



DETRUSITOL RETARD 2 mg gélules à libération prolongée, B/14
DETRUSITOL RETARD 4 mg gélules à libération prolongée, B/14

Tartrate de toltérodine

Date : 22/03/2016, V0.00

Pays de réf : Italie
Tunisia

Mention Légale Longue

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DETRUSITOL RETARD 2 mg gélules à libération prolongée
DETRUSITOL RETARD 4 mg gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule à libération prolongée contient 2 ou 4 mg de tartrate de toltérodine correspondant respectivement à 1,37 mg et 2,74 mg de toltérodine.

Chaque gélule à libération prolongée à 2 mg contient 61,52 mg de saccharose au maximum.
Chaque gélule à libération prolongée à 4 mg contient 123,07 mg de saccharose au maximum.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules à libération prolongée.

Les gélules à libération prolongée de 2 mg sont bleues-vertes avec une impression blanche (symbole et 2).

Les gélules à libération prolongée de 4 mg sont bleues avec une impression blanche (symbole et 4).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes (y compris les personnes âgées) :

La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour, sauf chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère ($GFR \leq 30$ ml/min) chez qui la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2). En cas d'effets indésirables gênants, la dose peut être réduite de 4 mg à 2 mg une fois par jour.

Les gélules à libération prolongée peuvent être prises avec ou sans nourriture et doivent être avalées entières.

L'efficacité du traitement doit être réévaluée après 2 à 3 mois (voir rubrique 5.1).

Patients pédiatriques :

L'efficacité de Détrusitol RETARD chez l'enfant n'a pas été démontrée (voir rubrique 5.1). Par conséquent, Détrusitol RETARD n'est pas recommandé chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

La toltérodine est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une rétention urinaire
- un glaucome à angle fermé non contrôlé
- une myasthénie grave
- une hypersensibilité connue à la toltérodine ou à l'un des excipients
- une colite ulcéreuse sévère
- un mégacôlon toxique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toltérodine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant :

- une obstruction vésicale significative avec risque de rétention urinaire
- des troubles obstructifs gastro-intestinaux, par exemple une sténose du pylore
- une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2)
- une pathologie hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2)
- une neuropathie végétative
- une hernie hiatale
- un risque de diminution de la motilité gastro-intestinale

Il a été démontré que de multiples doses quotidiennes orales de toltérodine à libération immédiate 4 mg (thérapeutiques) et 8 mg (suprathérapeutiques) prolongeaient l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de ces résultats n'est pas claire et dépendra des facteurs de risque et de la sensibilité propres à chaque patient. La toltérodine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, tels que :

- un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté
- des perturbations d'électrolytes, par exemple hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie
- une bradycardie
- des maladies cardiaques préexistantes significatives (cardiomyopathie, ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive)
- une administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris des antiarythmiques de la classe IA (par ex. quinidine, procainamide) et de la classe III (par ex. amiodarone, sotalol).

Ceci s'applique particulièrement lors de l'administration de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 5.1). Le traitement concomitant aux puissants inhibiteurs du CYP3A4 doit être évité (voir rubrique 4.5. Interactions).

Comme pour tous les traitements des symptômes d'impériosité urinaire et d'incontinence urinaire par impériosité, une origine organique d'incontinence impérieuse et de la fréquence doit être recherchée avant tout traitement.

Les patients atteints d'une maladie héréditaire rare telle qu'une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas utiliser ce médicament.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

Un traitement concomitant par voie systémique par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 , tels que les antibiotiques macrolides (érythromycine et clarithromycine), les antifongiques (kétoconazole et itraconazole) ou les antiprotéases, est déconseillé en raison de l'augmentation des concentrations sériques en toltérodine chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 et du risque (subséquent) de surdosage qui en découle (voir rubrique 4.4).

Un traitement concomitant avec d'autres médicaments possédant des propriétés antimuscariniques, peut entraîner des effets thérapeutiques et des effets indésirables plus prononcés. Inversement, l'effet thérapeutique de la toltérodine peut être réduit par une administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques de type muscarinique.

L'effet des prokinétiques tels que le métoclopramide et le cisapride peut être réduit par la toltérodine.

