

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Urolina 2 mg, gélules à libération prolongée

Urolina 4 mg, gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule à libération prolongée contient 2 mg de tartrate de toltérodine, équivalent à 1,37 mg de toltérodine.

Une gélule à libération prolongée contient 4 mg de tartrate de toltérodine, équivalent à 2,74 mg de toltérodine.

Excipient à effet notable

Chaque gélule à libération prolongée de 2 mg contient 32,704-34,496 mg de lactose monohydraté.

Chaque gélule à libération prolongée de 4 mg contient 65,408-68,992 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Gélules de gélatine de taille 1 possédant une tête et un corps opaques de couleur verte, contenant deux comprimés enrobés ronds, biconvexes, de couleur blanche.

Gélules de gélatine de taille 1 possédant une tête et un corps opaques de couleur bleu clair, contenant quatre comprimés enrobés ronds, biconvexes, de couleur blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence d'urgence et/ou de la pollakiurie et des urgences mictionnelles pouvant survenir chez les patients ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris sujets âgés)

La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour, excepté chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'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.

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

Population pédiatrique

L'efficacité d'Urolina n'a pas été démontrée chez les enfants (voir rubrique 5.1). L'utilisation d'Urolina est donc déconseillée chez les enfants.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

La toltérodine est contre-indiquée chez les patients présentant les affections suivantes:

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Rétention urinaire.
- Glaucome à angle fermé non contrôlé.
- Myasthénie grave.
- Colite ulcéreuse sévère.
- Mégacôlon toxique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toltérodine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant les affections suivantes:

- Obstruction vésicale significative avec risque de rétention urinaire.
- Troubles obstructifs gastro-intestinaux, p. ex. une sténose du pylore.
- Insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- Pathologie hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).
- Neuropathie autonome.
- Hernie hiatale.
- Risque de réduction de la motilité gastro-intestinale.

On a observé que l'administration orale répétée de doses quotidiennes totales de 4 mg (dose thérapeutique) et de 8 mg (dose supra-thérapeutique) de toltérodine à libération immédiate induit un allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de ces observations n'est pas claire et dépendra des facteurs de risque individuels du patient et des sensibilités présentes au moment donné.

La toltérodine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que:

- Allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT.
- Troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie.
- Bradycardie.
- Maladies cardiaques préexistantes pertinentes (c.-à-d. cardiomyopathie, ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive).
- Administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, incluant des anti-arythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide) et de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol).

C'est particulièrement le cas lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 5.1).

Il faut éviter un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5 Interactions).

Comme c'est le cas avec tout traitement utilisé pour soulager les symptômes d'urgences mictionnelles et l'incontinence d'urgence, il faut envisager les raisons organiques de l'urgence mictionnelle et de la pollakiurie avant de débiter le traitement.

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient 0,00404 mmol (ou 0,092988 mg) de sodium par dose. Cela doit être pris en considération chez les patients sous régime contrôlé en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un traitement systémique concomitant par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que des antibiotiques macrolides (érythromycine et clarithromycine), des antifongiques (p. ex. kétoconazole et itraconazole) et des inhibiteurs de protéases, n'est pas recommandé en raison d'une augmentation des concentrations sériques de toltérodine chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, avec un risque (subséquent) de surdosage (voir rubrique 4.4).

Un traitement concomitant par d'autres médicaments possédant des propriétés antimuscariniques peut donner lieu à des effets thérapeutiques et indésirables plus prononcés. Inversement, l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques de type muscarinique peut réduire l'effet thérapeutique de la toltérodine.

La toltérodine peut diminuer l'effet des procinétiques tels que le métoclopramide et le cisapride.

Un traitement concomitant par fluoxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) n'induit aucune interaction cliniquement significative car la toltérodine et son métabolite CYP2D6-dépendant, la 5-hydroxyméthyl toltérodine, sont équipotents.

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

Une étude clinique a indiqué que la toltérodine n'est pas un inhibiteur métabolique des CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ou 1A2. On ne s'attend donc à aucune augmentation des taux plasmatiques des substances actives métabolisées par ces isoenzymes lorsqu'on les administre simultanément avec la toltérodine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation de toltérodine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque éventuel pour l'homme est inconnu.

Par conséquent, l'utilisation de toltérodine est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement

Chez l'être humain, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'excrétion de toltérodine dans le lait maternel. La toltérodine doit être évitée pendant la période d'allaitement.

Fertilité

On ne dispose pas de données provenant d'études sur la fertilité.

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

Etant donné que ce médicament peut causer des troubles de l'accommodation et influencer le temps de réaction, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée de manière négative.

4.8 Effets indésirables

Compte tenu de l'effet pharmacologique de la toltérodine, ce produit peut provoquer des effets antimuscariniques légers à modérés, tels que sécheresse buccale, dyspepsie et sécheresse oculaire.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau ci-dessous reflète les données obtenues avec la toltérodine SR dans les études cliniques et lors de l'expérience post-marketing. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une sécheresse de la bouche, survenant chez 23,4 % des patients traités par toltérodine SR 4 et 7,7 % des patients sous placebo.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Sinusite		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité non spécifiée	Réactions anaphylactoïdes
Affections psychiatriques			Nervosité	Confusion, hallucinations, désorientation, démence
Affections du système nerveux		Etourdissements, somnolence, céphalées	Paresthésies, troubles de la mémoire	
Affections oculaires		Sécheresse des yeux, vision anormale (y compris troubles de l'accommodation)		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections cardiaques			Palpitations, insuffisance cardiaque, arythmies	Tachycardie
Affections vasculaires				Rougeur du visage
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Dyspepsie, constipation,		Reflux gastro-œsophagien,

		douleurs abdominales, flatulences, diarrhée		vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Angioœdème, peau sèche
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie	Rétention urinaire	
Troubles généraux et affections au niveau du site d'administration		Fatigue, œdème périphérique	Douleurs thoraciques	

On a rapporté des cas d'aggravation des symptômes de démence (p. ex. confusion, désorientation, délire) suite à l'instauration d'une thérapie par toltérodine chez des patients prenant des inhibiteurs du cholinestérase pour le traitement d'une démence.

Population pédiatrique

Lors de deux études pédiatriques de phase III, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle durant une période de 12 semaines, au cours desquelles un total de 710 patients pédiatriques ont été recrutés, la proportion des patients ayant des infections des voies urinaires, une diarrhée et un comportement anormal était plus élevée chez les patients traités par toltérodine que chez ceux recevant le placebo (infections 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. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

En Belgique : L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be

En Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La dose la plus élevée de tartrate de toltérodine administrée à des volontaires humains est de 12,8 mg sous forme d'une dose unique de la formulation à libération immédiate. Les effets indésirables les plus sévères observés étaient des troubles de l'accommodation et des difficultés mictionnelles.

En cas de surdosage en toltérodine, traiter au moyen d'un lavage gastrique et administrer du charbon activé.

Traiter les symptômes de la manière suivante:

- Effets anticholinergiques centraux sévères (p. ex. hallucinations, excitation sévère): traiter par physostigmine.

- Convulsions ou excitation prononcée: traiter par benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire: traiter par ventilation artificielle.
- Tachycardie: traiter par bêtabloquants.
- Rétention urinaire: traiter par cathétérisation.
- Mydriase: traiter par des gouttes ophtalmiques de pilocarpine et/ou placer le patient dans une pièce sombre.

On a observé un allongement de l'intervalle QT en cas d'administration d'une dose quotidienne totale de 8 mg de toltérodine à libération immédiate (soit deux fois la dose quotidienne recommandée pour la formulation à libération immédiate et trois fois l'exposition maximale pour la formulation de gélules à libération prolongée) pendant quatre jours. En cas de surdosage en toltérodine, il faut adopter les mesures de soutien standard de prise en charge d'un allongement de l'intervalle QT.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Système génito-urinaire et hormones sexuelles

Sous-classe pharmacothérapeutique: Antispasmodiques urinaires

Code ATC : G04B D07

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

L'effet thérapeutique est attendu dans les 4 semaines.

Dans le programme d'études de phase III, le critère d'évaluation primaire était la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par semaine et les critères d'évaluation secondaire étaient la réduction du nombre de mictions par 24 heures et l'augmentation du volume moyen émis par miction. Ces paramètres sont présentés dans le tableau suivant.

L'effet du traitement par toltérodine 4 mg une fois par jour après 12 semaines, par rapport au placebo. Modification absolue et pourcentage de modification par rapport à l'état initial. Différence entre le traitement par toltérodine et le placebo : modification moyenne estimée par la méthode des moindres carrés et intervalle de confiance à 95 %.

	Toltérodine 4 mg une fois par jour (n=507)	Placebo (n=508)	Différence entre le traitement et le placebo: modification moyenne et IC 95 %	Signification statistique par rapport au placebo (valeur p)
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 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 % (121/507) des patients du groupe toltérodine 4 mg et 15,7 % (80/508) des patients du groupe placebo ont rapporté subjectivement une disparition ou une amélioration des problèmes vésicaux.

L'effet de la toltérodine a été évalué chez des patients ayant subi une évaluation urodynamique à l'état initial et, en fonction du résultat de cet examen urodynamique, ils ont été répartis dans un groupe urodynamique positif (urgences motrices) ou dans un groupe urodynamique négatif (urgences sensorielles). Au sein de chaque groupe, les patients ont été randomisés afin de recevoir la toltérodine ou le placebo. L'étude n'a pu fournir aucune preuve convaincante selon laquelle la toltérodine exerçait des effets supérieurs à ceux du placebo chez les patients ayant des urgences sensorielles.

Les effets cliniques de la toltérodine sur l'intervalle QT ont été étudiés à l'aide d'ECG réalisés chez plus de 600 patients traités, dont des patients âgés et des patients ayant une pathologie cardiovasculaire préexistante. Les modifications de l'intervalle QT ne différaient pas de manière significative entre les groupes de traitement et placebo.

L'effet de la toltérodine sur l'allongement de l'intervalle QT a été étudié plus en détail chez 48 volontaires sains de sexe masculin et féminin, âgés de 18 à 55 ans. Les sujets ont reçu des doses de 2 mg de toltérodine deux fois par jour et 4 mg de toltérodine deux fois par jour, au moyen de formulations à libération immédiate. Au pic de concentration de toltérodine (1 heure), les résultats (corrigés selon la formule de Fridericia) ont révélé des allongements moyens de l'intervalle QTc de 5,0 et 11,8 ms pour les doses de toltérodine de respectivement 2 mg deux fois par jour et 4 mg deux fois par jour, et de 19,3 ms pour la moxifloxacine (400 mg), qui était utilisée comme témoin interne actif. Un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique a estimé que, chez les métaboliseurs lents (dépourvus de CYP2D6) traités par une dose de 2 mg de toltérodine deux fois par jour, l'allongement de l'intervalle QTc était comparable à celui observé chez les métaboliseurs rapides recevant une dose de 4 mg deux fois par jour. Pour les deux doses de toltérodine et indépendamment de leur profil métabolique, aucun sujet ne dépassait les valeurs de 500 ms pour l'intervalle QTcF absolu ou de 60 ms pour la modification par rapport à l'état initial, qui sont des valeurs considérées comme étant les valeurs limites spécifiques. La dose de 4 mg deux fois par jour correspond à un pic d'exposition (C_{max}) égal à trois fois celui obtenu avec la dose thérapeutique la plus élevée de Urolina 4 mg gélules.

Population pédiatrique

L'efficacité n'a pas été démontrée au sein de la population pédiatrique. Deux études pédiatriques de phase III, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle durant une période de 12 semaines ont été menées en utilisant des gélules à libération prolongée de toltérodine. On a évalué un total de 710 patients pédiatriques (486 sous toltérodine et 224 sous placebo), âgés de 5 à 10 ans et présentant une pollakiurie et une incontinence d'urgence. Lors de ces deux études, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant les modifications par rapport à l'état initial du nombre total d'épisodes d'incontinence/semaine (voir rubrique 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques à cette formulation

Les gélules à libération prolongée de toltérodine entraînent une absorption plus lente de la toltérodine par rapport aux comprimés à libération immédiate. Par conséquent, les concentrations sériques maximales sont observées 4 (2-6) heures après l'administration des gélules. La demi-vie apparente de la toltérodine administrée en gélule 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 suivant l'administration des gélules.

La nourriture n'a aucun effet sur la biodisponibilité des gélules.

Absorption

Après administration orale, la toltérodine subit une métabolisation de premier passage hépatique, catalysée par le CYP2D6, ce qui donne lieu à la formation du dérivé 5-hydroxyméthyl, un métabolite majeur pharmacologiquement équipotent.

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

Distribution

La toltérodine et son métabolite 5-hydroxyméthyl 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.

Elimination

Après administration orale, la toltérodine est entièrement métabolisée au niveau du foie. La principale voie métabolique s'effectue par l'intermédiaire de l'enzyme polymorphe CYP2D6 et donne lieu à la formation du métabolite 5-hydroxyméthyl. La poursuite de la métabolisation conduit à la formation des métabolites acide 5-carboxylique et acide 5-carboxylique N-désalkylé, représentant respectivement 51% et 29% des métabolites présents dans les urines. Une partie de la population (environ 7%) est dépourvue d'activité CYP2D6. La voie métabolique identifiée chez ces individus (métaboliseurs lents) consiste en une désalkylation par l'intermédiaire du CYP3A4 en toltérodine N-désalkylée, qui ne contribue pas à l'effet clinique. Le reste de la population se compose de métaboliseurs rapides. Chez les métaboliseurs rapides, la clairance systémique de la toltérodine est d'environ 30 l/h. Chez les métaboliseurs lents, la clairance réduite donne lieu à des concentrations sériques de toltérodine significativement plus importantes (environ 7 fois plus élevées), et on observe des concentrations négligeables du métabolite 5-hydroxyméthyl.

Le métabolite 5-hydroxyméthyl est pharmacologiquement actif et équipotent avec la toltérodine. En raison des différences entre la toltérodine et le métabolite 5-hydroxyméthyl concernant les caractéristiques de liaison aux protéines, chez les métaboliseurs lents, l'exposition (AUC) à la toltérodine non liée est similaire à l'exposition combinée à la toltérodine non liée et au métabolite 5-hydroxyméthyl chez les patients possédant une activité CYP2D6 et recevant le même schéma thérapeutique. La sécurité, la tolérance et la réponse clinique sont similaires, indépendamment du phénotype.

Après l'administration de toltérodine marquée au [¹⁴C], l'excrétion de radioactivité est d'environ 77% dans les urines et 17% dans les selles. Moins de 1% de la dose se retrouve sous forme inchangée et environ 4% sous forme du métabolite 5-hydroxyméthyl. Le métabolite carboxylé et le métabolite désalkylé correspondant représentent respectivement environ 51% et 29% de l'excrétion urinaire.

Dans l'intervalle des doses thérapeutiques, la pharmacocinétique est linéaire.

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique

Chez les sujets ayant une cirrhose hépatique, on observe une exposition à la toltérodine non liée et au métabolite 5-hydroxyméthyl environ deux fois plus élevée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

L'exposition moyenne à la toltérodine non liée et à son métabolite 5-hydroxyméthyl est deux fois plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de l'inuline GFR ≤ 30 ml/min). Les taux plasmatiques des autres métabolites augmentaient nettement (jusqu'à 12 fois) chez ces patients. On ignore la pertinence clinique de cette exposition accrue à ces métabolites. Il n'existe aucune donnée en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

L'exposition à la fraction active par mg de dose est similaire chez les adultes et les adolescents. L'exposition moyenne à la fraction active par mg de dose est environ deux fois plus élevée chez les enfants âgés de 5 à 10 ans que chez les adultes (voir rubriques 4.2 et 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité, de génotoxicité, de carcinogénicité et de pharmacologie de sécurité, on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent en dehors des effets liés à l'action pharmacologique de la substance active.

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez des souris et des lapins.

Chez la souris, la toltérodine n'exerçait aucun effet sur la fécondité ou les fonctions de reproduction. La toltérodine induisait un décès et des malformations chez l'embryon à des expositions plasmatiques (C_{max} ou AUC) 20 ou 7 fois supérieures à celles observées 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 AUC) 20 ou 3 fois supérieures à celles appliquées sur l'être humain.

La toltérodine et ses métabolites actifs chez l'être humain prolongent 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 bloquent le courant K^+ dans les canaux clonés apparentés au gène humain 'éther-à-go-go' (gène hERG) (0,5 à 26,1 fois les taux thérapeutiques). Chez le chien, on a observé un allongement de l'intervalle QT après l'application de toltérodine et de ses métabolites humains (3,1 à 61,0 fois les taux thérapeutiques). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Acétate de (poly)vinyle
Povidone
Silice
Laurylsulfate de sodium
Docusate sodique
Stéarate de magnésium
Hydroxypropylméthylcellulose

Composition de la gélule :

- Carmin d'indigo (E132)
- Jaune de quinoléine (uniquement dans les gélules à 2 mg) (E104)
- Dioxyde de titane (E171)
- Gélatine

Enrobage du comprimé intérieur consistant en :

- Ethylcellulose
- Citrate de triéthyle
- Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle
- 1,2-propylèneglycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Flacon en HDPE : la durée de conservation après la première ouverture est de 200 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton contenant le nombre approprié de plaquettes constituées de PVC/PE/PVDC transparent et d'une feuille d'aluminium, et une notice d'utilisation.

Présentations pour les gélules à 2 mg :

Plaquettes contenant : 14, 28, 30, 50, 84, 100 gélules à libération prolongée

Présentations pour les gélules à 4 mg :

Plaquettes contenant : 7, 14, 28, 49, 84, 98 gélules à libération prolongée

Boîte en carton contenant un flacon blanc opaque en HDPE contenant le nombre approprié de gélules, muni d'un bouchon à visser, et une notice d'utilisation.

Présentations de 30, 100 et 200 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Ceres Pharma NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

2 mg : BE420987

LU2012120226 – 0678511 (1x14) – 0678524 (1x28) – 0678538 (1x84)

4 mg : BE420996

LU2012120227 – 0678541 (1x7) – 0678555 (1x14) – 0678569 (1x28) – 0678572 (1x49) – 0678586 (1x84) – 0678605 (1x98)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

21/05/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation du texte : 11/2025