini trattati.

Nei conigli non sono stati osservati effetti sulle malformazioni, ma gli studi furono condotti a valori di esposizione plasmatica (Cmax o AUC) di 20 o 3 volte più elevati rispetto a quelli attesi nell'uomo dopo dosi terapeutiche.

La tolterodina, così come i suoi metaboliti attivi nell'uomo, prolunga la durata del potenziale di azione (90% della ripolarizzazione) nelle fibre canine di purkinje (14-75 volte i livelli terapeutici) e blocca il flusso di K⁺ nei canali hERG (cloned human ether-a-go-go-related gene) (0,5-26,1 volte i livelli terapeutici).

Negli studi condotti nei cani a seguito di somministrazione di tolterodina e dei suoi metaboliti attivi nell'uomo (dosi da 3,1 a 61,0 volte superiori ai livelli terapeutici) è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT.

Non è nota la rilevanza clinica di tale effetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina
Calcio fosfato dibasico diidrato
Sodio amido glicollato (tipo B)
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Pellicola di rivestimento:

Granuli di rivestimento contenenti:
Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Acido stearico
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/PVDC e foglio d'alluminio con un rivestimento termosaldante di PVDC o in flaconi di HDPE con tappi di LDPE..

Confezioni: Detrusitol compresse è disponibile in blister di 2x10, 3x10, 5x10 e 10x10 compresse, 1x14, 2x14 e 4x14 compresse, da 280 e 560 compresse e in flaconi da 60 e 500 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito secondo la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DETRUSITOL 1 mg compresse rivestite con film - 28 compresse, AIC n. 034168017
DETRUSITOL 2 mg compresse rivestite con film - 28 compresse, AIC n. 034168029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 gennaio 1999 / 23 marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DETRUSITOL Retard 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato

DETRUSITOL Retard 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato contiene: tolterodina tartrato 2 mg o 4 mg corrispondenti rispettivamente a 1,37 mg e 2,74 mg di tolterodina.

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato da 2 mg contiene un massimo di 61,52 mg di saccarosio.

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato da 4 mg contiene un massimo di 123,07 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

La capsula rigida a rilascio prolungato da 2 mg è blu-verde con impressione in bianco (simbolo e 2).

La capsula rigida a rilascio prolungato da 4 mg è blu con impressione in bianco (simbolo e 4).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti con sindrome da vescica iperattiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (compresi i pazienti anziani):

La dose raccomandata è di 4 mg una volta al giorno, tranne che in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica e grave alterazione della funzionalità renale ($GFR \leq 30$ ml/min) per i quali la dose raccomandata è di 2 mg una volta al giorno (Vedi paragrafo 4.4 e 5.2). In caso di effetti indesiderati fastidiosi la dose può essere ridotta da 4 mg a 2 mg una volta al giorno.

Le capsule rigide a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo e devono essere inghiottite intere.

L'effetto del trattamento deve essere rivalutato dopo 2-3 mesi (Vedi paragrafo 5.1).

Pazienti pediatrici:

Non è stata dimostrata l'efficacia di Detrusitol Retard nei bambini (Vedi paragrafo 5.1). Pertanto Detrusitol Retard non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Tolterodina è controindicata in pazienti con:

- Ritenzione urinaria
- Glaucoma ad angolo stretto non controllato
- Miastenia grave

- Nota ipersensibilità alla tolterodina o agli eccipienti
- Colite ulcerativa grave
- Megacolon tossico

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tolterodina deve essere usata con cautela in pazienti con:

- Significativa ostruzione del collo vescicale con rischio di ritenzione urinaria
- Disturbi gastrointestinali ostruttivi, es. stenosi pilorica
- Insufficienza renale (Vedi paragrafo 4.2 e 5.2)
- Malattia epatica (Vedi paragrafo 4.2 e 5.2)
- Neuropatia a carico del sistema nervoso autonomo
- Ernia iatale.
- Rischio di diminuita motilità gastrointestinale.

