

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOLTERODINA DOC 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

TOLTERODINA DOC 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato contiene: tolterodina tartrato 2 mg corrispondenti a 1,37 mg di tolterodina.

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato contiene: tolterodina tartrato 4 mg corrispondenti 2,74 mg di tolterodina.

Eccipiente (i) con effetti noti

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato da 2 mg contiene 32,704 – 34,496 mg di lattosio monoidrato.

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato da 4 mg contiene 65,408 – 68,992 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

TOLTERODINA DOC 2 mg: capsula rigida di gelatina verde opaco – verde opaco, misura 1, contenente 2 compresse bianche, rotonde, biconvesse, rivestite.

TOLTERODINA DOC 4 mg: capsula rigida di gelatina azzurro opaco – azzurro opaco, misura 1, contenente 4 compresse bianche, rotonde, biconvesse, rivestite.

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

Posologia

Adulti (compresi i pazienti anziani):

La dose raccomandata è di 4 mg una volta al giorno, tranne che in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o grave compromissione della funzionalità renale ($GFR \leq 30$ ml/min) per i

1

quali la dose raccomandata è di 2 mg una volta al giorno (vedere 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. L'effetto del trattamento deve essere rivalutato dopo 2-3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Non è stata dimostrata l'efficacia di TOLTERODINA DOC nei bambini (vedere paragrafo 5.1). Pertanto TOLTERODINA DOC non è raccomandata nei bambini.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Tolterodina è controindicata in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ritenzione urinaria
- Glaucoma ad angolo stretto non controllato
- Miastenia grave
- Colite ulcerativa grave
- Megacolon tossico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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
- Compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)
- Malattia epatica (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)
- Neuropatia a carico del sistema nervoso autonomo
- Ernia iatale
- Rischio di diminuita motilità gastrointestinale.

È 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 dalla predisposizione 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, insufficienza cardiaca congestizia)
 - Somministrazione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT inclusi antiaritmici di Classe 1A (p.es. chinidina, procainamide) e di Classe III (p.es. amiodarone, sotalolo).
- Ciò si applica particolarmente in caso di assunzione di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere 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.

Questo medicinale contiene lattosio. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio - galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,00404 mmol (o 0,092988 mg) di sodio per dose. Questo deve essere tenuto in considerazione da pazienti in dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 (chetoconazolo e itraconazolo) e inibitori delle proteasi non è raccomandato a causa di aumenti delle concentrazioni sieriche della tolterodina, con (conseguente) rischio di sovradosaggio (vedere 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 delle sostanze attive metabolizzate attraverso questi isoenzimi quando somministrati in combinazione con la tolterodina.

4.6 Fertilità, gravidanza e 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 (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'essere umano non è noto.

Pertanto tolterodina non è raccomandata 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.

Fertilità

Non sono disponibili dati derivanti da studi sulla fertilità.

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

Poiché questo medicinale 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 delle sue caratteristiche farmacologiche, la tolterodina può causare effetti antimuscarinici da lievi a moderati, come secchezza delle fauci, dispepsia e occhi asciutti.

Le reazioni avverse sono elencate sotto per sistema organo classe e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La tabella che segue riporta i dati ottenuti dagli studi clinici condotti con tolterodina a rilascio prolungato e quelli provenienti dalla farmacovigilanza. La reazione avversa riportata più comunemente è stata la secchezza delle fauci, che si è manifestata nel 23,4% dei pazienti trattati con tolterodina a rilascio prolungato e nel 7,7% dei pazienti trattati con placebo.

Sistema organo classe	Molto comuni ($\geq 1/10$)	Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Non comuni ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)	Non note (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)		

		e anormale)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni, insufficienza cardiaca, aritmia	Tachicardia
Patologie vascolari				Arrossamento della cute
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	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, allucinazioni).

Popolazione pediatrica

In due studi pediatrici di fase III a 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% (vedere paragrafo 5.1)

Segnalazione di 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

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: somministrare 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 a rilascio immediato ed equivalente a 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: sistema genito-urinario e ormoni sessuali.

Sotto-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 endpoint 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.

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

	Tolterodina 4 mg a rilascio prolungato 1 volta/die (n=507)	Placebo (n=508)	Differenza trattamento vs placebo: Variazione media e 95% CI	Significatività statistica vs. placebo (p-value)
Numero di episodi	-11,8 (-54%)	-6,9 (-	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001

di incontinenza per settimana		28%)		
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 97,5 % secondo Bonferroni

Dopo 12 settimane di trattamento il 23,8% (121/507) nel gruppo trattato con tolterodina a rilascio prolungato 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.

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 (C_{max}) pari a tre volte quella ottenuta con la dose terapeutica più alta delle capsule di tolterodina a rilascio prolungato.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nella popolazione pediatrica non è stata dimostrata. Sono stati condotti due studi pediatrici 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'orosomucoside.

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. Un ulteriore metabolismo porta 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 metabolita 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 sostanza attiva invariata 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 della dose terapeutica, la farmacocinetica è lineare.

Particolari gruppi di pazienti

Compromissione 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 (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Compromissione della funzionalità renale

L'esposizione media di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile è raddoppiata nei pazienti con grave compromissione 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 compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

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 (vedere paragrafo 4.2 e 5.1)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità, mutagenesi, carcinogenesi e di sicurezza farmacologica non sono stati osservati effetti clinicamente significativi, tranne quelli correlati con gli effetti farmacologici della sostanza attiva.

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 in terapia.

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 umani (dosi da 3,1 a 61,0 volte superiori ai livelli terapeutici), è stato osservato prolungamento dell'intervallo QT.

Non è nota la rilevanza clinica di tale effetto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina
Poli(vinil acetato)
Povidone
Silice
Sodio laurilsolfato
Docusato sodico
Magnesio stearato
Idrossipropilmetilcellulosa

Composizione della capsula:

- Rosso indigotina (E132)
- Giallo chinolina (solo nei 2 mg) (E104)
- Titanio diossido (E171)
- Gelatina

Il rivestimento della compressa interna è costituito da:

- Etilcellulosa
- Trietil citrato
- Acido metacrilico - etil acrilato copolimero
- 1,2-Propilene glicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Flacone in HDPE: la validità dopo apertura è di 200 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone contenente l'appropriato numero di blister in PVC/PE/PVDC Alluminio ed un foglio illustrativo.

Confezioni per le capsule da 2 mg:

blister in confezioni da 14, 28, 30, 50, 84, 100 capsule a rilascio prolungato

Confezioni per le capsule da 4 mg:

blister in confezioni da 7, 14, 28, 49, 84, 98 capsule a rilascio prolungato

Astuccio in cartone contenente un flacone in HDPE bianco opaco che contiene l'appropriato numero di capsule, con tappo a vite e foglio illustrativo.

Confezioni da 30, 100, 200 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

10

10

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 040824017 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824029 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824031 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 84 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824043 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule in flacone HDPE

AIC 040824056 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 100 capsule in flacone HDPE

AIC 040824068 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 200 capsule in flacone HDPE

AIC 040824070 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 7 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824082 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 14 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824094 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 28 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824106 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 49 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824118 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 84 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824120 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 98 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824132 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule in flacone HDPE

AIC 040824144 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 100 capsule in flacone HDPE

AIC 040824157 - 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 200 capsule in flacone HDPE

AIC 040824169 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 30 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824171 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 50 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

AIC 040824183 - 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato - 100 capsule in blister PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2013

Data del rinnovo più recente: Marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO