

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Detrusitol[®] 1 mg film tablete

Detrusitol[®] 2 mg film tablete

INN: tolterodin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Detrusitol 1 mg film tablete:

Jedna film tableta sadrži 1 mg tolterodin L-tartarata (što odgovara 0,68 mg tolterodina).

Detrusitol 2 mg film tablete:

Jedna film tableta sadrži 2 mg tolterodin L-tartarata (što odgovara 1,37 mg tolterodina).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Detrusitol 1 mg film tablete:

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete, sa jedne strane imaju utisnutu oznaku "TO", a iznad i ispod ove oznake nalaze se utisnuti lukovi.

Detrusitol 2 mg film tablete:

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete, sa jedne strane imaju utisnutu oznaku "DT", a iznad i ispod ove oznake nalaze se utisnuti lukovi.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija urinarne inkontinencije, nemogućnosti odlaganja mokrenja i/ili povećane učestalosti mokrenja i nagona na mokrenje koji se mogu javiti kod pacijenata sa sindromom hiperaktivne bešike.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli (uključujući i starije osobe)

Preporučena doza iznosi 2 mg dva puta dnevno, izuzev kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije ≤ 30 mL/min) za koje se preporučuje doza od 1 mg dva puta dnevno (videti odeljak 4.4). U slučaju pojave neprijatnih neželjenih dejstava doza se može smanjiti sa 2 mg na 1 mg dva puta dnevno.

Nakon 2-3 meseca potrebno je ponovo proceniti efekat terapije (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijski pacijenti:

Efikasnost primene leka Detrusitol nije dokazana kod dece (videti odeljak 5.1). Stoga se primena leka Detrusitol kod dece ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

Tolterodin je kontraindikovan kod pacijenata sa:

- urinarnom retencijom
- neregulisanim glaukomom zatvorenog ugla
- miastenijom gravis
- poznatom preosetljivošću na tolterodin ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- teškim oblikom ulceroznog kolitisa
- toksičnim megakolonom

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tolterodin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata:

- koji su pod rizikom za nastanak urinarne retencije usled značajne opstrukcije mokraćnog kanala
- sa opstruktivnim poremećajima gastrointestinalnog trakta npr. stenoza pilorusa
- sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2)
- sa oboljenjem jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2)
- sa autonomnom neuropatijom
- sa hijatus hernijom
- koji su pod rizikom za pojavu smanjenog gastrointestinalnog motiliteta

Pokazano je da višestruka oralna primena ukupne dnevne doze tolterodina sa trenutnim oslobađanjem od 4 mg (terapijska doza) i 8 mg (supraterapijska doza) produžava QTc interval (videti odeljak 5.1). Klinički značaj ovih nalaza nije jasan i zavisi od prisustva individualnih faktora rizika i osetljivosti pacijenta.

Tolterodin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što su:

- kongenitalno ili dokazano stečeno produženje QT intervala
- poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija
- bradikardija
- relevantna postojeća oboljenja srca (npr. kardiomiopatija, ishemija miokarda, aritmija, kongestivna srčana insuficijencija)
- istovremena primena lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval uključujući klasu IA (hinidin, prokainamid) ili klasu III (sotalol, amjodaron) antiaritmika.

Ovo se posebno odnosi na primenu snažnih CYP3A4 inhibitora (videti odeljak 5.1). Treba izbegavati istovremenu terapiju snažnim CYP3A4 inhibitorima (videti odeljak 4.5 *Interakcije*).

Kod pacijenata sa učestalim i nekontrolisanim mokrenjem svakako treba isključiti organske razloge za nastajanje simptoma pre otpočinjanja lečenja tolterodinom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne preporučuje se istovremena sistemska primena snažnih CYP3A4 inhibitora, kao što su makrolidni antibiotici (npr. eritromicin i klaritromicin), antimikotici (npr. ketokonazol i itrakonazol) i antiproteaze, zbog povećanja koncentracije tolterodina u serumu kada se ovi lekovi istovremeno primene kod slabih CYP2D6 metabolizatora, sa (posledičnim) rizikom od predoziranja (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena lekova koji imaju antimuskarinska svojstva može dovesti do izraženijih terapijskih efekata i neželjenih dejstava. S druge strane, terapijski efekti tolterodina mogu biti smanjeni istovremenom primenom agonista muskarinskih holinergičkih receptora.

Efekti prokinetika kao što su metoklopramid i cisaprid mogu biti smanjeni pri istovremenoj primeni tolterodina.

Istovremena primena sa fluoksetinom (snažni CYP2D6 inhibitor) ne rezultira pojavom klinički značajnih interakcija, imajući u vidu da su tolterodin i njegov CYP2D6-zavisni metabolit, 5-hidroksimetil tolterodin, ekvipotentni.

Ispitivanja interakcija između lekova nisu pokazala da postoji interakcija sa varfarinom i kombinovanim oralnim kontraceptivima (etinil estradiol/levonorgestrel).

Klinička studija je pokazala da tolterodin nije metabolički inhibitor CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 i 1A2. Stoga se ne očekuje porast koncentracija u plazmi lekova koji se metabolišu ovim izoenzimima kada se primenjuju istovremeno sa tolterodinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primeni tolterodina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se primena leka Detrusitol tokom trudnoće ne preporučuje.

Dojenje

Ne postoje podaci o izlučivanju tolterodina u majčino mleko, pa njegovu primenu treba izbegavati za vreme dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost za upravljanje vozilima i rukovanje mašinama može biti smanjena zbog poremećaja akomodacije i uticaja na brzinu reagovanja.

4.8. Neželjena dejstva

Zbog svojih farmakoloških dejstava, tolterodin može prouzrokovati blage i umerene antimuskarinske efekte, kao što su suvoća usta, dispepsija i suvoća oka.

U tabeli u nastavku teksta prikazani su podaci o neželjenim dejstvima leka Detrusitol iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Najčešće prijavljivana neželjena reakcija je bila suvoća usta, koja se javila kod 35% pacijenata lečenih lekom Detrusitol, i 10% ispitanika u kontrolnoj grupi lečenih placebo. Glavobolja je takođe veoma često prijavljivana i javljala se kod 10,1% pacijenata lečenih lekom Detrusitol i kod 7,4% pacijenata koji su primali placebo.

| | Veoma česta (≥1/10) | Česta (≥1/100 do <1/10) | Povremena (≥1/1000 do <1/100) | Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) |
|--------------------------------|--------------------------------|--|---|---|
| Infekcije i infestacije | | Bronhitis | | |
| Poremećaji imunskog sistema | | | Preosetljivost koja nije na drugi način opisana | Anafilaktoidne reakcije |
| Psihijatrijski poremećaji | | | Nervoza | Konfuzija, halucinacije, dezorijentisanost |
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja | Vrtoglavica, somniaencija, parestezija | Poremećaj pamćenja | |

| | | | | |
|--|-------------|---|---|-----------------|
| Poremećaji oka | | Suvoća očiju, poremećaj vida uključujući poremećaj akomodacije | | |
| Poremećaji uha i labirinta | | Vertigo | | |
| Kardiološki poremećaji | | Palpitacije | Tahikardija, insuficijencija srca, aritmija | |
| Vaskularni poremećaji | | | | Naleti crvenila |
| Gastrointestinalni poremećaji | Suvoća usta | Dispepsija, konstipacija, abdominalni bol, flatulencija, povraćanje, dijareja | Gastroezofagealni refluks | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Suva koža | | Angioedem |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | | Dizurija, retencija urina | | |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | | Zamor, bol u grudima, periferni edem | | |
| Ispitivanja | | Povećanje telesne mase | | |

Slučajevi pogoršanja simptoma demencije (npr. konfuzija, dezorijentisanost, sumanutost) zabeleženi su nakon započinjanja terapije tolterodinom kod pacijenata koji primaju inhibitore holinesteraze u terapiji demencije.

Pedijatrijski pacijenti

U dva pedijatrijska, randomizovana, placebo kontrolisana, dvostruko slepa ispitivanja faze III sprovedena u trajanju od 12 nedelja sa ukupno 710 uključenih pedijatrijskih pacijenata, procenat pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta, dijarejom i poremećajem ponašanja bio je veći u grupi pacijenata lečenih tolterodinom u odnosu na onu koja je primala placebo (infekcija urinarnog trakta: tolterodin 6,8%, placebo 3,6%; dijareja: tolterodin 3,3%, placebo 0,9%; poremećaj ponašanja: tolterodin 1,6%, placebo 0,4%) (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Najveća pojedinačna doza tolterodin L-tartarata koja je primenjena kod zdravih dobrovoljaca je 12,8 mg. Najteža neželjena dejstva su bila poremećaj akomodacije i otežano mokrenje.