E' stato osservato che la somministrazione di dosi giornaliere multiple da 4 mg (terapeutiche) e 8 mg (sovraterapeutiche) di tolterodina a rilascio immediato determina un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara e dipende dai fattori di rischio e dalle sensibilità del singolo paziente. La tolterodina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per un prolungamento del QT compreso:

- Prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato
- Disturbi elettrolitici quali ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia
- Bradicardia
- Malattie coronariche importanti pre-esistenti (cardiomiopatia, ischemia miocardica, aritmia, scompenso cardiaco)
- Somministrazione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT inclusi farmaci di Classe IA (p.es. chinidina, procainamide) e di Classe III (p.es. amiodarone, sotalolo), antiaritmici.

Ciò si applica particolarmente in caso di assunzione di un potente inibitore del CYP3A4 (Vedi paragrafo 5.1). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (Vedi paragrafo 4.5 Interazioni).

Come per tutti gli altri trattamenti per sintomi di urgenza urinaria o incontinenza da urgenza, prima del trattamento, devono essere considerate possibili cause organiche per l'urgenza e la frequenza.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio - galattosio o insufficienza di saccarasi - isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione del CYP2D6, il trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 quali gli antibiotici macrolidi (eritromicina e claritromicina), agenti antimicotici (chetozonazolo e itraconazolo) e inibitori delle proteasi non è raccomandato a causa di aumenti delle concentrazioni sieriche della tolterodina, con (conseguente) rischio di sovradosaggio (Vedi paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con altri farmaci che posseggono proprietà antimuscariniche, può determinare effetto terapeutico e reazioni avverse più pronunciati. Al contrario, l'effetto terapeutico della tolterodina può essere ridotto a seguito del trattamento concomitante con agonisti del recettore muscarinico colinergico.

L'effetto di farmaci procinetici come metoclopramide e cisapride può essere diminuito dalla tolterodina.

Il trattamento concomitante con fluoxetina (un potente inibitore del CYP2D6), non determina un'interazione clinicamente significativa poiché la tolterodina e il suo metabolita CYP2D6-dipendente, 5-idrossimetil tolterodina, sono equivalenti.

Studi di interazione del farmaco non hanno evidenziato interazioni con warfarina o contraccettivi orali in associazione (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Uno studio clinico ha indicato che la tolterodina non è un inibitore metabolico di CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2. Pertanto non è prevedibile un aumento dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati attraverso questi isoenzimi quando somministrati in combinazione con la tolterodina.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di tolterodina in donne in stato di gravidanza. Studi condotti nell'animale hanno dimostrato effetti di tossicità sulla riproduzione (Vedi paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto. Pertanto DETRUSITOL Retard non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione della tolterodina nel latte materno. L'uso di tolterodina deve essere evitato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché questo farmaco può causare disturbi di accomodazione e influenzare il tempo di reazione, la capacità di guidare e di usare macchinari può essere modificata negativamente.

4.8 Effetti indesiderati

In considerazione del suo effetto farmacologico, la tolterodina può causare effetti antimuscarinici da lievi a moderati, come secchezza delle fauci, dispepsia e occhi asciutti.

La tabella che segue riporta i dati ottenuti con DETRUSITOL Retard negli studi clinici e quelli provenienti dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa riportata più comunemente è stata la secchezza delle fauci, che si è verificata nel 23,4% dei pazienti trattati con DETRUSITOL Retard e nel 7,7% dei pazienti trattati con placebo.

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 e ≤1/10)	Non comune (≥1/1000 e ≤1/100)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Sinusite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità non altrimenti specificata	Reazioni anafilattoidi

Disturbi psichiatrici			Nervosismo	Confusione, allucinazioni, disorientamento
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, sonnolenza, cefalea	Parestesia, compromissione della memoria	
Patologie dell'occhio		Occhi asciutti, visione anormale (inclusa accomodazione anormale)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni, insufficienza cardiaca, aritmia	Tachicardia
Patologie vascolari				Arrossamento della cute
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia, stitichezza, dolore addominale, flatulenza, diarrea		Riflusso gastroesofageo, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Angioedema, cute secca
Patologie renali e urinarie		Disuria	Ritenzione urinaria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, edema periferico	Dolore toracico	

Dopo l'inizio della terapia con tolterodina in pazienti che assumevano inibitori della colinesterasi per il trattamento della demenza, sono stati segnalati casi di peggioramento dei sintomi della demenza (es. confusione, disorientamento, illusione).

Pazienti pediatrici

In due studi pediatrici di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati condotti su 710 pazienti pediatrici per 12 settimane, la percentuale di pazienti con infezione del tratto urinario, diarrea e comportamento anomalo è stata più alta nei pazienti trattati con tolterodina rispetto a quelli trattati con placebo (infezione del tratto urinario: tolterodina 6,8%, placebo 3,6%; diarrea: tolterodina 3,3%, placebo 0,9%; comportamento anomalo: tolterodina 1,6%, placebo 0,4% (Vedi paragrafo 5.1)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di tolterodina tartrato somministrata come dose singola, a volontari sani nella formulazione a rilascio immediato, è stata di 12,8 mg. Gli effetti avversi più gravi osservati, furono disturbi dell'accomodazione e difficoltà di minzione.

In caso di sovradosaggio, praticare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo.

Trattare i sintomi come segue:

- gravi effetti anticolinergici centrali (es. allucinazioni, grave eccitazione): somministrare fisostigmina.
- Convulsioni o eccitazione pronunciata: somministrare benzodiazepine.
- Insufficienza respiratoria: praticare la respirazione artificiale.
- Tachicardia: somministrare β -bloccanti.
- Ritenzione urinaria: utilizzo del catetere.
- Midriasi: somministrazione gocce oculari di pilocarpina e/o tenere il paziente al buio.

Un aumento dell'intervallo QT è stato osservato con una singola dose giornaliera di 8 mg di tolterodina a rilascio immediato (due volte la dose giornaliera raccomandata della formulazione standard e tre volte l'esposizione massima della formulazione a rilascio prolungato) somministrata nell'arco di 4 giorni. In caso di sovradosaggio di tolterodina, devono essere adottate le misure standard di supporto per la gestione del prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antispastici urinari.

Codice ATC: G04B D07

La tolterodina è uno specifico antagonista competitivo dei recettori muscarinici che in vivo dimostra selettività per la vescica urinaria rispetto alle ghiandole salivari. Uno dei metaboliti della tolterodina (5-idrossimetile derivato), mostra un profilo farmacologico simile a quello del composto progenitore. Nei metabolizzatori veloci questo metabolita contribuisce significativamente all'effetto terapeutico della tolterodina (vedi paragrafo 5.2).

Gli effetti del trattamento possono essere attesi entro 4 settimane.

Nel programma di Fase III l'endpoint primario fu la riduzione del numero di episodi di incontinenza per settimana e gli endpoints secondari furono la riduzione del numero di minzioni nelle 24 ore e l'aumento del volume medio di urina per minzione. Tali parametri sono riportati nella tabella che segue.

Effetti del trattamento con DETRUSITOL 4 mg Retard, una volta al giorno, dopo 12 settimane, in confronto a placebo. Variazioni assolute e percentuali rispetto al basale. Differenza del trattamento DETRUSITOL vs. placebo: variazione media stimata secondo il metodo dei Minimi Quadrati e intervallo di confidenza al 95%.

	Detrusitol Retard 4 mg 1 volta/die (n=507)	Placebo (n=508)	Differenza trattamento vs placebo: Variazione media e 95% CI	Significatività placebo (p- value)
Numero di episodi di incontinenza per settimana	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Numero di minzioni nelle 24 ore	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Volume medio per minzione (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

* **Intervallo di confidenza al 97,5% secondo Bonferroni.**

Dopo 12 settimane di trattamento il 23,8% (121/507) nel gruppo trattato con DETRUSITOL Retard e il 15,7% (80/508) nel gruppo trattato con placebo riferirono che soggettivamente avevano minimi o nessun problema alla vescica.

