

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

UROFLOW 1 comprimate filmate 1 mg

UROFLOW 2 comprimate filmate 2 mg

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

UROFLOW 1 Fiecare comprimat filmat conține hidrogenotartrat de tolterodină 1 mg.

UROFLOW 2 Fiecare comprimat filmat conține hidrogenotartrat de tolterodină 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

UROFLOW 1: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă.

UROFLOW 2: Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al incontinenței urinare cu senzație de micțiune imperioasă și/sau al frecvenței urinare crescute cu senzație de micțiune imperioasă care pot să apară la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți (inclusiv vârstnici)*

Doza recomandată este de 2 mg de două ori pe zi, cu excepția pacienților cu insuficiență hepatică sau cu o insuficiență renală severă ( $\text{RFG} \leq 30 \text{ ml/min}$ ), la care doza recomandată este de 1 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4). În cazul unor reacții adverse neplăcute, doza poate fi redusă de la 2 mg la 1 mg, de două ori pe zi.

Efectul tratamentului trebuie reevaluat după 2-3 luni de tratament (vezi pct. 5.1).

### *Copii și adolescenți*

Nu a fost demonstrată eficacitatea tolterodinei la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1). Ca urmare, nu se recomandă utilizarea tolterodinei la copii și adolescenți.

### **4.3 Contraindicații**

Tolterodina este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Retenție urinară
- Glaucom cu unghi închis necontrolat terapeutic
- Miastenia gravis
- Colită ulcerativă severă
- Megacolon toxic.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tolterodina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu:

- Obstrucție subvezicală semnificativă cu risc de retenție urinară
- Tulburări obstructive gastrointestinale, de exemplu stenoză pilorică
- Insuficiență renală (vezi pct. 4.2)
- Boală hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2)
- Neuropatie vegetativă
- Hernie hiatală
- Risc de motilitate gastrointestinală redusă.

S-a demonstrat că administrarea repetată de tolterodină cu eliberare imediată în doze totale de 4 mg (doză terapeutică) și 8 mg (supradoză terapeutică) prelungește intervalului QT (vezi pct. 5.1).

Relevanța clinică a acestor observații este neclară și va depinde de factorii de risc individuali și sensibilitatea fiecărui pacient. Tolterodina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, incluzând:

- Prelungire dobândită sau congenitală, diagnosticată, a intervalului QT
- Tulburări electrolitice precum hipokaliemie, hipomagneziemie și hipocalcemie
- Bradicardie
- Afecțiuni cardiace relevante preexistente (adică cardiomiopatie, ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă)
- Administrarea concomitentă de medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, procainamidă) și clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

Acest lucru este valabil în special când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 5.1).

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitat (vezi pct. 4.5).

Similar tuturor tratamentelor pentru simptomele de incontinență urinară cu senzație de micțiune imperioasă, înaintea inițierii tratamentului trebuie excluse cauzele organice ale micțiunilor frecvente și imperioase.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică, practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se recomandă administrarea sistemică concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 precum antibiotice macrolidice (de exemplu eritromicină și claritromicină), medicamente antifungice (de exemplu ketoconazol și intraconazol) și inhibitorii de protează, din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de tolterodină la persoanele cu metabolizare redusă pe calea CYP2D6 și a riscului consecutiv de supradoză (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de medicamente având proprietăți antimuscarinice poate determina un efect terapeutic și reacții adverse mai intense. Invers, efectul terapeutic al tolterodinei poate fi redus prin administrarea concomitentă de agonști ai receptorilor colinergici muscarinici.

Efectele prokineticelor cum este metoclopramida și cisaprida, pot fi reduse de către tolterodină.

Tratamentul concomitent cu fluoxetină (un inhibitor puternic al CYP2D6) nu determină interacțiuni semnificative clinic, deoarece tolterodina și metabolitul său dependent de CYP2D6, 5-hidroximetil tolterodina, sunt echipotenți.