Un traitement concomitant par la fluoxétine (un puissant inhibiteur du CYP2D6) n'entraîne pas d'interaction cliniquement significative puisque la toltérodine et son métabolite CYP2D6 dépendant, la toltérodine 5-hydroxyméthylée, sont équipotents.

Des études d'interactions médicamenteuses ont montré l'absence d'interaction avec la warfarine ou les contraceptifs oraux combinés (éthinyloestradiol /levonorgestrel).

Une étude clinique a montré que la toltérodine n'est pas un inhibiteur métabolique des CYP 2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ou 1A2. En conséquence, une augmentation des taux plasmatiques de médicaments métabolisés par ces iso-enzymes est peu probable en cas d'administration concomitante avec la toltérodine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données suffisantes sur de l'utilisation de la toltérodine chez la femme enceinte.

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Par conséquent, DETRUSITOL RETARD est déconseillé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée relative au passage de la toltérodine dans le lait maternel n'est disponible. La toltérodine est à éviter pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament pouvant causer des troubles de l'accommodation et influencer le temps de réaction, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être perturbée.

4.8 Effets indésirables

En raison de son effet pharmacologique, la toltérodine peut provoquer des effets antimuscariniques légers à modérés tels qu'une sécheresse de bouche, une dyspepsie et une sécheresse oculaire.

Le tableau ci-dessous résume les données recueillies sur le DETRUSITOL RETARD lors d'études cliniques et après sa mise sur le marché. L'effet indésirable le plus souvent rapporté est une sécheresse de la bouche survenue chez 23,4 % des patients traités par DETRUSITOL RETARD et chez 7,7 % des patients recevant un placebo.

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 et <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)	
Infections et infestations		Sinusite		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité non spécifiée	
Affections psychiatriques			Nervosité	
Affections du système nerveux		Étourdissements, somnolence, céphalées	Paresthésie, troubles de la mémoire	
Affections oculaires		Sécheresse des yeux, troubles de la vision (y compris troubles de l'accommodation)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques			Palpitations, insuffisance cardiaque, arythmie	Tachycardie
Affections vasculaires				
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche	Dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, flatulence, diarrhée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Affections rénales et des voies urinaires		Dysurie	Rétention urinaire	
Troubles systémiques et état du site d'administration		Fatigue, œdèmes périphériques	Douleurs thoraciques	

Des cas d'aggravation des symptômes de démence (par ex. confusion, désorientation, idées délirantes) ont été rapportés après qu'un traitement par la toltérodine ait été initié chez des patients prenant des inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement de la démence.

Patients pédiatriques

Dans deux études de phase III, pédiatriques, en double-aveugle, contrôlées par placebo, randomisées, étalées sur 12 semaines, et auxquelles un total de 710 patients pédiatriques participait, la proportion de patients avec des infections des voies urinaires, de la diarrhée et

un comportement anormal, était plus importante chez les patients traités avec de la toltérodine que chez les patients traités avec un placebo (infection des voies urinaires : toltérodine 6,8 %, placebo 3,6 % ; diarrhée : toltérodine 3,3 %, placebo 0,9 % ; comportement anormal : toltérodine 1,6 %, placebo 0,4 %) (Voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

La plus forte dose de tartrate de toltérodine administrée en prise unique à des volontaires humains est de 12,8 mg de la formule à libération immédiate. Les effets indésirables les plus sévères qui en résultaient ont été des troubles de l'accommodation et des difficultés de miction.

En cas de surdosage avec la toltérodine, effectuer un lavage gastrique et administrer du charbon activé.

Traiter les symptômes de la manière suivante :

- Effets anticholinergiques centraux sévères (par exemple hallucinations, excitation sévère) : administrer de la physostigmine.
- Convulsions ou excitations prononcées : administrer des benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire : mettre en place une respiration artificielle.
- Tachycardie : administrer des β -bloquants.
- Rétention urinaire : traiter par cathétérisation.
- Mydriase : administrer des gouttes ophtalmiques de pilocarpine et/ou placer le patient dans une pièce sombre.

Une augmentation de l'intervalle QT a été observée en administrant une dose quotidienne totale de 8 mg de toltérodine à libération immédiate (équivalent à deux fois la dose quotidienne recommandée pour la formule à libération immédiate et à trois fois l'exposition maximale pour la formule à libération prolongée en gélules) administrée pendant 4 jours. En cas de surdosage de toltérodine, des mesures de soutien standard pour la prise en charge de la prolongation QT doivent être adoptées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antispasmodiques urinaires.
Code ATC : G04B D07

La toltérodine est un antagoniste compétitif spécifique des récepteurs muscariniques qui présente, *in vivo*, une sélectivité plus élevée pour la vessie que pour les glandes salivaires. L'un des métabolites de la toltérodine (le dérivé 5-hydroxyméthylé) présente un profil pharmacologique similaire à celui de la molécule-mère. Chez les métaboliseurs rapides, ce métabolite contribue de façon significative à l'effet thérapeutique (voir rubrique 5.2).

L'effet thérapeutique peut être attendu dans les 4 semaines.

Dans le programme de phase III, le principal critère d'évaluation était la diminution du nombre d'épisodes d'incontinence par semaine. Les critères d'évaluation secondaires étaient la réduction du nombre de mictions par 24 heures et l'augmentation du volume moyen évacué par miction. Ces paramètres sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Effet du traitement par DETRUSITOL RETARD 4 mg une fois/jour après 12 semaines, par rapport au placebo. Modification en valeur absolue et en pourcentage par rapport à l'état initial. Différence thérapeutique entre le DETRUSITOL et le placebo : différence moyenne estimée par la méthode des moindres carrés et intervalle de confiance à 95 %

	Detrusitol RETARD 4 mg 1 fois/jour (n=507)	Placebo (n=508)	Différence par rapport au placebo : Différence moyenne et IC 95 %	Signification statistique par rapport au placebo (p- valeur)
Nombre d'épisodes d'incontinence par semaine	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2 ; -2,5)*	<0,001
Nombre de mictions par 24 heures	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Volume moyen évacué par miction (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14 ; 26)	<0,001

* *Intervalle de confiance à 97,5 % selon Bonferroni*

Après 12 semaines de traitement, 23,8 % des patients (121/507) du groupe DETRUSITOL RETARD et 15,7 % des patients (80/508) du groupe placebo ont rapporté de façon subjective qu'ils ne présentaient pas de troubles vésicaux ou seulement des troubles vésicaux mineurs.

L'effet de la toltérodine a été évalué chez des patients examinés au départ sur base d'une évaluation urodynamique, et suivant ces résultats urodynamiques, ils ont été orientés vers le groupe urodynamique positif (impériosité motrice) ou le groupe urodynamique négatif (impériosité sensorielle). Dans chaque groupe, les patients étaient choisis au hasard pour recevoir soit la toltérodine, soit le placebo. L'étude n'a pas pu fournir la preuve évidente que la toltérodine avait des effets supérieurs à ceux du placebo chez les patients atteints d'impériosité sensorielle.

Les effets cliniques de la toltérodine sur l'intervalle QT ont été basés sur des ECG réalisés chez plus de 600 patients traités, notamment des personnes âgées et des patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante. Les variations dans les intervalles QT ne différaient pas de manière significative entre les groupes placebo et les groupes traités.

L'effet de la toltérodine sur la prolongation QT a été étudié davantage chez 48 volontaires sains hommes et femmes âgés de 18 à 55 ans. Les sujets se sont vus administrer 2 mg *deux fois par jour* et 4 mg *deux fois par jour* de toltérodine, formule à libération immédiate. Les résultats (avec correction de Fridericia) pour la concentration maximale de toltérodine (1 heure) ont montré des augmentations moyennes de l'intervalle QTc de 5,0 et 11,8 ms pour des doses respectives de toltérodine de 2 mg *deux fois par jour* et 4 mg *deux fois par jour* et 19,3 ms pour la moxifloxacin (400 mg) utilisée comme témoin interne actif. Un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique a estimé que les augmentations de l'intervalle QTc chez les métaboliseurs lents (dépourvus de CYP2D6) traités avec 2 mg de toltérodine *deux fois par jour* étaient comparables aux augmentations de l'intervalle QTc observées chez les métaboliseurs rapides recevant 4 mg de toltérodine *deux fois par jour*. Pour les deux doses de toltérodine et quel que soit son profil métabolique, aucun sujet n'a dépassé les seuils spécifiques de 500 ms pour le QTcF absolu ou de 60 ms pour la modification par rapport à la valeur initiale. Ces modifications sont considérées comme des seuils particulièrement importants. La dose de 4 mg *deux fois par jour* correspond à trois fois l'exposition maximale (C_{max}) obtenue avec la dose thérapeutique la plus forte de Détrusitol gélules à libération prolongée.