Gli effetti della tolterodina sono stati valutati in pazienti, sottoposti ad esame per la valutazione urodinamica di base che, a seguito del risultato dei test urodinamici, sono stati collocati nei gruppi urodinamico positivo (urgenza motoria) o urodinamico negativo (urgenza sensitiva). Nell'ambito di ciascun gruppo, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere sia la tolterodina che il placebo. Lo studio non ha prodotto prove convincenti che la tolterodina abbia effetti rispetto al placebo in pazienti con urgenza sensitiva.

Gli effetti clinici della tolterodina sull'intervallo QT si basano sugli ECG ottenuti da oltre 600 pazienti trattati, inclusi pazienti anziani e pazienti con pre-esistenti malattie cardiovascolari. Le alterazioni dell'intervallo QT non hanno presentato differenze significative tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con farmaco attivo.

L'effetto della tolterodina sul prolungamento del QT è stato analizzato ulteriormente su 48 volontari sani (maschi e femmine) di età 18-55 anni. Ai soggetti sono stati somministrati 2 mg *bid* e 4 mg *bid* di tolterodina nella formulazione a rilascio immediato. I risultati (corretti secondo la formula di Fridericia) alle concentrazioni massime di tolterodina (1 ora) hanno evidenziato un incremento medio dell'intervallo QTc di 5.0 e 11.8 msec per le dosi di tolterodina rispettivamente da 2 mg *bid* e 4 mg *bid* e di 19.3 msec per la mofloxacin (400 mg) utilizzata quale farmaco di controllo. Un modello di farmacocinetica/farmacodinamica ha evidenziato che l'intervallo QTc aumenta nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6) trattati con tolterodina 2 mg *bid* in modo sovrapponibile a quanto osservato nei metabolizzatori veloci trattati con 4 mg *bid*. Ad entrambe le dosi di tolterodina, nessun soggetto, indipendentemente dal profilo metabolico, ha superato i 500 msec del valore assoluto di QTcF o ha evidenziato variazioni rispetto al basale di 60 msec. Tali variazioni sono considerate valori soglia particolarmente significativi. La dose di 4 mg *bid* corrisponde ad una esposizione massima (C_{max}) pari a tre volte quella ottenuta con la dose terapeutica più alta delle capsule di Detrusitol a rilascio prolungato.

Pazienti pediatrici

L'efficacia nella popolazione pediatrica non è stata dimostrata. Sono stati condotti due studi di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati della durata di 12 settimane con le capsule di

tolterodina a rilascio prolungato. Sono stati studiati 710 pazienti pediatrici (486 trattati con tolterodina e 224 trattati con placebo) di età compresa tra 5 e 10 anni con aumentata frequenza urinaria e urgenza urinaria.

In entrambi gli studi, non si è osservata nessuna variazione significativa rispetto al basale tra i due gruppi, per quanto riguarda il numero totale di episodi di incontinenza/settimana (vedi paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche specifiche per questa formulazione: Tolterodina capsule a rilascio prolungato dà luogo a un assorbimento di tolterodina più lento rispetto a quello delle compresse a rilascio immediato. Come risultato, le massime concentrazioni sieriche vengono osservate 4 (2-6) ore dopo la somministrazione delle capsule. L'emivita apparente della tolterodina somministrata sotto forma di capsule è di circa 6 ore nei metabolizzatori veloci e di circa 10 ore nei metabolizzatori lenti (con deficit di CYP2D6).

Dopo la somministrazione delle capsule, le concentrazioni allo *steady state* sono raggiunte entro 4 giorni.

Non c'è alcun effetto del cibo sulla biodisponibilità delle capsule.

Assorbimento: Dopo somministrazione orale, tolterodina è soggetta ad un metabolismo di primo passaggio a livello epatico catalizzato dal CYP2D6, che porta alla formazione del metabolita 5-idrossimetile, un metabolita maggiore farmacologicamente equipotente.

