



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOLTERODINA DOC Generici 1 mg compresse rivestite con film.

TOLTERODINA DOC Generici 2 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di TOLTERODINA DOC Generici 1 mg contiene 1 mg di tolterodina L-tartrato (equivalente a 0,68 mg di tolterodina).

Ogni compressa rivestita con film di TOLTERODINA DOC Generici 2 mg contiene 2 mg di tolterodina L-tartrato (equivalente a 1,37 mg di tolterodina).

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 0,5 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film da 1 mg sono bianche, rotonde, biconvesse, con "1" inciso su un lato.

Le compresse rivestite con film da 2 mg sono bianche, rotonde, biconvesse, con "2" inciso su un lato e con una linea di incisione sull'altro lato.

La linea d'incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in due dosi uguali.

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 gli anziani)

La dose raccomandata è di 2 mg due volte al giorno, tranne che in pazienti con compromissioni della funzionalità epatica o grave compromissione della funzionalità renale ($GFR \leq 30$ ml/min) per i quali la dose raccomandata è di 1 mg due volte al giorno (vedere 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 (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

L'uso di TOLTERODINA DOC Generici non è raccomandato nei bambini a causa dell'insufficienza di dati di efficacia (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

- 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 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
- compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2)
- 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 (sovratrapieutiche) di tolterodina orale 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 il prolungamento del QT compresi:

- prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato

- disturbi elettrolitici quali ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia
- bradicardia
- malattie cardiache importanti pre-esistenti (cardiomiopatia, ischemia miocardica, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia)
- somministrazione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT inclusi gli antiaritmici di Classe 1A (es. chinidina, procainamide) e di Classe III (es. amiodarone, sotalolo).

Questo è da tenere presente specialmente quando si assumono potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

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.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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 dell' aumento 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 equipotenti.

Studi di interazione farmacologica 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 Fertilità, 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 (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto. Pertanto la 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.

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 delle sue caratteristiche farmacologiche, 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 dagli studi clinici condotti con tolterodina e quelli provenienti dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa riportata più comunemente è stata la secchezza delle fauci, che si è manifestata nel 35% dei pazienti trattati con tolterodina e nel 10% dei pazienti trattati con placebo. La cefalea è stato un evento molto comune che si è verificato nel 10,1% dei pazienti trattati con tolterodina e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo.

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 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, disturbi della visione inclusi disturbi di accomodazione		
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	Reflusso 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, delirio).

Popolazione pediatrica

In due studi pediatrici di fase 3 randomizzati, controllati verso placebo, in doppio cieco 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 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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di tolterodina 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 da tolterodina, 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 a rilascio immediato equivalente a tre volte l'esposizione massima della formulazione in capsule 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antispastici urinari, codice ATC: G04B D07

Meccanismo d'azione

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 (vedere paragrafo 5.2).

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento possono essere attesi entro 4 settimane.

Effetti del trattamento con tolterodina 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		
	Tolterodina 2 mg due volte al giorno	Placebo	Significatività statistica vs placebo	Tolterodina 2 mg due volte al giorno	Placebo	Significatività statistica vs placebo
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 minimi problemi alla vescica, dopo il trattamento (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

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 sia 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 3 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 da incontinenza 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 (vedere paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche specifiche per questa formulazione

La tolterodina è rapidamente assorbita. Sia la tolterodina sia 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, la maggior parte dei pazienti, 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 l.

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 (metabolizzatori lenti) è la dealchilazione attraverso gli enzimi CYP3A4 alla N-tolterodina dealchilata, che non contribuisce all'effetto clinico. La rimanente parte della popolazione è costituita da metabolizzatori veloci. Nei metabolizzatori veloci la clearance sistemica 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 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 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

- *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 a 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, genotossicità, carcinogenesi e di sicurezza farmacologica non sono stati osservati effetti clinicamente significativi, eccetto quelli correlati con gli effetti farmacologici del medicinale.

Studi sulla riproduzione sono stati condotti in topi e conigli.

Nel topo non ci sono stati effetti della tolterodina sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva.

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

Nei conigli non sono stati osservati effetti sulle malformazioni, ma gli studi sono stati condotti a valori di esposizione plasmatica (C_{max} o AUC) di 20 o 3 volte più elevati rispetto a quelli attesi negli uomini trattati.

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 ether-a-go-go-related gene (hERG) (0,5-26,1 volte i livelli terapeutici). Negli studi condotti nei cani a seguito di somministrazione di tolterodina e dei suoi metaboliti umani (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 della compressa

Cellulosa microcristallina
Calcio fosfato dibasico diidrato
Sodio amido glicolato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Glicole polietilenico
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PE/PVDC-Alluminio.
Confezione da 14 e 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 039882016 – 1 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC 039882030 – 1 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC 039882093 – 2 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
AIC 039882117 – 2 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 gennaio 2013

Data del rinnovo più recente: 08 agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2024