Patients pédiatriques

L'efficacité chez la population pédiatrique n'a pas été démontrée. Dans deux études de phase III, pédiatriques en double-aveugle, contrôlées par placebo, randomisées, étalées sur 12 semaines, des gélules à libération prolongée ont été utilisées. Un total de 710 patients pédiatriques (486 sur toltérodine et 224 sur placebo), âgés de 5 à 10 ans, avec de la pollakiurie et de l'incontinence urinaire par impériosité a été étudié.

Dans les deux études, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant le changement par rapport au niveau de référence pour le nombre total de périodes d'incontinence/semaine (voir rubrique 4.8)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques de cette forme : L'absorption de la toltérodine est plus lente avec les gélules à libération prolongée qu'avec les comprimés à libération immédiate. Par conséquent, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 4 (2-6) heures après l'administration des gélules. La demi-vie apparente de la toltérodine administrée sous forme de gélules est d'environ 6 heures chez les métaboliseurs rapides et d'environ 10 heures chez les métaboliseurs lents (dépourvus de CYP2D6).

Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 4 jours qui suivent l'administration des gélules.

Les aliments n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité des gélules.

Absorption : Après administration orale, la toltérodine fait l'objet d'une métabolisation catalysée par le CYP2D6 lors du premier passage hépatique, ce qui entraîne la formation du dérivé 5-hydroxyméthylé, un métabolite majeur pharmacologiquement équipotent.

La biodisponibilité absolue de la toltérodine est de 17 % chez les métaboliseurs rapides (la majorité des patients) et de 65 % chez les métaboliseurs lents (dépourvus de CYP2D6).

Distribution : La toltérodine et son métabolite le 5-hydroxyméthylé se lient essentiellement à l'orosomucoïde

Les fractions non liées représentent respectivement 3,7 % et 36 %. Le volume de distribution de la toltérodine est de 113 litres.

Élimination : Après administration orale, la toltérodine est intensivement métabolisée par le foie.

Sa principale voie métabolique, par l'intermédiaire de l'enzyme polymorphe CYP2D6, mène à la formation du métabolite 5-hydroxyméthylé. L'étape suivante mène à la formation des métabolites d'acide 5-carboxylique et d'acide 5-carboxylique N-désalkylé, qui représentent respectivement 51 % et 29 % des métabolites retrouvés dans les urines. Une partie de la population (environ 7 %) est dépourvue de l'activité CYP2D6. La voie métabolique identifiée chez ces individus (métaboliseurs lents) est la désalkylation via le CYP3A4 en toltérodine N-désalkylée qui ne contribue pas à l'effet clinique.

Le reste de la population est composé de métaboliseurs rapides. La clairance systémique de la toltérodine chez les métaboliseurs rapides est d'environ 30 l/h. Chez les métaboliseurs lents, la clairance réduite entraîne des concentrations sériques de toltérodine significativement plus élevées (environ 7 fois) ; les concentrations du métabolite 5-hydroxyméthylé sont négligeables.

Le métabolite 5-hydroxyméthylé est pharmacologiquement actif et équipotent à la toltérodine.

En raison des différences entre la toltérodine et son métabolite 5-hydroxyméthylé en ce qui concerne les caractéristiques de liaison aux protéines, l'exposition (ASC) de toltérodine non liée est, chez les métaboliseurs lents, comparable à l'exposition combinée de toltérodine non liée et du métabolite 5-hydroxyméthylé chez les patients possédant une activité CYP2D6 et recevant des doses identiques. La sécurité, la tolérance et la réponse clinique sont comparables, quel que soit le phénotype.

La radioactivité excrétée après administration de toltérodine [¹⁴C] est d'environ 77 % dans l'urine et de 17 % dans les fèces. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée et environ 4 % sous forme du métabolite 5-hydroxyméthylé. Le métabolite carboxylé et le métabolite désalkylé correspondant représentent respectivement environ 51 % et 29 % de l'excrétion urinaire.

Aux doses thérapeutiques, la pharmacocinétique est linéaire.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques : chez les sujets présentant une cirrhose du foie, l'exposition de la toltérodine non liée et du métabolite 5-hydroxyméthylé est environ deux fois plus importante (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisants rénaux : l'exposition moyenne de la toltérodine non liée et de son métabolite 5-hydroxyméthylé est deux fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de l'inuline GFR < 30 ml/min).

Les concentrations plasmatiques des autres métabolites sont nettement augmentées (jusqu'à 12 fois) chez ces patients.

La pertinence clinique de cette augmentation en métabolites n'est pas connue.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients pédiatriques

L'exposition de la substance active par mg de dose est égale pour les adultes et les adolescents. L'exposition moyenne de la partie active par mg de dose est environ deux fois

plus importante chez les enfants de 5 à 10 ans que chez les adultes (voir rubriques 4.2 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité, de génotoxicité, de carcinogénicité et de sécurité pharmacologique aucun effet cliniquement significatif n'a été observé en dehors de ceux relatifs à l'effet pharmacologique du médicament.

Des études sur la reproduction ont été réalisées sur la souris et le lapin.

Chez la souris, la toltérodine n'avait aucun effet sur la fertilité et la fonction reproductrice.

La toltérodine entraînait la mort ou des malformations embryonnaires à des expositions plasmatiques (C_{max} ou ASC) 20 ou 7 fois supérieures à celles utilisées lors du traitement chez l'être humain.

Chez le lapin, aucun effet tératogène n'a été observé mais les études ont été conduites à des expositions plasmatiques (C_{max} ou ASC) 20 ou 3 fois supérieures à celles appliquées sur l'être humain.

Tout comme ses métabolites actifs chez l'homme, la toltérodine prolonge la durée du potentiel d'action (90 % de repolarisation) au niveau des fibres de Purkinje chez le chien (14 à 75 fois les taux thérapeutiques) et inhibe le courant K^+ dans les canaux clonés apparentés au gène humain dit « éther-à-go-go » (gène hERG) (0,5 à 26,1 fois les taux thérapeutiques).

Chez le chien, un allongement de l'intervalle QT a été observé suite à l'administration de toltérodine ou de ses métabolites humains (3,1 à 61,0 fois les concentrations thérapeutiques).

La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule à libération prolongée :

Sphères de sucre (contenant du saccharose et de l'amidon de maïs)

Hypromellose

Surelease E-7-19010 clear :

Éthylcellulose

Triglycérides à chaîne moyenne

Acide oléique

Contenu de la gélule à libération prolongée (enveloppe) :

Gélatine

Encre d'impression :

Gomme-laque

Dioxyde de titane (E171)

Propylèneglycol

Siméthicone

Colorants dans la gélule à libération prolongée bleu-vert à 2 mg :

Carmin indigo (E 132)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Dioxyde de titane (E171)

Colorants dans la gélule à libération prolongée bleu à 4 mg :

Carmin indigo (E 132)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilité

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Flacon : conserver dans l'emballage d'origine.

Plaquettes thermoformées : conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules à libération prolongée DETRUSITOL RETARD sont conditionnées soit sous forme de plaquettes thermoformées en PVC/PVDC et feuille d'aluminium recouverte d'un film PVDC thermocollant, soit en flacons en PEHD avec fermeture en PEBD.

Présentations

Les gélules à libération prolongée DETRUSITOL RETARD 2 ou 4 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 7, 17, 28, 49, 84, 98 ou 280 gélules et en flacons de 30, 100 et 200 gélules

Les présentations à usage hospitalier sont disponibles en plaquettes thermoformées de 80, 160 et 320 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMÉROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DETRUSITOL RETARD 2 mg gélules à libération prolongée :

7963061: 14 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

DETRUSITOL RETARD 4 mg gélules à libération prolongée :

7963062: 14 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste II.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21 octobre 2015