

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide TecniGen 50 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di bicalutamide

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 62.25 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite oblunghe bianche, biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione con analoghi LHRH o castrazione chirurgica.

Alla dose giornaliera di 150 mg, Bicalutamide TecniGen è usato da solo 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 sezione 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti di sesso maschile compresi gli anziani:

Terapia in associazione:

Una dose da 50 mg in combinazione con l'analogo LHRH o contemporaneamente alla castrazione chirurgica: una compressa (50 mg) una volta al giorno. Il trattamento con bicalutamide deve essere iniziato contemporaneamente al trattamento con l'analogo LHRH, o alla castrazione chirurgica.

Dose da 150 mg: 3 compresse da 50 mg (150 mg) somministrate per via orale, in singola dose. Le compresse devono essere assunte continuativamente per almeno 2 anni o fino alla progressione della malattia.

Compromissione renale

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti affetti da compromissione epatica lieve. Un aumentato accumulo può verificarsi in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Bicalutamide TecniGen deve essere somministrato per via orale.

4.3 Controindicazioni

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

Bicalutamide TecniGen non deve essere somministrato a pazienti che hanno mostrato reazioni di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

La co-somministrazione di terfenadina, astemizolo o cisapride con Bicalutamide TecniGen è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto la diretta supervisione di uno specialista.

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata nel fegato. I dati clinici suggeriscono che la sua eliminazione può essere rallentata in soggetti con grave compromissione epatica, che può dare luogo a un maggior accumulo di bicalutamide. Pertanto, la bicalutamide deve essere impiegata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Si raccomanda di monitorare periodicamente la funzione epatica a causa della possibile insorgenza di modificazioni epatiche. La maggioranza di questi casi si manifesta entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Con bicalutamide sono state osservate raramente gravi alterazioni epatiche ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se le alterazioni sono gravi.

Per i pazienti che hanno una progressione oggettiva della malattia insieme ad elevato PSA, deve essere valutata l'interruzione della terapia con Bicalutamide TecniGen.

Si è osservata una riduzione della tolleranza al glucosio in uomini in trattamento con agonisti dell'LHRH. Ciò si può manifestare sotto forma di diabete o di perdita del controllo glicemico in pazienti con diabete preesistente. Si deve perciò prendere in considerazione il monitoraggio della glicemia nei pazienti in trattamento con bicalutamide in associazione ad agonisti dell'LHRH.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4); pertanto, deve essere usata cautela quando è co-somministrata con farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con sensibilità al lattosio devono essere avvertiti che ogni compressa di 50 mg contiene circa 62 mg di lattosio monoidrato e che la dose giornaliera di 3 compresse contiene circa 187 mg di lattosio monoidrato.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state dimostrate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra bicalutamide e gli analoghi LHRH.

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

Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 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 medicinali con un indice terapeutico stretto, un simile aumento può essere rilevante.

Perciò, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e deve essere usata cautela quando si somministra bicalutamide in concomitanza a composti quali la ciclosporina e i bloccanti dei canali del calcio. Per questi medicinali può essere richiesta una riduzione della dose, particolarmente se vi è evidenza di un effetto aumentato o di effetti indesiderati. Per la ciclosporina, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche e la condizione clinica dopo l'inizio o la cessazione della terapia con bicalutamide.

Deve essere usata cautela quando si prescrive bicalutamide con altri medicinali che possono inibire l'ossidazione del medicinale, ad esempio cimetidina e ketoconazolo. In teoria ciò può dar luogo ad un

aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente possono causare maggiori effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno mostrato che bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame alle proteine. Pertanto, qualora il trattamento con bicalutamide venga iniziato in pazienti che stanno già assumendo anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di controllare attentamente il tempo di protrombina.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Bicalutamide TecniGen 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, mofetil oxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere somministrata a donne gravide o a madri che allattano con latte materno.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

È improbabile che bicalutamide influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

Tuttavia, si deve notare che occasionalmente si può manifestare sonnolenza. I pazienti che avvertono tali sintomi devono prestare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

Bicalutamide era generalmente ben tollerata con poche interruzioni di trattamento a causa di effetti avversi.

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

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	Bicalutamide 50 mg in combinazione con un analogo LHRH	Bicalutamide 150 mg usato in monoterapia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia	
	Comune		Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema, e orticaria	Ipersensibilità, angioedema, e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido, depressione	Diminuzione della libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiri	
	Comune	Sonnolenza	Capogiri, sonnolenza
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio (sono stati segnalati esiti fatali), insufficienza cardiaca ^(g)	
		Prolungamento	

	Non nota	dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore	
	Comune		Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare ^(e) (sono stati segnalati esiti fatali)	Malattia interstiziale polmonare ^(e) (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, costipazione, nausea	
	Comune	Dispepsia, flatulenza	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ^(c)	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ^(c)
	Raro	Insufficienza epatica ^(f) (sono stati segnalati esiti fatali).	Insufficienza epatica ^(f) (sono stati segnalati esiti fatali).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune		Eruzione cutanea
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, eruzione cutanea, secchezza cutanea, prurito	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, eruzione cutanea, secchezza cutanea, prurito
	Raro	Reazione di fotosensibilità	Reazioni di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria	
	Comune		Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e tensione mammaria ^(b)	Ginecomastia e tensione mammaria ^(b)
	Comune	Disfunzione erettile	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, edema	Astenia
	Comune	Dolore toracico	Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato	Peso aumentato

^(a)La maggior parte dei pazienti trattati con bicalutamide 150 mg come monoterapia hanno manifestato ginecomastia e/o dolore al seno. Negli studi questi sintomi sono stati considerati gravi in fino al 5% dei pazienti. La ginecomastia non si risolve spontaneamente con l'interruzione della terapia, in particolare dopo un trattamento prolungato.

^(b)Può essere ridotta dalla concomitante castrazione.

^(c)Le modificazioni epatiche sono di rado severe e sono risultate frequentemente transitorie, scomparendo o migliorando con il proseguimento della terapia o dopo la cessazione della terapia.

^(d)A causa delle convenzioni di codifica utilizzate negli studi EPC, gli eventi avversi "pelle secca" sono stati codificati sotto il termine COSTART di "eruzione cutanea". Pertanto non è possibile determinare un descrittore di frequenza separato per la dose da 150 mg, ma si assume la stessa frequenza della dose da 50 mg.

^(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 malattia intersiziale polmonare riportati in pazienti nel periodo di trattamento randomizzato negli studi EPC con 150 mg di bicalutamide.

^(f)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.

^(g)Osservata in uno studio farmaco-epidemiologico di agonisti dell'LHRH e antiandrogeni utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico. Il rischio appariva essere aumentato quando bicalutamide 50 mg veniva utilizzato in combinazione ad agonisti dell'LHRH ma nessun aumento del rischio era evidente quando bicalutamide 150 mg veniva utilizzato come monoterapia nel trattamento del carcinoma prostatico.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto in quanto bicalutamide è altamente legata alle proteine plasmatiche e non si recupera immodificata nelle urine. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni.

Codice ATC: L02BB03.

Meccanismo d'azione

La bicalutamide è un antiandrogeno non-steroidale privo di attività endocrina. Essa si lega al recettore androgeno "wild type" o normale senza attivazione dell'espressione genica, in tal modo inibisce lo stimolo androgeno. Da questa inibizione deriva la regressione dei tumori prostatici. Clinicamente, l'interruzione del trattamento con bicalutamide può dare luogo alla "sindrome da astinenza antiandrogena" in una frazione di pazienti.

Efficacia e sicurezza clinica

La bicalutamide 150 mg 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 bicalutamide è stata somministrata come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (principalmente radiazione 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 0,91-1,09). Tuttavia, alcuni andamenti sono stati evidenziati in analisi esplorative di sottogruppi.

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

Tabella 2: Proporzione di pazienti con malattia localmente avanzata con progressione della malattia per tempo per sottogruppo di terapia

Popolazione analizzata	Trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Vigile attesa (n=675)	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 3: Sopravvivenza globale nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Popolazione analizzata	Trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Vigile attesa (n=675)	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%

Per i pazienti con malattia localizzata che ricevono bicalutamide da sola, non vi è stata differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale nei pazienti con malattia localizzata che hanno ricevuto bicalutamide come terapia adiuvante, in seguito a radioterapia (HR = 0,98; IC 95% da 0,80 a 1,20) o prostatectomia radicale (HR = 1,03; IC 95% da 0,85 a 1,25). Nei pazienti con malattia localizzata che altrimenti sarebbero stati gestiti da un'attesa vigile, c'è stata anche una tendenza alla riduzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti con placebo (HR = 1,15, IC 95% da 1,00 a 1,32). In considerazione di ciò, il profilo rischio-beneficio per l'uso di bicalutamide non è considerato favorevole nei pazienti con malattia localizzata.

In un'analisi combinata di 2 studi con 805 pazienti non precedentemente trattati con malattia metastatica (M1) con mortalità pari al 43%, bicalutamide 150 mg aveva dimostrato di essere meno efficace della castrazione nel tempo di sopravvivenza (hazard ratio = 1,30 [IC da 1,04 a 1,65], con una differenza numerica nel tempo di morte stimato di 42 giorni (6 settimane) oltre un tempo mediano di sopravvivenza di 2 anni.

Bicalutamide è una miscela racemica la cui attività antiandrogena risiede quasi esclusivamente nell'enantiomero (R).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bicalutamide è ben assorbita dopo somministrazione orale. Non vi è evidenza di effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla biodisponibilità.

Distribuzione

Bicalutamide è altamente legata alle proteine (miscela racemica 96%, enantiomero (R) > 99%) ed è estensivamente metabolizzata (ossidazione e glucuronidazione); i suoi metaboliti sono eliminati attraverso i reni e la bile in proporzioni approssimativamente uguali.

Biotrasformazione

L'enantiomero (S) è 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) presenta un accumulo di circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dell'enantiomero (R) di circa 9 microgrammi/ml e 22 microgrammi/ml, rispettivamente, sono state osservate durante la somministrazione giornaliera di 50 mg e 150 mg di bicalutamide. Allo stato stazionario, l'enantiomero (R) prevalentemente attivo costituisce il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico, la concentrazione media dell'enantiomero (R) nel liquido seminale di uomini in trattamento con bicalutamide (150 mg/die) era 4,9 µg/mL. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa alla donna durante il rapporto sessuale è bassa (circa 0,3 µg/kg). Ciò si colloca al di sotto della soglia oltre la quale sono possibili alterazioni nella progenie degli animali da laboratorio.

La farmacocinetica dell'enantiomero (R) non è influenzata dall'età, dalla compromissione renale o dalla compromissione epatica da lieve a moderata. Vi è evidenza che per i soggetti con compromissione epatica grave l'enantiomero (R) è eliminato più lentamente dal plasma.

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 correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, incluso l'induzione di tumore (cellule di Leydig, tiroide, fegato).

Non è stata osservata induzione enzimatica nell'uomo e nessuna di queste conclusioni è considerata rilevante per il trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe predittivo con gli antiandrogeni ed è stato osservato per tutte le specie esaminate. In uno studio di tossicità a dosi ripetute di 12 mesi la totale scomparsa dell'atrofia testicolare si è verificata dopo 24 settimane, sebbene il ripristino della funzionalità è stato evidente negli studi riproduttivi 7 settimane dopo il termine di un trattamento di 11 settimane. Si deve ipotizzare pertanto un periodo di subfertilità o infertilità nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo: lattosio monoidrato, crospovidone (Tipo A), povidone (K25), magnesio stearato.

Rivestimento: OPADRY II 85F28751 (alcol polivinilico, macrogol 3000, titanio diossido (E171), talco).

6.2 Incompatibilità

Nonpertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni (in blister PVC/PVDC/Alluminio).

3 anni (in blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30°C se confezionato in blister PVC/PVDC/Alluminio.

Non richiede alcuna particolare condizione di conservazione se confezionato in blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/Alluminio.

Blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio.

Le confezioni contengono 20, 28, 30, 60 o 90 compresse da 50 mg di bicalutamide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare precauzione.

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in accordo con la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2

Abrunheira

2710-089 Sintra, Portogallo

Concessionario per la vendita

Tecnigen S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40

20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al - AIC n. 038876013

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al - AIC n. 038876025

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al - AIC n. 038876037

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al - AIC n. 038876049

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al - AIC n. 038876052

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n. 038876064

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n. 038876076

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n. 038876088

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n. 038876090

BICALUTAMIDE TECNIGEN "50 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al - AIC n. 038876102

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 Marzo 2019

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide TecniGen 150 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 186.75 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite rotonde bianche, biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bicalutamide TecniGen 150 mg è usato da solo 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 sezione 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti di sesso maschile compresi gli anziani:

La dose è di una compressa da 150 mg da prendere oralmente una volta al giorno.

Bicalutamide TecniGen deve essere assunto continuativamente per almeno 2 anni o fino alla progressione della malattia.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche del dosaggio in pazienti con compromissione epatica lieve. Un aumentato accumulo può verificarsi in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

E' controindicato l'uso di Bicalutamide TecniGen nei bambini (vedere paragrafo 4.3)

4.3 Controindicazioni

Bicalutamide TecniGen 150 mg è controindicato nelle donne e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

Bicalutamide TecniGen 150 mg non deve essere somministrato ai pazienti che hanno mostrato reazioni d'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

La co-somministrazione di terfenadina, astemizolo o cisapride con Bicalutamide TecniGen è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto la diretta supervisione di uno specialista.

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata nel fegato. I dati clinici suggeriscono che la sua eliminazione può essere rallentata in soggetti con grave compromissione epatica, e questo può dare luogo a un maggior

accumulo di bicalutamide. Pertanto, Bicalutamide TecniGen 150 mg deve essere impiegata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Si raccomanda di monitorare periodicamente la funzione epatica a causa della possibile insorgenza di alterazioni epatiche. La maggioranza di queste alterazioni dovrebbe manifestarsi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Con bicalutamide 150 mg sono state osservate raramente gravi alterazioni epatiche ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con Bicalutamide TecniGen 150 mg deve essere interrotta se le alterazioni sono gravi.

Per quei pazienti che presentano una obiettiva progressione della malattia unitamente a elevati livelli di PSA, va considerata l'opportunità di una cessazione della terapia con Bicalutamide TecniGen.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4); pertanto, deve essere usata cautela quando è co-somministrata con farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

In rari casi, sono state riportate reazioni di fotosensibilità in pazienti in trattamento con bicalutamide 150 mg. Ai pazienti si consiglia di evitare l'esposizione alla luce solare eccessiva e ai raggi UV e l'utilizzo di creme solari mentre sono in trattamento con Bicalutamide TecniGen 150 mg. Nei casi in cui la reazione fotosensibile diventa più persistente e /o grave è necessario iniziare un trattamento sintomatico appropriato.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno mostrato che l'R-bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4, con minori effetti inibitori sull'attività di 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 medicinali con un indice terapeutico basso, un simile aumento può essere rilevante.

Perciò, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e deve essere usata cautela quando si somministra bicalutamide in concomitanza a composti quali la ciclosporina e i bloccanti dei canali del calcio. Per questi medicinali può essere richiesta una riduzione della dose, particolarmente se vi è evidenza di un effetto aumentato o di effetti indesiderati. Per la ciclosporina, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche e la condizione clinica dopo l'inizio o la cessazione della terapia con bicalutamide.

Deve essere usata cautela quando si prescrive bicalutamide con altri medicinali che possono inibire l'ossidazione del medicinale, ad esempio cimetidina e ketoconazolo. In teoria ciò potrebbe dar luogo ad aumentate concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che in teoria possono causare maggiori effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno mostrato che bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame alle proteine. Pertanto, qualora il trattamento con bicalutamide venga iniziato in pazienti che stanno assumendo anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di controllare attentamente il tempo di protombina.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di bicalutamide 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, moxifl oxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bicalutamide TecniGen è controindicata nelle donne e non deve essere somministrato in gravidanza.

Allattamento

Bicalutamide TecniGen è controindicato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Negli studi condotti su animali è stato osservato una diminuzione della fertilità maschile reversibile (vedere paragrafo 5.3). Una diminuzione della fertilità o l'infertilità devono essere presi in considerazione negli uomini.

4.7 Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

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

Tuttavia, si deve notare che occasionalmente si può manifestare sonnolenza. I pazienti che avvertono tali sintomi devono prestare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione
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 ⁵ (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, nausea, dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune Raro	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ¹ Insufficienza epatica ⁴ (sono stati segnalati esiti fatali).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune Comune Raro	Eruzione cutanea Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza cutanea ³ , prurito Reazione di fotosensibilità

Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune Comune	Ginecomastia e tensione mammaria ² Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Comune	Astenia Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso

¹ Le modificazioni epatiche sono di rado severe e sono risultate frequentemente transitorie, scomparendo o migliorando con il proseguimento della terapia o dopo la cessazione della terapia.

²Nella maggior parte dei pazienti che assumono bicalutamide 150 mg in monoterapia si verifica ginecomastia e/o dolore mammario. Negli studi clinici 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.

³A 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.

⁴Elencata 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.

⁵Elencata 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 bicalutamide 150 mg.

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: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Poiché la bicalutamide è una anilide, c'è il rischio teorico di sviluppo di metaemoglobinemia. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto in quanto bicalutamide è altamente legata alle proteine plasmatiche e non si recupera nelle urine. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni.

Codice ATC: L02BB03.

Meccanismo di azione

La bicalutamide è un antiandrogeno non-steroidale privo di attività endocrina. Essa si lega al recettore androgeno ("wild-type o normale") senza attivazione dell'espressione genica, in tal modo inibisce lo stimolo androgeno. Da questa inibizione deriva la regressione dei tumori prostatici. Clinicamente, l'interruzione del trattamento con bicalutamide può dare luogo alla sindrome da astinenza antiandrogena in una frazione di pazienti.

Efficacia clinica e sicurezza

Bicalutamide 150 mg 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 la bicalutamide è stata somministrata come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (principalmente radiazione esterna). A 9,7 anni di follow up mediano, il 36,46% 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 2: Rapporto tra pazienti con malattia localmente avanzata in progressione di malattia nel tempo 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 3. 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%

Per i pazienti con malattia localizzata che ricevono bicalutamide da sola, non vi è stata differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. Non vi è stata differenza significativa nella sopravvivenza globale per i pazienti con malattia localizzata che ricevono bicalutamide come terapia adiuvante, a seguito della radioterapia (HR= 0,98; 95% CI 0,80 -1,20) o della prostatectomia radicale (HR=1,03;95% CI 0.85-1,25).

Nei pazienti con malattia localizzata, 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'analisi congiunta di 2 studi di 805 pazienti con malattia metastatica (M1), precedentemente non trattati, ha evidenziato che la sopravvivenza dei pazienti trattati con bicalutamide era inferiore a quella dei pazienti trattati con la castrazione (HR= 1,30 IC 1,04-1,65). Sebbene la differenza stimata in termini di tempo al decesso era solo di 42 giorni (6 settimane) sopra un tempo mediano di sopravvivenza di 2 anni . La bicalutamide è una miscela racemica la cui attività antiandrogena risiede quasi esclusivamente nell'enantiomero (R).

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bicalutamide è ben assorbita dopo somministrazione orale. Non vi è evidenza di effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla biodisponibilità.

Distribuzione

La bicalutamide è altamente legata alle proteine (miscela racemica 96%, enantiomero (R) > 99%) ed è estensivamente metabolizzata (ossidazione e glucuronidazione); i suoi metaboliti sono eliminati attraverso i reni e la bile in proporzioni approssimativamente uguali.

Biotrasformazione

L'enantiomero (S) è 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) presenta un accumulo di circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dell'enantiomero (R) di circa 22 microgrammi/ml sono state osservate durante la somministrazione giornaliera di bicalutamide 150 mg. Allo stato stazionario, l'enantiomero (R) prevalentemente attivo costituisce il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel liquido seminale di uomini trattati con bicalutamide 150 mg è risultata pari a 4,9 µg/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa ad un partner femminile durante un rapporto è bassa ed è pari a circa 0,3 µg/Kg. Questa quantità è al di sotto di quella in grado di indurre cambiamenti nella prole di animali da laboratorio

Popolazioni speciali

La farmacocinetica dell'enantiomero (R) non è influenzata dall'età, dalla compromissione renale o dalla compromissione epatica da lieve a moderata. Vi è evidenza che per i soggetti con compromissione epatica grave l'enantiomero (R) è eliminato più lentamente dal plasma.

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 correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio incluso l'induzione di

tumore (cellule di Leydig, tiroide, fegato) . Non è stata osservata induzione enzimatica nell'uomo, e nessuno di tali risultati è ritenuto avere rilevanza nel trattamento di pazienti con carcinoma della prostata. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe previsto con gli antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie esaminate. Da uno studio di tossicità con somministrazioni ripetute della durata di 12 mesi nel ratto, è stata osservata la totale scomparsa dell'atrofia testicolare dopo 24 settimane, sebbene il ripristino della funzionalità è stato evidente negli studi riproduttivi 7 settimane dopo il termine di un trattamento di 11 settimane. Si deve ipotizzare pertanto un periodo di subfertilità o infertilità nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo: lattosio monoidrato, crospovidone (Tipo A), povidone (K25), magnesio stearato.

Rivestimento: OPADRY II 85F28751 (alcol polivinilico, macrogol 3000, titanio diossido (E171), talco).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni (in blister PVC/PVDC/Alluminio).

3 anni (in blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30°C se confezionato in blister PVC/PVDC/Alluminio.

Non richiede alcuna particolare condizione di conservazione se confezionato in blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/Alluminio.

Blister OPA/Alluminio/PVC/Alluminio.

Le confezioni contengono 20, 28, 30, 60 o 90 compresse da 150 mg di bicalutamide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna particolare precauzione.

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in accordo con la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIMEDE – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, 2

Abrunheira

2710-089 Sintra, Portogallo

Concessionario per la vendita

Tecnigen S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40

20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AI AIC n. 038876114

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AI AIC n. 038876126

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AI AIC n. 038876138

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVDC/AI AIC n. 038876140

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AI AIC n. 038876153

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI AIC n. 038876165

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI AIC n. 038876177

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI AIC n. 038876189

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI AIC n. 038876191

BICALUTAMIDE TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI AIC n. 038876203

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 Marzo 2019