

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAXIS 50 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 56 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del tumore della prostata avanzato in associazione con la terapia con analogo dell'ormone che rilascia l'ormone luteinizzante (LHRH) oppure con la castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti maschi compresi gli anziani: una compressa una volta al giorno alla stessa ora (di solito al mattino o alla sera) con o senza l'assunzione di cibo.

Il trattamento con bicalutamide deve essere iniziato almeno 3 giorni prima della somministrazione di un analogo del LHRH oppure contemporaneamente alla castrazione chirurgica.

Bambini ed adolescenti: non esiste alcuna indicazione pertinente per l'impiego di bicalutamide nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale: non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min). (Vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con lieve insufficienza epatica.

Un aumento dell'accumulo può verificarsi nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso il principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La bicalutamide è controindicata nelle donne e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

È controindicata la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con bicalutamide (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto il diretto controllo di uno specialista.

La bicalutamide viene metabolizzata largamente nel fegato. I dati indicano che la sua eliminazione può essere rallentata nei soggetti con grave insufficienza epatica e ciò potrebbe determinare un aumento dell'accumulo di bicalutamide. Pertanto la bicalutamide deve essere impiegata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Un controllo periodico della funzionalità epatica deve essere preso in considerazione a causa della possibilità di alterazioni epatiche. Si prevede che la maggior parte delle alterazioni si verifichi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate gravi alterazioni epatiche e insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

Nei pazienti maschi che ricevevano agonisti di LHRH si è osservata una riduzione della tolleranza al glucosio. Questa può manifestarsi come diabete o, nei pazienti con diabete preesistente, come perdita del controllo glicemico.

Pertanto, nei pazienti che ricevono bicalutamide in combinazione con agonisti di LHRH, ricordare che deve essere posta attenzione nel monitorare il glucosio ematico.

Poiché non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), la bicalutamide deve essere impiegata con cautela in questi pazienti.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4) e come tale, si deve adottare cautela nel caso in cui il medicinale venga somministrato contemporaneamente a farmaci metabolizzati principalmente 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 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 PRAXIS 50 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Il prodotto contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esiste alcuna evidenza di eventuali interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra bicalutamide e analoghi di LHRH.

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

Sebbene studi clinici in cui l'antipirina è stata utilizzata come marcatore del citocromo P450 (CYP) non abbiano prodotto alcuna prova di potenziale interazione farmacologica con la bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino al 80% dopo co-somministrazione di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un ristretto indice terapeutico tale aumento potrebbe essere rilevante.

Pertanto è controindicato l'impiego concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride (vedere paragrafo 4.3) e si deve prestare cautela nella somministrazione contemporanea di bicalutamide con composti quali la ciclosporina e i calcio-antagonisti.

Per questi farmaci può essere necessaria una riduzione della dose, specialmente quando vi è l'evidenza di un aumento dell'effetto del farmaco o di un effetto indesiderato del farmaco. Per la ciclosporina si raccomanda di controllare attentamente le concentrazioni plasmatiche e la condizione clinica dopo l'inizio o la cessazione della terapia con bicalutamide.

Si deve prestare cautela quando la bicalutamide viene prescritta con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, per es. cimetidina e ketoconazolo. In teoria ciò potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente potrebbe portare ad un aumento degli effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico, warfarin, dai siti di legame alle proteine. Pertanto si raccomanda di controllare accuratamente il tempo di protrombina, se si inizia ad impiegare bicalutamide in pazienti che già ricevono anticoagulanti cumarinici.

Poichè il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di PRAXIS 50 mg 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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a madri che allattano (vedere paragrafo 4.3)

Allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a madri che allattano (vedere paragrafo 4.3)

Fertilità

In studi animali è stata osservata una riduzione reversibile della fertilità maschile (vedi paragrafo 5.3). Si deve quindi presumere un periodo di ipofertilità o infertilità nell'uomo.

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

È improbabile che la bicalutamide comprometta la capacità dei pazienti di guidare o di usare macchinari. Tuttavia si deve notare che, occasionalmente, possono verificarsi capogiri o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). In tal caso il paziente deve usare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

In questa sezione gli effetti indesiderati vengono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: frequenza delle reazioni avverse

Sistema Organo Classe	Frequenza	Bicalutamide 50mg (+ analogo di LHRH)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto Comune	Anemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune	Capogiro Sonnolenza
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune	Dolore addominale, stitichezza, nausea Dispepsia, flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Raro	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, rash, pelle secca, prurito Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune Comune	Ginecomastia e dolorabilità mammaria ^a Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Comune	Astenia, edema Dolore toracico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Perdita d'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Calo della libido, depressione
Patologie cardiache	Comune Non nota	Infarto del miocardio (sono stati riportati esiti fatali) ^b , insufficienza cardiaca ^b Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie epatobiliari	Comune Raro	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ^c . Insufficienza epatica ^d (sono stati segnalati esiti fatali).
Esami diagnostici	Comune	Aumento ponderale

Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema e orticaria.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia polmonare interstiziale ^e (sono stati segnalati esiti fatali).

^a Può essere ridotta con la contestuale castrazione.

^b Osservati in uno studio farmaco-epidemiologico con antagonisti dell'LHRH e anti-androgeni usati nel trattamento del cancro alla prostata. Il rischio sembrava essere maggiore quando bicalutamide 50 mg è stato usato in combinazione con agonisti dell'LHRH, ma non è stato rilevato alcun aumento del rischio quando bicalutamide 150 mg è stata usata in monoterapia per il trattamento del cancro alla prostata.

^c Le alterazioni epatiche sono raramente gravi e sono state frequentemente di tipo transitorio, in quanto si risolvevano o miglioravano con il procedere della terapia o dopo la sua sospensione.

^d Elencata come una reazione avversa al farmaco a seguito di revisione dei dati 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 clinici EPC .

^e Elencata come una reazione avversa al farmaco a seguito di revisione dei dati post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata dall'incidenza degli eventi avversi di polmonite interstiziale riportati in studi randomizzati EPC nel periodo di trattamento con 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. Poiché la bicalutamide fa parte dei composti anilidici, vi è il rischio teorico dello sviluppo di metaemoglobinemia. Metaemoglobinemia è stata osservata negli animali dopo un sovradosaggio. Di conseguenza un paziente con intossicazione acuta può essere cianotico.

Non esiste alcun antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto, poiché la bicalutamide ha un elevato legame alle proteine e non viene recuperata imm modificata nelle urine. È indicata una cura di supporto generale, compreso il frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni.

Codice ATC L02 B B03.

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altre attività endocrine. Si lega ai recettori degli androgeni senza attivare l'espressione del gene e, pertanto, inibisce lo stimolo androgeno. La regressione dei tumori prostatici è determinata da questa inibizione. Clinicamente la sospensione di bicalutamide può determinare una sindrome da privazione antiandrogena in un sottogruppo di pazienti.

La bicalutamide è un racemato con la sua attività antiandrogena che è quasi esclusivamente nell'enantiomero (R).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La bicalutamide viene ben assorbita dopo somministrazione orale. Non esiste alcuna evidenza di effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla sua biodisponibilità.

L'enantiomero (S) viene eliminato rapidamente rispetto all'enantiomero (R) e quest'ultimo ha un'emivita di eliminazione dal plasma di circa 1 settimana.

Con la somministrazione giornaliera di bicalutamide l'enantiomero (R) si accumula nel plasma 10 volte di più rispetto all'enantiomero (S) come conseguenza della sua lunga emivita di eliminazione.

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

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

La bicalutamide ha un elevato legame alle proteine (racemo 96%, enantiomero (R) >99%) e viene ampiamente metabolizzata (ossidazione e glucuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati attraverso i reni e la bile in percentuali approssimativamente uguali.

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nello sperma di uomini in trattamento con bicalutamide 150 mg era di 4.9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa ad una partner nel corso di un rapporto sessuale è bassa e corrispondente a circa 0.3 microgrammi/kg. Tale quantità è inferiore a quella richiesta per indurre alterazioni nella prole di animali da laboratorio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un antagonista puro e potente dei recettori degli androgeni negli animali da esperimento e nell'uomo. La principale azione farmacologica secondaria è l'induzione delle ossidasi a funzione mista dipendente del CYP₄₅₀ nel fegato. Nell'uomo non è stata osservata induzione enzimatica. Le alterazioni degli organi-bersaglio negli animali sono chiaramente correlate all'azione farmacologica primaria e secondaria di bicalutamide e comprendono: involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti, iperplasie e neoplasie o tumori della tiroide, del fegato e delle cellule di Leydig; disturbo della differenziazione sessuale della prole maschile; alterazione reversibile della fertilità nei maschi. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto previsto della categoria degli antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie prese in considerazione. Nel ratto la reversione piena dell'atrofia testicolare avveniva 24 settimane dopo uno studio di tossicità per dosi ripetute durato 12 mesi, sebbene la reversione funzionale fosse evidente in studi riproduttivi 7 settimane dopo la fine di un periodo di somministrazione di 11 settimane. Nell'uomo si deve considerare l'insorgenza di un periodo di ipofertilità o infertilità.

Studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno della bicalutamide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Sodio Amidoglicolato di tipo A
Povidone
Crospovidone di tipo B
Magnesio stearato

Rivestimento di pellicola

Ipromellosa
Macrogol 300
Titanio diossido (E-171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio.
Confezioni: 28, 30 e 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lab.It.Biochim.Farm.co
LISAPHARMA S.p.A.
Via Licinio, 11 - 22036 ERBA (CO)

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

“50 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in Blister Pvc/Al – A.I.C. n. 038505018
“50 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in Blister Pvc/Al – A.I.C. n. 038505020
“50 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in Blister Pvc/Al – A.I.C. n. 038505057

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

Data di prima autorizzazione: 06 Ottobre 2008

Data dell'Ultimo rinnovo: 03 Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAXIS 150 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 168,75 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

PRAXIS 150 mg è una compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PRAXIS 150 mg è indicato sia da solo sia come terapia adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia in pazienti con cancro alla prostata localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Maschi adulti compresi gli anziani: la dose è una compressa da 150 mg da assumere una volta al giorno alla stessa ora (di solito al mattino o alla sera) con o senza cibo.