La biodisponibilità assoluta della tolterodina è del 17% nei metabolizzatori veloci e del 65% nei metabolizzatori lenti (deficit di CYP2D6).

Distribuzione: La tolterodina e il 5-idrossimetile metabolita si legano principalmente all'orosomucoide. Le frazioni non legate sono rispettivamente il 3,7% e il 36%. Il volume di distribuzione della tolterodina è di 113 litri.

Eliminazione: A seguito di somministrazione orale la tolterodina è ampiamente metabolizzata a livello del fegato.

La via metabolica primaria è mediata dall'enzima polimorfico CYP2D6 e porta alla formazione del 5-idrossimetile metabolita. Ulteriori metabolizzazioni portano alla formazione dei metaboliti acido 5-carbossilico e dell'acido 5-carbossilico N-dealchilato, che costituiscono rispettivamente il 51% e il 29% dei metaboliti ritrovati nelle urine. Una quota (circa il 7%) della popolazione è deficitaria dell'attività CYP2D6. Il profilo di metabolizzazione identificato per tali pazienti (con scarsa capacità di metabolizzazione) è la dealchilazione attraverso gli enzimi CYP3A4 alla N-tolterodina dealchilata, che non determina effetti clinici.

La rimanente parte della popolazione è costituita da metabolizzatori veloci. Nei metabolizzatori veloci la clearance sistemica sierica della tolterodina è di circa 30 l/ora. Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione la ridotta clearance determina concentrazioni sieriche significativamente aumentate di tolterodina (circa 7 volte) e vengono riscontrate concentrazioni non determinabili del 5-idrossimetile metabolita.

Il metabolita 5-idrossimetile è farmacologicamente attivo ed equipotente rispetto alla tolterodina.

A causa delle differenze nelle caratteristiche del legame proteico della tolterodina e del 5-idrossimetile metabolita, l'esposizione (AUC) della tolterodina libera nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione è simile a quella combinata di tolterodina libera e 5-idrossimetile derivato nei pazienti con attività CYP2D6, quando somministrata allo stesso dosaggio. La sicurezza, la tollerabilità e la risposta clinica sono simili, a prescindere dal fenotipo.

L'escrezione di radioattività dopo somministrazione di [¹⁴C]-tolterodina è circa il 77% nell'urina e il 17% nelle feci. Meno dell'1% della dose è escreto come farmaco invariato e circa il 4% come

metabolita 5-idrossimetile. Il metabolita carbossilato e il corrispondente metabolita dealchilato rappresentano rispettivamente circa il 51% e il 29% del ricupero urinario.

Nell'intervallo del dosaggio terapeutico, la farmacocinetica è lineare.

Particolari gruppi di pazienti

Alterazione della funzionalità epatica: nei soggetti affetti da cirrosi epatica viene riscontrata un'esposizione di circa 2 volte superiore di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile (Vedi paragrafo 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzionalità renale: l'esposizione media di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile è raddoppiata nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale [clearance dell'inulina (GFR) \leq 30 ml/min].

In tali pazienti i livelli plasmatici degli altri metaboliti erano notevolmente aumentati (sino a 12 volte).

Non è nota la rilevanza clinica dell'aumentata esposizione di tali metaboliti.

Non sono disponibili dati in caso di alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (Vedi paragrafo 4.2 e 4.4).

Pazienti pediatrici

L'esposizione della sostanza attiva per dose/mg è simile negli adulti e negli adolescenti. L'esposizione media della sostanza attiva per dose/mg è circa due volte superiore nei bambini tra 5 e 10 anni rispetto agli adulti (Vedi paragrafo 4.2 e 5.1)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicologia, mutagenesi, carcinogenesi e di sicurezza farmacologica non sono stati osservati effetti clinicamente significativi, tranne quelli correlati con gli effetti farmacologici del farmaco.

Studi sulla riproduzione sono stati condotti sui topi e conigli.

Nel topo non c'erano effetti della tolterodina sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva.