U slučaju predoziranja tolterodinom treba primeniti gastričnu lavažu i aktivni uglj. Simptome treba lečiti na sledeći način:

- Teški centralni antiholinergički efekti (npr. halucinacije, teška ekscitacija): fizostigmin
- Konvulzije ili izražena ekscitacija: benzodiazepini
- Respiratorna insuficijencija: veštačko disanje – respirator
- Tahikardija: beta blokatori
- Retencija urina: kateterizacija bešike
- Midrijaza: pilokarpin kapi za oči i/ili staviti pacijenta u tamnu sobu

Produženje QT intervala zabeleženo je pri primeni ukupne dnevne doze od 8 mg tolterodina sa trenutnim oslobađanjem (dva puta više od preporučene dnevne doze za formulaciju sa trenutnim oslobađanjem i ekvivalentno trostrukoj maksimalnoj izloženosti prilikom primene formulacije u vidu kapsula sa produženim oslobađanjem), tokom perioda od četiri dana. U slučaju predoziranja tolterodinom potrebno je primeniti standardne suportivne mere za zbrinjavanje produženja QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi, urinarni spazmolitici

ATC šifra: G04BD07

Tolterodin je kompetitivni, selektivni antagonist muskarinskih receptora. *In vivo* selektivnost tolterodina za mokraćnu bešiku je veća od selektivnosti za pljuvačne žlezde. Jedan od metabolita tolterodina (5-hidroksimetil derivat) ima farmakološke osobine slične kao osnovni lek. Kod pacijenata sa snažnim metabolizmom, ovaj metabolit značajno doprinosi dejstvu leka (videti odeljak 5.2).

Može se očekivati da se terapijski efekti postignu u roku od 4 nedelje.

Efekat terapije lekom Detrusitol od 2 mg primenjenim dva puta dnevno, posle 4 i 12 nedelja, u poređenju sa placeboom (zbirni podaci). Apsolutna promena i promena u procentima u odnosu na početne vrednosti.

| Parametar | 4-nedeljna studija | | | 12-nedeljna studija | | |
|--|--|----------------------|---|--|----------------------|---|
| | Detrusitol 2 mg dva puta dnevno | Placebo | Statistička značajnost u odnosu na placebo | Detrusitol 2 mg dva puta dnevno | Placebo | Statistička značajnost u odnosu na placebo |
| Broj mikcija u toku 24 sata | -1,6 (-14%) n=392 | -0,9 (-8%) n=189 | * | -2,3 (-20%) n=354 | -1,4 (-12%) n=176 | ** |
| Broj epizoda inkontinencije u toku 24 sata | -1,3 (-38%) n=288 | -1,0 (-26%) n=151 | ns | -1,6 (-47%) n=299 | -1,1 (-32%) n=145 | * |
| Srednji volumen pražnjenja po mikciji (mL) | +25 (+17%) n=385 | +12 (+8%) n=185 | *** | +35 (+22%) n=354 | +10 (+6%) n=176 | *** |

| | | | | | | |
|--|--------------|-------------|----|--------------|--------------|----|
| Broj pacijenata bez ili sa minimalnim urinarnim problemima po završetku terapije (%) | 16% n=394 | 7% n=190 | ** | 19% n=356 | 15% n=177 | ns |
|--|--------------|-------------|----|--------------|--------------|----|

ns=nesignifikantno; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Efekti tolterodina su ispitivani kod pacijenata koji su na osnovu urodinamskih ispitivanja pre početka terapije klasifikovani u dve grupe: urodinamski pozitivne (motorna hitnost) i urodinamski negativne (senzorna hitnost). Potom su pacijenti obe grupe randomizovani da primaju ili tolterodin ili placebo. Ova studija nije pružila ubedljive dokaze da tolterodin deluje efikasnije od placeba kod pacijenata sa senzornom hitnošću.

Klinički uticaj tolterodina na QT interval ispitivan je na EKG zapisima dobijenim kod 600 lečenih pacijenata, uključujući starije pacijente i pacijente sa već postojećim kardiovaskularnim oboljenjem. Promene u QT intervalima nisu se značajno razlikovale između grupe koja je primala placebo i terapijske grupe.

Uticaj tolterodina na produženje QT intervala dalje je ispitivan kod 48 zdravih muških i ženskih dobrovoljaca starosti od 18 do 55 godina. Ispitanicima je davan tolterodin u dozi od 2 mg i 4 mg dva puta dnevno kao formulacija sa trenutnim oslobađanjem. Rezultati (*Fridericia* korekcija) pri maksimalnoj koncentraciji tolterodina (1 sat nakon primene), pokazali su srednje povećanje QTc intervala od 5,0 milisekundi za dozu tolterodina od 2 mg dva puta dnevno i 11,8 milisekundi za dozu tolterodina od 4 mg dva puta dnevno, kao i povećanje od 19,3 milisekundi za moksifloksacin (400 mg) koji je primenjivan kao aktivna, interna kontrola. Na osnovu farmakokinetičkog/farmakodinamskog modela je procenjeno da se povećanje QTc intervala kod pacijenata sa slabim metabolizmom (bez CYP2D6) koji su lečeni sa 2 mg tolterodina dva puta dnevno može uporediti sa onim zabeleženim kod pacijenata sa ekstenzivnim metabolizmom koji su primali 4 mg dva puta dnevno. Kod obe doze tolterodina, ni jedan ispitanik, nezavisno od njegovog metaboličkog profila, nije premašio vrednost od 500 milisekundi za apsolutni QTcF ili 60 milisekundi u odnosu na početnu vrednost, a koje se smatraju graničnim vrednostima i koje zahtevaju naročitu pažnju. Doza od 4 mg dva puta dnevno odgovara trostrukoj maksimalnoj izloženosti (C_{max}) koja se dobija prilikom primene najviše terapijske doze Detrusitol kapsula sa produženim oslobađanjem.

Pedijatrijski pacijenti

Nije pokazana efikasnost u pedijatrijskoj populaciji. Sprovedena su dva pedijatrijska, randomizovana, placebo kontrolisana, dvostruko slepa, dvanaestonedeljna ispitivanja faze 3 u kojima su primenjivane kapsule tolterodina sa produženim oslobađanjem. Ispitivano je ukupno 710 pedijatrijskih pacijenata (486 koji su primali tolterodin i 224 koji su primali placebo), uzrasta 5-10 godina, sa učestalim mokrenjem i nagonom inkontinencijom urina. Nije zabeležena značajna razlika između dve grupe ni u jednom od ispitivanja u pogledu promene u odnosu na početne vrednosti broja epizoda inkontinencije nedeljno (videti odeljak 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke osobine specifične za ovu formulaciju: Tolterodin se brzo resorbuje. Tolterodin i njegov aktivni 5-hidroksimetil metabolit dostižu maksimalnu koncentraciju u serumu posle 1-3 sata od uzimanja leka. Poluvreme eliminacije tolterodina primenjenog u obliku tableta je od 2-3 sata kod pacijenata sa snažnim metabolizmom i oko 10 sati kod onih sa slabim metabolizmom (bez CYP2D6). Ravnotežna koncentracija leka se postiže u toku dva dana od primene tableta.

Hrana nema uticaja na ukupnu izloženost nevezanom tolterodinu i njegovom aktivnom 5-hidroksimetil metabolitu kod snažnih metabolizatora, iako je koncentracija tolterodina povećana uzimanjem hrane. Kod slabih metabolizatora se ne očekuju klinički relevantne promene.

Resorpcija: Nakon oralne primene tolterodin podleže metabolizmu prvog prolaza u jetri koji katalizuje CYP2D6, što dovodi do stvaranja 5-hidroksimetil derivata, glavnog farmakološki ekvipotentnog metabolita. Apsolutna bioraspoloživost tolterodina je 17% kod snažnih metabolizatora, što čini većinu pacijenata, i 65% kod slabih metabolizatora (bez CYP2D6).

Distribucija: Tolterodin i 5-hidroksimetil metabolit primarno se vezuju za orozomukoid (α 1-kiselni glikoprotein). Frakcije koje nisu vezane iznose 3,7%, odnosno 36%. Volumen distribucije tolterodina iznosi 113 litara.

Eliminacija: Tolterodin se nakon oralnog doziranja ekstenzivno metaboliše u jetri. Primarni metabolički put je posredovan polimorfnim enzimom CYP2D6 i dovodi do stvaranja 5-hidroksimetil metabolita. Dalji metabolizam dovodi do stvaranja 5-karboksilne kiseline i N-dealkilovanih metabolita 5-karboksilne kiseline, koji čine 51%, odnosno 29% metabolita koji se mogu naći u urinu. Deo populacije (oko 7%) je bez CYP2D6 aktivnosti. Identifikovani metabolički put za ove pojedince (osobe sa slabim metabolizmom) je dealkilacija putem CYP3A4 do N-dealkilovanog tolterodina, koji ne doprinosi kliničkom efektu. Ostatak populacije smatra se osobama sa snažnim metabolizmom. Sistemski klirens tolterodina kod osoba sa snažnim metabolizmom iznosi oko 30 L/h. Kod osoba sa slabim metabolizmom smanjeni klirens dovodi do značajno viših koncentracija tolterodina u serumu (oko 7 puta) i zabeležene su zanemarljive koncentracije 5-hidroksimetil metabolita.

