

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida ratiopharm 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 50 mg de bicalutamida

Excipientes con efecto conocido: un comprimido contiene 35 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película de color blanco a blanquecino, redondo biconvexo, grabado con "93" por una cara y "220" por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- **Cáncer de próstata avanzado**

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o castración quirúrgica.

- **Cáncer de próstata localmente avanzado**

Bicalutamida (dosis diaria 150 mg) está indicado solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Adultos varones incluyendo de edad avanzada

- **Cáncer de próstata avanzado**
Un comprimido recubierto (50 mg) una vez al día.
El tratamiento con bicalutamida debe iniciarse al menos 3 días antes del inicio del tratamiento con un análogo de LHRH, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.
- **Cáncer de próstata localmente avanzado**
3 comprimidos recubiertos (150 mg) una vez al día.
Bicalutamida debe tomarse continuamente durante al menos 2 años o hasta evolución de la enfermedad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia del uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, el fármaco se puede acumular (ver sección 4.4.).

Población pediátrica

Bicalutamida está contraindicado en niños y adolescentes.

Método de administración

Administración: oral

Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y en niños (ver sección 4.6).

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión directa de un especialista.

Bicalutamida es ampliamente metabolizada en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que esto podría llevar a una mayor acumulación de bicalutamida. Por consiguiente, bicalutamida debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se debe considerar la realización periódica de pruebas de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios ocurran en los primeros 6 meses del tratamiento con bicalutamida.

Raramente, se han observado cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática con bicalutamida y se han notificado fallecimientos (ver sección 4.8).

La terapia con bicalutamida debe interrumpirse si estos cambios son graves.

En varones en tratamiento con agonistas LHRH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa. Puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Por lo tanto, debe considerarse monitorizar la glucosa en sangre en pacientes que estén recibiendo bicalutamida en combinación con agonistas LHRH.

Se ha mostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), y por lo tanto se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por el CYP 3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5)

El tratamiento de supresión androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT y en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5) los médicos deberán evaluar el balance beneficio-riesgo incluyendo la posibilidad de Torsade de pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida ratiopharm.

Debido a que no existe experiencia del uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), bicalutamida solo debe utilizarse en estos pacientes cuando se haga con precaución.

En pacientes con enfermedad cardiaca, se aconseja realizar una monitorización periódica de la función cardiaca.

Para los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado que tienen una evolución objetiva de la enfermedad junto con elevados AEP, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bicalutamida.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, e insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de ninguna de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos LHRH.

Estudios *in vitro* han mostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibitorios menores en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios *in vitro* utilizando antipirina como marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción de fármacos con bicalutamida, la exposición (AUC) media de midalozam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida durante 28 días. Para los fármacos con estrecho índice terapéutico un incremento como éste podría ser relevante. Por tanto, el uso concomitante con terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado (ver sección 4.3.) y se debe tener precaución en la coadministración de bicalutamida y compuestos tales como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Se puede requerir una reducción de la dosis para dichos fármacos, particularmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Para ciclosporina se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros medicamentos que puedan inhibir la oxidación del fármaco como por ej. cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida que teóricamente puede llevar a un incremento en las reacciones adversas.

Los estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina, de sus lugares de unión a proteínas. Por tanto, en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida, debe monitorizarse estrechamente el tiempo de protrombina.

Dado que el tratamiento de supresión androgénica puede prolongar el intervalo QT, deberá evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Bicalutamida ratiopharm con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de Pointes tales como los medicamentos antiarrítmicos de Tipo IA (por ejemplo quinidina, disopiramida) o de Clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Fertilidad

En estudios realizados con animales, se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina (ver sección 5.3). En los hombres, debe presumirse un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que bicalutamida afecte a las habilidades de los pacientes para conducir vehículos y utilizar máquinas. Sin embargo, debe considerarse que ocasionalmente puede producirse vértigo o somnolencia. Los pacientes afectados deben actuar con precaución.

4.8 Reacciones adversas

En esta sección, las reacciones adversas se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

| Clasificación por Órgano y Sistema | Frecuencia | Bicalutamida 150 mg/día (monoterapia) | Bicalutamida 50 mg/día (+ análogos LHRH) |
|---|------------------------|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy Frecuentes | | Anemia |
| | Frecuentes | Anemia | |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad, angioedema y urticaria | Hipersensibilidad, angioedema y urticaria |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Anorexia, Diabetes mellitus, disminución del apetito | Anorexia, Diabetes mellitus, disminución del apetito |
| | Poco frecuentes | Hiperglucemia | Hiperglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Disminución de la libido, depresión | Disminución de la libido, depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | | Mareos |
| | Frecuentes | Mareos, somnolencia | Somnolencia |
| Trastornos cardiacos | Frecuentes | | Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ^g , insuficiencia cardiaca ^g |
| | Frecuencia no conocida | Prolongación de QT (ver secciones 4.4 y 4.5) | Prolongación de QT (ver secciones 4.4 y 4.5) |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | | Sofocos |
| | Frecuentes | Sofocos | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuentes | Disnea, enfermedad pulmonar intersticial ^e (se han notificado fallecimientos) | Disnea, enfermedad pulmonar intersticial ^e (se han notificado fallecimientos) |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | | Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas |
| | Frecuentes | Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, | Diarrea, dispepsia, flatulencia |
| | Raras | Vómitos | Vómitos |
| Trastornos | Frecuentes | Hepatotoxicidad, ictericia, | Hepatotoxicidad, ictericia, |

| | | | |
|--|-----------------------|--|--|
| hepatobiliares | | hipertransaminasemia ^a | hipertransaminasemia ^a |
| | <i>Raras</i> | Insuficiencia hepática ^b (se ha notificado fallecimientos) | Insuficiencia hepática ^b (se ha notificado fallecimientos) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <i>Muy frecuentes</i> | Erupción | |
| | <i>Frecuentes</i> | Alopecia, hirsutismo/re-crecimiento del pelo, piel seca ^d , prurito, sudoración | Alopecia, hirsutismo/re-crecimiento del pelo, piel seca, prurito, exantema, sudoración |
| | <i>Raras</i> | Reacción de fotosensibilidad | Reacción de fotosensibilidad |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | <i>Frecuentes</i> | Dolor musculoesquelético | Dolor musculoesquelético |
| Trastornos renales y urinarios | <i>Muy frecuentes</i> | | Hematuria |
| | <i>Frecuentes</i> | Hematuria | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | <i>Muy frecuentes</i> | Ginecomastia, sensibilidad mamaria ^c | Ginecomastia, sensibilidad mamaria ^d |
| | <i>Frecuentes</i> | Disfunción erectil | Disfunción erectil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <i>Muy frecuentes</i> | Astenia | Astenia, edema |
| | <i>Frecuentes</i> | Dolor en el pecho, edema | Dolor en el pecho |
| Investigaciones | <i>Frecuentes</i> | Aumento de peso | Aumento de peso |

- a. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.
- b. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de insuficiencia hepática notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg
- c. La mayoría de los pacientes recibiendo bicalutamida 150 mg como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor en el pecho. En estudios estos síntomas fueron considerados graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción del tratamiento, especialmente después de un tratamiento prolongado.
- d. Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término COSTART de “exantema”. Por lo tanto no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por separado, sin embargo se asume la misma frecuencia que para la dosis de 50 mg.
- e. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg
- f. Puede reducirse mediante la castración concomitante.
- g. Se ha observado en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas LHRH y anti-andrógenos empleados en el tratamiento de cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo al emplear 150 mg de bicalutamida como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia de sobredosis en humanos. No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser útil, debido a que bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera inalterada en la orina. Se recomienda, cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos
Código ATC: L02BB03

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, sin otra actividad endocrina. Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe la estimulación androgénica. La inhibición resulta en la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento puede dar lugar a un “síndrome de retirada antiandrogénica”.

Bicalutamida es un racemato, el enantiómero (R) tiene la mayor antiandrogénica.

Eficacia clínica

Se ha estudiado 150 mg de bicalutamida como tratamiento para pacientes con localizado (T1 –T2, NO o NX, MO) o localmente avanzado (T3 – T4, cualquier N, MO; T1 –T2, N+; MO) cáncer de próstata no metastático, en un análisis combinado de 3 estudios doble ciego controlados con placebo en 8.113 pacientes, donde el producto fue dado como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a prostatectomía radical o radioterapia (principalmente radiación de haz externo). A una media de 7,4 años de seguimiento, el 27,4% de todos los pacientes tratados con bicalutamida y el 30,7% de los pacientes tratados con placebo, ha experimentado una evolución objetiva de la enfermedad.

Una disminución en el riesgo objetivo de la evolución de la enfermedad se observó en la mayoría de los grupos de pacientes pero fue más evidente en aquellos con los mayores riesgos de evolución de la enfermedad. Por lo tanto, los médicos pueden decidir que la mejor estrategia médica para un paciente con bajo riesgo de evolución de la enfermedad, en particular en el establecimiento adyuvante seguida de prostatectomía radical, puede ser aplazar la terapia hormonal hasta que haya signos de que la enfermedad está evolucionando.

No se observó supervivencia global en los 7,4 años de media de seguimiento con una mortalidad del 22,9% (HR= 0,99; 95% CI 0,91 a 1,09). Sin embargo algunas tendencias fueron aparentes para pacientes en subgrupos analizados.

Los datos de supervivencia de libre progresión o total supervivencia para pacientes con enfermedad localmente avanzada son resumidos en las siguientes tablas:

Tabla 2 Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada en subgrupo de tratamiento

| Población analizada | Acontecimientos en | Acontecimientos en | Cociente de riesgo |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|

| | (%) en pacientes con bicalutamida | (%) en pacientes con placebo | (95% CI) |
|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------|
| A espera de observación | 193/335 (57,6) | 222/322 (68,9) | 0,60 (0,49 a 0,73) |
| Radioterapia | 66/161 (41,0) | 86/144 (59,7) | 0,56 (0,40 a 0,78) |
| Prostatectomía radical | 179/870 (20,6) | 213/849 (25,1) | 0,75 (0,61 a 0,91) |

Tabla 3 Supervivencia total en enfermedad localmente avanzada en subgrupo de tratamiento

| Población analizada | Acontecimientos en (%) en pacientes con bicalutamida | Acontecimientos en (%) en pacientes con placebo | Cociente de riesgo (95% CI) |
|-------------------------|--|---|-----------------------------|
| A espera de observación | 164/335 (49,0) | 183/322 (56,8) | 0,81(0,66 a 1,01) |
| Radioterapia | 49/161 (30,4) | 61/144 (42,4) | 0,65 (0,44 a 0,95) |
| Prostatectomía radical | 137/870 (15,7) | 122/849 (14,4) | 1,09 (0,85 a 1,39) |

Para pacientes con enfermedad localizada, recibiendo únicamente bicalutamida, no hubo diferencias significativas en la evolución de supervivencia libre. En estos pacientes hubo además una tendencia hacia la disminución de la supervivencia en comparación con pacientes con placebo (HR= 1,16; 95% CI 0,99 a 1,37). En vista de esto, el perfil beneficio-riesgo para el uso de bicalutamida no se considera favorable en este grupo de pacientes.

La eficacia de 150 mg de bicalutamida en el tratamiento de pacientes con carcinoma prostático localmente avanzado sin metástasis, para los que el tratamiento primario con hormonas estaba indicado, fue evaluado separadamente utilizando el meta análisis de dos estudios constituidos por 480 pacientes con carcinoma prostático sin metástasis (MO) que no habían sido tratados previamente. No hubo diferencias significativas en la supervivencia (HR= 1,05 (CI= 0,81 – 1,36), p= 0,669) o en el intervalo hasta la evolución (HR= 1,20 (CI 0,96 -1,51), p= 0,107) entre el grupo tratado con 150 mg de bicalutamida y el grupo tratado con castración. Se observó una tendencia general a favor con respecto a la calidad de vida, en el grupo tratado con 150 mg de bicalutamida en comparación con la castración; los subgrupos que proporcionaron estos datos mostraron una mayor apetencia sexual (p= 0,029) y forma física (p= 0,046).

Los análisis combinados de dos estudios constituidos por 805 pacientes con carcinoma de próstata metastático, que no habían sido previamente tratados con mortalidad esperada de un 43%, mostraron que el tratamiento con 150 mg con bicalutamida es menos efectivo que la castración al igual que el tiempo de supervivencia (HR= 1,30 (intervalo de confianza 1,04 – 1,65)). La diferencia estimada es de 42 días mientras que el tiempo medio de supervivencia es de 2 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La bicalutamida se absorbe bien después de la administración oral. No existe ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

El enantiómero-(S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero-(R), presentando este último una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Después de la administración prolongada de bicalutamida, la concentración plasmática máxima del enantiómero-(R) es de aproximadamente 10 veces, comparado con los niveles encontrados después de la administración de una dosis única de 50 mg de bicalutamida.

Una administración diaria de 50 mg de bicalutamida resulta en una concentración en el estado estacionario de 9 µg/ml del enantiómero-(R), y como consecuencia de su larga semivida; el estado estacionario se alcanza aproximadamente tras un mes de tratamiento.

Una administración diaria de 150 mg de bicalutamida resultará en una concentración en el estado estacionario de 22 µg/ml del enantiómero-(R), y como consecuencia de su larga semivida; el estado estacionario se alcanza aproximadamente tras un mes de tratamiento.

La farmacocinética del enantiómero-(R) no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada. Hay evidencia en individuos con insuficiencia hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

Bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, (R)-bicalutamida > 99%) y se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación). Sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

En un estudio clínico la concentración media del enantiómero- (R) en el semen de hombres recibiendo 150 mg de bicalutamida fue de 4,9 µg/ml. La cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa y equivale aproximadamente a 0,3 µg/kg. Esta cantidad es inferior a la necesaria para inducir cambios en las crías de los animales de laboratorio.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un potente antiandrógeno e inductor enzimático de oxidasa de función mixta en animales. Los cambios en los órganos diana, incluida la inducción tumoral (células de Leydig, tiroides, hígado y neoplasias o cáncer, alteración de la diferenciación sexual masculina; insuficiencia reversible de la fertilidad masculina) en animales, están relacionados con estas actividades. No se ha observado inducción enzimática en los hombres y ninguno de estos hallazgos se considera relevante con respecto al tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata.

Estudios de genotoxicidad no mostraron ningún potencial mutagénico de bicalutamida. En estudios en animales todas las reacciones adversas observadas no tienen relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado.

La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase previsto con los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. La reversión total de la atrofia testicular se produjo 24 semanas después de un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 12 meses de duración en ratas, aunque en los estudios de reproducción la reversión funcional ya era evidente 7 semanas después del final de un periodo de dosificación de 11 semanas. En los hombres debe presumirse un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona (K-30)
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico
Sílice coloidal anhidra
Laurilsulfato sódico

Recubrimiento

Hipromelosa 15 cP (E464)
Polidextrosa (E1200)
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

20, 28, 30, 30x1, 60, 90, 98, 100, 100x1 comprimidos acondicionados en blister transparentes PVC / PVdC / Al

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm España, S.A.
c/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.689

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Abril de 2007

Fecha de la última renovación: Enero de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2015