La tolterodina ha determinato mortalità embrionale e malformazioni fetali a seguito di esposizione plasmatica (C_{max} o AUC) di 20 o 7 volte più elevata rispetto a quelle osservate negli uomini trattati.

Nei conigli non sono stati osservati effetti sulle malformazioni, ma gli studi furono condotti a valori di esposizione plasmatica (C_{max} o AUC) di 20 o 3 volte più elevati rispetto a quelli attesi nell'uomo dopo dosi terapeutiche.

La tolterodina, così come i suoi metaboliti attivi nell'uomo, prolunga la durata del potenziale di azione (90% della ripolarizzazione) nelle fibre canine di purkinje (14-75 volte i livelli terapeutici) e blocca il flusso di K^+ nei canali hERG (cloned human ether-a-go-go-related gene) (0,5-26,1 volte i livelli terapeutici).

Negli studi condotti nei cani a seguito di somministrazione di tolterodina e dei suoi metaboliti attivi nell'uomo (dosi da 3,1 a 61,0 volte superiori ai livelli terapeutici), è stato osservato un lieve prolungamento dell'intervallo QT.

Non è nota la rilevanza clinica di tale effetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula a rilascio prolungato:

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais)

Ipromellosa

Surelease E-7-19010 limpido:

Etilcellulosa
Trigliceridi a catena media
Acido oleico

Contenuto della capsula a rilascio prolungato (guscio):

Gelatina

Inchiostro per impressione:

Lacca (Shellac)
Titanio diossido (E171)
Glicole propilenico
Simeticone

Coloranti nella capsula a rilascio prolungato da 2 mg (blu-verde):

Indigo carmine (E132)
Ferro ossido giallo (E172)
Titanio diossido (E171)

Coloranti nella capsula a rilascio prolungato da 4 mg (blu):

Indigo carmine (E132)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Flaconi: conservare nel contenitore originale.
Blister: conservare il blister nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DETRUSITOL Retard capsule rigide a rilascio prolungato sono confezionate in blister di PVC/PVDC e foglio d'alluminio con un rivestimento termosaldante di PVDC o in flaconi di HDPE con tappi di LDPE.

Confezioni

DETRUSITOL Retard capsule rigide a rilascio prolungato da 2 e 4 mg è disponibile in blister in confezioni da 7, 14, 28, 49, 84, 98, 280 capsule e in flaconi da 30, 100 e 200 capsule. Le confezioni ospedaliere sono disponibili in blister da 80, 160 e 320 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito secondo la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DETRUSITOL Retard 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

- Scatola da 7 capsule AIC n. 034168031
 - Scatola da 14 capsule AIC n. 034168043
 - Scatola da 28 capsule AIC n. 034168056
 - Scatola da 49 capsule AIC n. 034168068
 - Scatola da 84 capsule AIC n. 034168070
 - Scatola da 98 capsule AIC n. 034168272
 - Scatola da 280 capsule AIC n. 034168082
-
- Flacone da 30 capsule AIC n. 034168120
 - Flacone da 100 capsule AIC n. 034168144

Confezioni ospedaliere (in blister):

- Scatola da 80 capsule AIC n. 034168094
- Scatola da 160 capsule AIC n. 034168106
- Scatola da 320 capsule AIC n. 034168118

DETRUSITOL Retard 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato:

- Scatola da 7 capsule AIC n. 034168157
 - Scatola da 14 capsule AIC n. 034168169
 - Scatola da 28 capsule AIC n. 034168171
 - Scatola da 49 capsule AIC n. 034168183
 - Scatola da 84 capsule AIC n. 034168195
 - Scatola da 98 capsule AIC n. 034168284
 - Scatola da 280 capsule AIC n. 034168207
-
- Flacone da 30 capsule AIC n. 034168245
 - Flacone da 100 capsule AIC n. 034168260

Confezioni ospedaliere (in blister):

- Scatola da 80 capsule AIC n. 034168219
- Scatola da 160 capsule AIC n. 034168221
- Scatola da 320 capsule AIC n. 034168233

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 febbraio 2003 / 23 marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO