

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midelut 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipiente(i) con effetto noto: ogni compressa contiene 188,0 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Bianca, di forma circolare, biconvessa, con un diametro pari a 10.5 mm e un'incisione su un lato.

L'incisione facilita la rottura e il successivo inghiottimento; non serve per dividere la compressa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Midelut 150 mg è indicato in monoterapia o come adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia in pazienti affetti da carcinoma della prostata localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1).

Midelut 150 mg è anche indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico localmente avanzato per i quali la castrazione chirurgica o farmacologica non è indicata o non è accettabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uomini adulti compresi gli anziani: il dosaggio è di una compressa da 150 mg da assumersi per via orale una volta al giorno.

Midelut deve essere assunto continuativamente per almeno due anni o durante l'intera durata della malattia.

Popolazioni speciali

Danno renale: nei pazienti con danno renale non è necessario modificare il dosaggio.

Compromissione epatica: nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario modificare il dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave può verificarsi un aumento dell'accumulo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Midelut è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

Metodo di somministrazione

Via orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a ciascuno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Midelut è controindicato nelle donne e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con Midelut 150 mg è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento va iniziato sotto la supervisione diretta di uno specialista. Bicalutamide viene ampiamente metabolizzata nel fegato. Nei soggetti con grave compromissione epatica vi sono dati che indicano un rallentamento dell'eliminazione, con un conseguente maggiore accumulo della bicalutamide. Quindi Midelut 150 mg deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave.

A causa delle possibili alterazioni della funzione epatica valutare l'opportunità di controllarla periodicamente. Si prevede che la maggior parte delle alterazioni avvenga nei primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con bicalutamide 150 mg sono state osservate gravi alterazioni della funzione epatica ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8).

La terapia con Midelut deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

Nei pazienti affetti da un'evidente progressione della malattia ed un elevato PSA, deve essere considerata una potenziale interruzione della terapia con Midelut.

La bicalutamide è un inibitore del citocromo P450 (CYP 3A4), si raccomanda pertanto cautela quando somministrata in concomitanza a farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

In casi rari sono state riportate reazioni di fotosensibilità in pazienti che assumevano bicalutamide 150 mg. I pazienti devono essere avvisati di evitare l'esposizione diretta eccessiva alla luce solare o a raggi UV durante il trattamento con Midelut 150 mg e di considerare l'impiego di protezioni solari. Se la reazione di fotosensibilità dovesse rivelarsi più persistente e/o severa, deve essere iniziato un appropriato trattamento sintomatico.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Midelut i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Midelut 150 mg contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

La terapia antiandrogena può causare cambi morfologici degli spermatozoi. Nonostante non sia stato valutato l'effetto di bicalutamide sulla morfologia dello sperma e non siano stati riportati

questi cambi morfologici nei pazienti trattati con bicalutamide compresse, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con bicalutamide.

Il potenziamento degli effetti anticoagulanti cumarinici è stato riportato in pazienti in terapia concomitante con bicalutamide, che può determinare un aumento del tempo di protrombina (PT) e del rapporto normalizzato internazionale (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. Si consiglia un attento monitoraggio del PT/INR e si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa da 150 mg, pertanto è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in vitro hanno dimostrato che R-bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4, con effetti inibitori più lievi sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marcatore di attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale interazione con bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino all'80%, dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un indice terapeutico stretto, un simile aumento potrebbe essere rilevante. Per questo l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e richiede cautela la somministrazione concomitante di bicalutamide con composti come la ciclosporina e i calcioantagonisti.

Per questi farmaci può essere necessario ridurre il dosaggio, soprattutto in presenza di segni di un maggiore effetto farmacologico o di effetti indesiderati. Nel caso della ciclosporina si consiglia un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e della condizione clinica dopo l'inizio e la fine della terapia con Midelut.

Porre cautela in caso di prescrizione di bicalutamide con altri medicinali che inibiscono i processi di ossidazione, es. cimetidina e chetoconazolo. In teoria, ne può derivare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente può indurre un aumento degli effetti indesiderati.

Studi in vitro hanno dimostrato che la bicalutamide è in grado di spostare l'anticoagulante cumarinico, warfarin, dai suoi siti di legame con le proteine. Sono stati riportati casi di effetto accresciuto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici co-somministrati con bicalutamide. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio del tempo di protrombina/INR e un aggiustamento della dose di anticoagulante se la bicalutamide è somministrata a pazienti che ricevono un trattamento concomitante con anticoagulanti cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Midelut con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo su adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere somministrata in gravidanza.

Allattamento

La bicalutamide è controindicata durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi su animali è stata osservata una compromissione reversibile della fertilità nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si deve assumere un periodo di subfertilità o infertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' improbabile che bicalutamide di per sé influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

Tuttavia va notato che a volte può verificarsi sonnolenza. I pazienti che dovessero accusare tali sintomi devono fare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$); molto raro ($\leq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Frequenza delle Reazioni Avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, sonnolenza
Patologie cardiache	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare ^e (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale,

		costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comune	Epatossicità, ittero, ipertransaminasemia ^a
	Raro	Insufficienza epatica ^d (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza cutanea ^c , prurito
	Raro	Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e dolorabilità mammaria ^b
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia
	Comune	Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato

a Le alterazioni a livello epatico sono raramente gravi e sono frequentemente di natura transitoria; si risolvono o migliorano con il proseguire della terapia o a seguito della sua interruzione.

^b Nella maggior parte dei pazienti che assumono bicalutamide 150 mg in monoterapia si verifica ginecomastia e/o dolore mammario. Negli studi questi sintomi sono considerati essere gravi fino al 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente a seguito d'interruzione della terapia, particolarmente dopo un trattamento prolungato.

^c A causa del codice convenzionale utilizzato negli studi EPC, l'evento avverso "secchezza cutanea" è stato codificato all'interno della codifica COSTART "eruzione cutanea". Nessuna frequenza distinta può pertanto essere determinante per il dosaggio di bicalutamide 150 mg, tuttavia è stata assunta la stessa frequenza di bicalutamide 50 mg.

^d Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza dei casi di insufficienza epatica riportati in pazienti in trattamento con bicalutamide 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.

e Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza dei casi di polmonite interstiziale riportati in pazienti nel periodo di trattamento randomizzato negli studi EPC con 150 mg.

Aumento del tempo di protrombina/INR: casi di interazione di anticoagulanti cumarinici con bicalutamide sono stati riportati durante la vigilanza post-marketing (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere efficace, dal momento che bicalutamide è fortemente legato alle proteine e non si trova immodificato nelle urine. È indicata una terapia di supporto generale comprensiva di un monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni, codice ATC: L02BB03.

Meccanismo d'azione

Bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni di tipo wild o normale senza attivare l'espressione genica e quindi inibisce lo stimolo androgenico. Tale inibizione induce la regressione dei tumori della prostata. Da un punto di vista clinico, in un sottogruppo di pazienti la sospensione di bicalutamide può dare luogo a una sindrome da astinenza da antiandrogeni.

Efficacia clinica e sicurezza

Bicalutamide è stata valutata come trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, qualsiasi N, M0; T1-T2, N+, M0) non metastatico in un'analisi congiunta di 3 studi controllati verso placebo in doppio cieco su 8113 pazienti, nei quali il farmaco è stato somministrato come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (principalmente esterna). A 9,7 anni di follow up mediano, il 36,6% e il 38,17% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con bicalutamide e con placebo, hanno mostrato progressione obiettiva della malattia.

Una riduzione del rischio di progressione obiettiva della malattia è stata osservata nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stata più evidente in quelli con il più alto rischio di progressione della malattia.

Pertanto, i medici possono decidere che la strategia medica ottimale per un paziente con un basso rischio di progressione della malattia, particolarmente nel contesto di terapia adiuvante a seguito di prostatectomia radicale, possa essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segnali di progressione della malattia.

Non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale al follow up mediano di 9,7 anni con il 31,4% di mortalità (HR= 1,01; 95% IC 0,94-1,09). Tuttavia, alcuni andamenti sono stati evidenziati in analisi esplorative di sottogruppi.

I dati di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale nel tempo basate sulle stime di Kaplan-Meier per i pazienti con malattia localmente avanzata sono riportati nelle tabelle qui di seguito:

Tabella 1 Rapporto tra pazienti con malattia localmente avanzata in progressione di malattia per sottogruppo di terapia

Popolazione analizzata	Braccio di trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Vigile attesa (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapia (n=305)	Bicalutamide 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Prostatectomia radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabella 2 Sopravvivenza globale nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Popolazione analizzata	Braccio di trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Vigile attesa (n=657)	Bicalutamide 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapia (n=305)	Bicalutamide 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Prostatectomia radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Nei pazienti con malattia localizzata trattati con bicalutamide in monoterapia, non vi è stata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. Nei pazienti con malattia localizzata trattati con bicalutamide in terapia adiuvante non vi è stata una differenza significativa nella sopravvivenza totale dopo radioterapia (HR=0,98; 95% IC 0,80-1,20) o prostatectomia radicale (HR=1,03; 95% IC 0,85-1,25). In questi pazienti che avrebbero potuto essere altrimenti seguiti con vigile attesa, vi è stata inoltre una tendenza verso una ridotta sopravvivenza confrontata con i pazienti trattati con placebo (HR= 1,15; 95% IC 1,00-1,32). In base a ciò, il profilo rischio-beneficio per l'uso di bicalutamide non viene considerato favorevole nei pazienti con malattia localizzata.

In un altro programma, l'efficacia di bicalutamide 150 mg nel trattamento di pazienti con carcinoma prostatico non metastatico localmente avanzato per i quali era indicata la castrazione immediata è stata dimostrata in un'analisi combinata di 2 studi con 480 pazienti precedentemente non trattati affetti da carcinoma della prostata non metastatico (M0), al 56% di mortalità e un follow-up mediano di 6,3 anni, non vi è stata una differenza significativa in termini di sopravvivenza fra bicalutamide e castrazione (HR=1,05; 95% IC 0,81-1,36); tuttavia, l'equivalenza fra i due trattamenti non è stata statisticamente dimostrata.

In un'analisi combinata di 2 studi con 805 pazienti precedentemente non trattati con malattia metastatica (M1) al 43% di mortalità, la bicalutamide 150 mg si è dimostrata meno efficace della castrazione in quanto a sopravvivenza (HR=1,30; 95% IC 1,04-1,65), con una differenza stimata in termini di tempo al decesso di 42 giorni (6 settimane) all'interno di una durata mediana di sopravvivenza di 2 anni.

Bicalutamide è un racemato la cui attività antiandrogena è dovuta quasi esclusivamente all'enantiomero (R).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi su pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di bicalutamide dopo somministrazione orale è buono. Non vi sono prove di un effetto clinicamente rilevante del cibo sulla biodisponibilità.

Distribuzione

La bicalutamide ha un elevato legame proteico (racemo: 96%; enantiomero (R): >99%) ed è estensivamente metabolizzata (via ossidazione e glucuronidazione). I suoi metaboliti sono eliminati attraverso i reni e la bile in proporzioni approssimativamente uguali.

Biotrasformazione

L'enantiomero (S) viene eliminato rapidamente rispetto all'enantiomero (R), che ha un'emivita di eliminazione plasmatica di circa 1 settimana.

Dopo somministrazione giornaliera di bicalutamide, l'enantiomero (R) si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua elevata emivita.

Dopo somministrazione di dosi giornaliere di 150 mg di bicalutamide sono state osservate concentrazioni allo stato stazionario dell'enantiomero (R) di circa 22 microgrammi/ml.

Allo stato stazionario l'enantiomero prevalentemente attivo (R) costituisce il 99% del totale degli enantiomeri circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel liquido seminale di uomini che avevano ricevuto bicalutamide 150 mg è stata di 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa ad un partner femminile durante un rapporto sessuale è piccola, e può stimarsi per estrapolazione essere uguale a circa 0,3 microgrammi/ml. Si tratta di una quantità inferiore a quella richiesta per indurre modifiche nella prole di animali da laboratorio.

Popolazioni speciali

La farmacocinetica dell'enantiomero (R) non è influenzata dall'età, dall'insufficienza renale o da un'insufficienza epatica lieve o moderata. Nei soggetti con grave insufficienza epatica risulta che l'enantiomero (R) venga eliminato dal plasma più lentamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlate a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, inclusa l'induzione di tumore. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe previsto per gli antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie esaminate (ratto e cane). E' stata osservata una reversione completa della atrofia testicolare 24 settimane dal termine di uno studio di tossicità a dosi ripetute di 12 mesi nel ratto, sebbene il ripristino della funzione fosse evidente negli studi riproduttivi 7 settimane dopo la fine del periodo di trattamento di 11 settimane. I cambiamenti si osservano a dosi simili alle dosi cliniche (dosi da 0,6 a 2 volte superiori nel ratto e da 3 a 7 volte più elevate nel cane). Nell'uomo deve essere presupposto un periodo di subfertilità o infertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della compressa:

Lattosio monoidrato

Povidone K-25

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Opadry OY-S-9622 costituito da:

Ipromellosa 5 Cp (E364)

Titanio biossido (E171)

Propilenglicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio

14, 28, 30, 90, 98, 100 compresse contenute in un cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sophos Biotech S.r.l.
Via Modica, 6
20143 Milano

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

150 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241070
150 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241082
150 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241094
150 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241106
150 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241118
150 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241120

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2026