5-hidroksimetil metabolit je farmakološki aktivan i ekvipotentan sa tolterodinom. Zbog razlika u vezivanju tolterodina i 5-hidroksimetil metabolita za proteine, izloženost (PIK) nevezanog tolterodina kod slabih metabolizatora je slična kombinovanoj izloženosti slobodnom tolterodinu i 5-hidroksimetil metabolitu kod pacijenata sa CYP2D6 aktivnošću koje su na istom terapijskom režimu. Bezbednost, podnošljivost i klinička efikasnost su slični bez obzira na fenotip.

Eliminacija radioaktivnog [14 C]-tolterodina je oko 77% putem urina i 17% stolicom. Manje od 1% leka se detektuje u urinu u nepromenjenom obliku, a oko 4% je u obliku 5-hidroksimetil metabolita. U urinu se nalazi oko 51% karboksilovanih metabolita i oko 29% dealkilovanih metabolita.

Farmakokinetika je linearna u opsegu terapijskih doza.

Posebne populacije pacijenata:

Oštećena funkcija jetre: dva puta veća izloženost nevezanom tolterodinu i 5-hidroksimetil metabolitu su otkrivene kod pacijenata sa cirozom jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećena funkcija bubrega: Srednja izloženost nevezanom tolterodinu i njegovom 5-hidroksimetil metabolitu je dvostruko veća kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens inulina - brzina glomerularne filtracije ≤ 30 mL/min). Koncentracija drugih metabolita u plazmi je značajno povećana kod ovih pacijenata (do 12 puta). Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Ne postoje podaci koji se odnose na blago i umereno oštećenje bubrežne funkcije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijski pacijenti

Izloženost aktivnom delu po mg doze je slična kod odraslih i adolescenata. Srednja izloženost aktivnom delu po mg doze je oko dva puta veća kod dece uzrasta 5-10 godina nego kod odraslih (videti odeljke 4.2 i 5.1).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenosti, kao i farmakološkim studijama bezbednosti primene leka nisu primećeni klinički relevantni efekti, osim farmakoloških efekata leka.

Reproduktivne studije su sprovedene na miševima i kunićima.

Kod miševa, tolterodin nije uticao na fertilitet i reproduktivnu funkciju. U plazma koncentraciji većoj 20 ili 7 puta nego kod ljudi (C_{max} ili PIK) tolterodin je prouzrokovao smrt i malformacije embriona (redom).

Kod kunića, nisu opisane malformacije embriona, ali u ovim studijama su koncentracije leka (C_{max} ili PIK) bile veće 20 ili 3 puta nego kod ljudi.

Tolterodin, kao i njegov aktivni metabolit, produžavaju trajanje akcionog potencijala (90% repolarizacija) purkinijeovih vlakana psa (14-75 terapijskih koncentracija) i blokiraju K^+ struju kod kloniranih humanih hERG kanala (0,5 – 26,1 terapijskih koncentracija). Kod pasa produženje QT intervala je primećeno posle primene tolterodina i njegovog aktivnog metabolita (3,1 – 61,0 terapijskih koncentracija). Klinički značaj ovih nalaza je nepoznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat

Natrijum-skrobglikolat (tip B)

Magnezijum-stearat

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film tablete:

Hipromeloza

Celuloza, mikrokristalna

Stearinska kiselina

Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC-Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 14 film tableta (28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD, Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Detrusitol, film tablete, 28 x 1 mg: 515-01-02889-16-001

Detrusitol, film tablete, 28 x 2 mg: 515-01-02891-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Detrusitol, film tablete, 28 x 1 mg: 21.12.2000.

Detrusitol, film tablete, 28 x 2 mg: 21.12.2000.

Datum poslednje obnove dozvole:

Detrusitol, film tablete, 28 x 1 mg: 15.05.2017.

Detrusitol, film tablete, 28 x 2 mg: 15.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2017.