Studiile privind interacțiunile medicamentoase nu au evidențiat interacțiuni cu warfarina sau contraceptivele orale combinate (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un studiu clinic a evidențiat faptul că tolterodina nu este un inhibitor al metabolizării prin CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 sau 1A2. Ca urmare, nu se așteaptă o creștere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt metabolizate de către acest sistem de izoenzime în cazul administrării concomitente a acestora cu tolterodină.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tolterodinei la gravide.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut.

Ca urmare, tolterodina nu este recomandată în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind eliminarea de tolterodină în laptele uman. Tolterodina trebuie evitată în timpul alăptării.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Având în vedere faptul că acest medicament poate provoca tulburări de acomodare și poate influența timpul de reacție, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

#### 4.8 Reacții adverse

Prin efectul său farmacologic, tolterodina poate induce efecte antimuscarinice ușoare până la moderate, precum xerostomie, dispepsie și uscăciune oculară.

Tabelul de mai jos prezintă datele obținute din studii clinice cu tolterodină și cele obținute după punerea pe piață. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost xerostomia care a apărut la 35% dintre pacienții tratați cu tolterodină comprimate și la 10% dintre cei pacienții la care s-a administrat placebo. Cefaleea a fost, de asemenea, raportată foarte frecvent și a apărut la 10,1% dintre pacienții tratați cu tolterodină comprimate și la 7,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Bronșită		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate nespecificată în altă parte	Reacții anafilactoide
Tulburări psihice			Nervozitate	Confuzie, halucinații, dezorientare

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli, somnolență, paretezii	Afectarea memoriei	
Tulburări oculare		Uscăciune oculară, tulburări de vedere incluzând tulburări de acomodare		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		
Tulburări cardiace		Palpitații	Tahicardie, insuficiență cardiacă, aritmie	
Tulburări vasculare				Eritem facial tranzitor
Tulburări gastrointestinale	Xerostomie	Dispepsie, constipație, durere abdominală, flatulență, vărsături, diaree	Reflux gastroesofagian	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Xerodermie		Angioedem
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, retenție urinară		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, durere toracică, edeme periferice		
Investigații diagnostice		Creștere ponderală		

Au fost raportate cazuri de agravare a simptomelor de demență (de exemplu confuzie, dezorientare, halucinații) după inițierea tratamentului cu tolteronidă la pacienții care utilizează inhibitori de colinesterază pentru tratamentul demenței.

#### Copii și adolescenți

În două studii pediatrice de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu durata de peste 12 săptămâni, în care au fost incluși în total 710 pacienți copii și adolescenți, proporția pacienților cu infecții ale tractului urinar, diaree și tulburări de comportament a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu tolterodină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (infecția tractului urinar: tolterodină 6,8%, placebo 3,6%; diaree: tolterodină 3,3%, placebo 0,9%; tulburări de comportament: tolterodină 1,6%, placebo 0,4%). (vezi pct. 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Cea mai mare doză unică de hidrogenotarat de tolterodină administrată la voluntari a fost de 12,8 mg. Cele mai severe evenimente adverse observate au fost tulburările de acomodare și dificultățile la urinare.

În caz de supradozaj cu tolterodină se efectuează lavaj gastric și se administrează cărbune activat. Tratamentul simptomelor include următoarele:

- Efecte anticolinergice centrale severe (de exemplu halucinații, excitație severă): se tratează cu fizostigmină.
- Convulsii și excitație pronunțată: se tratează cu benzodiazepine.
- Insuficiență respiratorie: se tratează prin ventilație asistată
- Tahicardie: se tratează cu beta-blocante
- Retenție urinară: se tratează prin sondaj vezical
- Midriază: se tratează cu picături oftalmice cu pilocarpină și/sau mutarea pacientului într-o cameră întunecoasă.

La o doză zilnică de 8 mg tolterodină cu eliberare imediată (dublul dozei zilnice recomandate din forma cu eliberare imediată și triplul expunerii maxime la forma farmaceutică de capsule cu eliberare prelungită) administrată timp de 4 zile s-a observat prelungirea intervalului QT. În caz de supradozaj la tolterodină, trebuie adoptate măsurile standard de susținere pentru abordarea terapeutică a prelungirii intervalului QT.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate urologice (incl. antispastice);  
Codul ATC: G04BD07.

#### Mecanism de acțiune

*In vivo*, tolterodina este un antagonist competitiv al receptorilor muscarinici cu selectivitate mai mare pentru vezica urinară decât pentru receptorii de la nivelul glandelor salivare. Unul dintre metaboliții tolterodinei (derivatul 5-hidroximetil) prezintă un profil farmacologic similar cu cel al compusului nemodificate. La metabolizatorii extensivi acest metabolit contribuie semnificativ la efectul terapeutic (vezi pct. 5.2).

Este de așteptat ca efectul tratamentului să apară în decurs de 4 săptămâni.

Efectul tratamentului cu tolterodină 2 mg de două ori pe zi, comparative cu placebo, după 4, respectiv 12 săptămâni (date cumulate). Modificarea absolută și modificarea procentuală, față de valorile inițiale.

Parametri	Studiu cu durata de 4 săptămâni			Studiu cu durata de 12 săptămâni		
	Tolterodină 2 mg de 2 ori pe zi	Placebo	Semnificația statistică față de placebo	Tolterodină 2 mg de 2 ori pe zi	Placebo	Semnificația statistică față de placebo
Numărul de micțiuni în 24 ore	-1,6 (-14%) Nr=392	- 0,9 (-8%) Nr=189	*	-2,2 (-20%) Nr=354	-1,4 (-12%) Nr=176	**
Numărul de episoade de incontinență urinară în 24 ore	- 1,3 (-38%) Nr=288	-1,0 (-26%) Nr=151	Nespecificat	-1,6 (-47%) Nr=299	-1,1 (-32%) Nr=145	*
Volumul mediu pe 1 micțiune (ml)	+25 (+17%) Nr=385	+12 (+8%) Nr=185	***	+35 (+22%) Nr=354	+10 (+6%) Nr=176	***
Numărul de	16%	7%	**	19%	15%	Nesemnificat

pacienți fără/cu tulburări minime legate de vezica urinară apărute după tratament (%)	Nr=394	Nr=190		Nr=356	Nr=177	iv
---	--------	--------	--	--------	--------	----

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

Efectul clinic al tolterodinei a fost studiat la pacienți evaluați din punct de vedere urodinamic la inițierea tratamentului și, în funcție de rezultatele hemodinamice, pacienții au fost repartizați în grupul urodinamic pozitiv (urgență motorie) sau urodinamic negativ (urgență senzorială). În cadrul fiecărui grup, pacienții au fost repartizați randomizat să li se administreze fie tolterodina, fie placebo. Studiul nu a putut furniza dovezi convingătoare privind faptul că tolterodina are efecte superioare placebo la pacienții cu urgență senzorială.

Efectele clinice ale tolteronidei asupra intervalului QT au fost studiate pe trasee ECG obținute de la mai mult de 600 pacienți tratați, incluzând vârstnici și pacienți cu afecțiuni cardiovasculare preexistente. Modificările intervalului QT nu au diferit în mod semnificativ între grupul placebo și grupul de tratament.

Efectul tolteronidei asupra prelungirii intervalului QT a fost investigat într-un alt studiu la 48 voluntari sănătoși de sex feminine și masculine cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani. Subiecților li s-au administrat 2 mg și 4 mg tolteronidă, de două ori pe zi, formulare cu eliberare imediată. Rezultatele (corectat prin metoda Fridericia) la concentrația plasmatică maximă (la 1 oră de la administrare) de tolteronidă au evidențiat creșteri ale intervalului QT în medie cu 5,0 și 11,8 msec pentru doze de tolteronidă de 2 mg de două ori pe zi și 4 mg de două ori pe zi, și de 19,3 msec pentru moxifloxacină (400 mg) care a fost utilizată ca și comparator intern activ. Un model farmacocinetic/farmacodinamic a estimat faptul că creșterile intervalului QT la persoanele cu metabolizare redusă (cu deficit al activității CYP2D6) tratați cu tolterodină în doză de 2 mg de două ori pe zi au fost comparabile cu cele observate la metabolizatorii extensive la care s-au administrat doze de 4 mg de două ori pe zi. Pentru ambele doze de tolteronidă, niciun subiect, indiferent de profilul metabolic, nu a depășit durata de 500 msec pentru intervalul QTcF absolut sau 60 msec pentru modificarea față de valoarea inițială, care sunt considerate praguri de îngrijorare deosebită. Doza de 4 mg de două ori pe zi corespunde unei expuneri maxime ( $C_{max}$ ) de trei ori mai mare decât cea rezultată în urma administrării celei mai mari doze terapeutice de tolterodină comprimate.

### Copii și adolescenți

Nu a fost demonstrată eficacitatea la copii și adolescenți. Au fost efectuate două studii pediatrice de fază III, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu durata de 12 săptămâni, în care s-a utilizat tolterodină sub formă de capsule cu eliberare prelungită. Au fost incluși în studii 710 pacienți copii (486 tratați cu tolterodină și 224 pacienți la care s-a administrat placebo) cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, cu urinări frecvente și incontinență urinară cu senzație de micțiune imperioasă. În niciunul dintre studii nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește modificările față de momentul inițial al numărului total de episoade de incontinență/săptămână (vezi pct. 4.8).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Proprietăți farmacocinetice specifice pentru această formă farmaceutică

Tolterodina se absoarbe rapid. Atât tolterodina, cât și metabolitul său 5-hidroximetil, ating concentrațiile plasmatiche maxime la 1-3 ore după administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică al tolterodinei administrată sub formă de comprimate este de 2-3 ore la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă, și de aproximativ 10 ore la cei cu activitate enzimatică redusă (cu deficit de CYP2D6). Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru sunt atinse la 2 zile după administrarea comprimatelor.

Alimentele nu influențează expunerea la tolterodina liberă și la metabolitul său activ 5-hidroximetil la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă, deși concentrațiile de tolterodină cresc atunci când

medicamentul este administrat cu alimente. Nu este de așteptat apariția unor modificări semnificative din punct de vedere clinic în cazul persoanelor cu activitate enzimatică redusă.

#### Absorbție

După administrare orală, tolterodina este catalizată de către izoenzima CYP2D6 în timpul metabolizării de prim pasaj hepatic, rezultând derivatul 5-hidroximetil, un metabolit important, echipotent din punct de vedere farmacologic.

Biodisponibilitatea absolută a tolterodinei este de 17% la metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă (majoritatea pacienților), respectiv 65% la persoanele cu activitate enzimatică redusă (cu deficit de CYP2D6).

#### Distribuție

Tolterodina și metabolitul său 5-hidroximetil se leagă în principal de orosomucoid. Frațiunile nelegate însumează 3,7%, respectiv 36%. Volumul de distribuție al tolterodinei este de 113 litri.

#### Metabolizare

După administrare orală, tolterodina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Calea metabolică principală este mediată de către izoenzima CYP2D6 și rezultă metabolitul 5-hidroximetil. Metabolizarea ulterioară duce la formarea de metaboliți 5-acid carboxilici și metaboliți N-dezalchilați ai acidului 5-carboxilic, care reprezintă 51%, respectiv 29% din metaboliții eliminați în urină. Un subgrup din populație (aproximativ 7%) este lipsită de activitate CYP2D6. Dezalchilarea cu ajutorul izoenzimei CYP3A4 la tolterodină N-dezalchilată, care nu participă la efectul clinic, reprezintă calea de metabolizare în cazul acestor persoane (cu activitate enzimatică redusă). Restul populației reprezintă metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă. Clearance-ul sistemic al tolterodinei la cei cu activitate enzimatică extensivă este de aproximativ 30 l/oră. La persoanele cu activitate enzimatică redusă, clearance-ul redus determină creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de tolterodină (de aproximativ 7 ori) și se observă concentrații neglijabile ale metabolitului 5-hidroximetil.

Metabolitul 5-hidroximetil este activ din punct de vedere farmacologic și este echipotent cu tolterodina. Din cauza diferențelor dintre tolterodină și metabolitul 5-hidroximetil în ceea ce privește legarea de proteinele plasmatice, în cazul aceluiași regim de doze, expunerea (ASC) la tolterodina nelegată la persoanele cu activitate enzimatică redusă este similară cu expunerea combinată la tolterodină nelegată și metabolitul 5-hidroximetil de la pacienții cu activitate a CYP2D6. Siguranța, tolerabilitatea și răspunsul clinic sunt similare, indiferent de fenotip.

#### Eliminare

Eliminarea radioactivității după administrarea de tolterodină marcată cu [<sup>14</sup>C] este de aproximativ 77% în urină și 17% în materiile fecale. Mai puțin de 1% dintr-o doză este recuperată sub formă de substanță nemodificată și aproximativ 4% este eliminată sub formă de metabolit 5-hidroximetil. Metabolitul carboxilat reprezintă 51%, iar metabolitul dezalchilat reprezintă 29% din cantitatea de medicament recuperată în urină.

#### Liniaritate/non-liniaritate

Pentru dozele cuprinse în intervalul terapeutic, farmacocinetica este liniară.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu ciroză hepatică s-a observat o expunere de 2 ori mai mare la tolterodina nelegată și metabolitul 5-hidroximetil (vezi pct. 4.2 și 4.4).

##### *Insuficiență renală*

Expunerea medie la tolterodina nelegată și metabolitul său 5-hidroximetil este de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul inulinei RFG  $\leq$  30 ml/min). La acești pacienți, concentrațiile plasmatice ale altor metaboliți au fost marcat crescute (de până la de 12 ori). Relevanța clinică a expunerii crescute la acești metaboliți este necunoscută. Nu există date privind insuficiența renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### *Copii și adolescenți*

Expunerea la componenta activă per mg doză este similară la adulți și adolescenți. Expunerea medie la componenta activă pe mg doză este de aproximativ două ori mai mare la copii cu vârsta cuprinsă între 5-10 ani comparativ cu adulții (vezi pct. 4.2 și 5.1).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor de farmacologie privind evaluarea toxicității, genotoxicității, carcinogenității și siguranței, nu s-au observat efecte relevante din punct de vedere clinic, cu excepția celor legate de efectul farmacologic al medicamentului.

Au fost efectuate studii privind efectele asupra funcției de reproducere la șoareci și iepuri.

Tolterodina nu a prezentat niciun efect asupra fertilității sau funcției de reproducere la șoareci. La concentrații plasmatice ( $C_{max}$  sau ASC) de 20 ori sau de 7 ori mai mari decât cele observate la pacienții tratați, tolterodina a provocat embrioletalitate și malformații.

La iepuri nu s-au observat malformații, însă studiile au fost efectuate utilizând expuneri plasmatice ( $C_{max}$  sau ASC) de 20 ori sau de 3 ori mai mari decât cele care erau așteptate la pacienții tratați.

Tolterodina, ca și metaboliții săi activi la om, prelungeste durata potențialului de acțiune (repolarizare 90%) la nivelul fibrelor Purkinje la câini (la concentrații de 14-75 ori mai mari decât cele terapeutice) și blochează fluxul de  $K^+$  la nivelul canalelor genelor hERG umane clonate (la concentrații de 0,5 - 26,1 ori cele terapeutice). La câini, prelungirea intervalului QT a fost observată după aplicarea tolterodinei și a metaboliților săi de la om (la concentrații de 3,1-61,0 ori mai mari decât cele terapeutice). Relevanța clinică a acestor date este necunoscută (vezi pct. 5.1).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearilfumarat de sodiu

#### Film

UROFLOW 1

Hipromeloză 2910/5

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Talc

UROFLOW 2

Hipromeloză 2910/5

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E 171)

Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.



#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister transparent din PVC-PVdC/Aluminiu

Mărimi de ambalaj: 28, 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

### **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3858/2011/01-02

3859/2011/01-02

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2011

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023