PRAXIS 150 mg deve essere assunto continuamente per almeno 2 anni o fino alla progressione della malattia.

Bambini e adolescenti: non esiste alcuna indicazione pertinente per l'impiego di bicalutamide nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale: non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min). (Vedere paragrafo 4.4.)

Insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con lieve insufficienza epatica. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave può verificarsi un aumento dell'accumulo (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso il principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La bicalutamide è controindicata nelle donne e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

È controindicata la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con bicalutamide (vedere paragrafo 4.5).

4.6 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto il diretto controllo di uno specialista.

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata nel fegato. I dati indicano che la sua eliminazione può essere rallentata nei soggetti con grave compromissione epatica e ciò potrebbe determinare un aumento dell'accumulo di bicalutamide. Pertanto la bicalutamide deve essere impiegata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

A causa della possibilità di alterazioni epatiche, deve essere preso in considerazione un controllo periodico della funzione epatica. Si prevede che la maggior parte delle alterazioni si verifichi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate gravi alterazioni epatiche e insufficienza epatica e ci sono state segnalazioni di esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

Poiché non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), la bicalutamide deve essere impiegata con cautela in questi pazienti.

Nei pazienti che mostrano un'oggettiva progressione della malattia insieme ad elevato PSA, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con la bicalutamide.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4) e quindi si deve fare attenzione se il medicinale viene somministrato contemporaneamente a farmaci metabolizzati principalmente 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 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 PRAXIS 150 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Il prodotto contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.7 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Sebbene studi clinici in cui l'antipirina è stata utilizzata come marcatore del citocromo P450 (CYP) non abbiano prodotto alcuna prova di potenziale interazione farmacologica con la bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino al 80% dopo co-somministrazione di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un ristretto indice terapeutico tale aumento potrebbe essere rilevante.

Pertanto è controindicato l'impiego concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride (vedere paragrafo 4.3) e si dovrà prestare cautela nella somministrazione contemporanea della bicalutamide con composti quali la ciclosporina e i calcio-antagonisti.

Per questi farmaci può essere necessaria una diminuzione della dose, specialmente quando vi è evidenza di un aumento dell'effetto del farmaco o di un effetto indesiderato del farmaco. Per la ciclosporina si raccomanda di controllare attentamente le concentrazioni plasmatiche e la condizione clinica dopo l'inizio o la cessazione della terapia con la bicalutamide.

Si deve prestare cautela quando la bicalutamide viene prescritta con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, per es. cimetidina e ketoconazolo. In teoria ciò potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente potrebbe determinare un aumento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai siti di legame alle proteine. Pertanto se si inizia un trattamento con PRAXIS 150 mg in pazienti che già ricevono anticoagulanti cumarinici si raccomanda di controllare accuratamente il tempo di protrombina.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di PRAXIS 150 mg 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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a madri che allattano (vedere paragrafo 4.3)

Allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a madri che allattano (vedere paragrafo 4.3)

Fertilità

In studi animali è stata osservata una riduzione reversibile della fertilità maschile (vedi paragrafo 5.3). Si deve quindi presumere un periodo di ipofertilità o infertilità nell'uomo.

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

È improbabile che la bicalutamide comprometta la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia si deve notare che, occasionalmente, possono verificarsi capogiri o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). In tal caso il paziente deve usare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati vengono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1: frequenza delle reazioni avverse

Sistema Organo Classe	Frequenza	Bicalutamide 150mg (monoterapia)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro, sonnolenza
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, stitichezza, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, pelle secca ^a , 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
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Perdita d'appetito
Patologie cardiache	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Disturbi psichiatrici	Comune	Calo della libido, depressione
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ^c . Insufficienza epatica ^d (sono stati riportati esiti fatali)
	Raro	
Esami diagnostici	Comune	Aumento ponderale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia polmonare interstiziale ^e (sono stati riportati esiti fatali).

^a Date le convenzioni di codifica usate negli studi EPC, gli eventi avversi “pelle secca” sono stati codificati con il termine COSTART di “rash”. Pertanto non può essere determinato alcun descrittore di frequenza separato per la bicalutamide 150 mg tuttavia viene ipotizzata la stessa frequenza utilizzata per la dose da 50 mg.

^b La maggioranza dei pazienti che ricevono bicalutamide 150 mg come monoterapia riferiscono ginecomastia e/o dolenzia mammaria. Negli studi questi sintomi sono stati considerati gravi in una percentuale di pazienti fino al 5%. È possibile che la ginecomastia non si risolva spontaneamente dopo la sospensione della terapia, specie se il trattamento è stato prolungato.

^c Le alterazioni epatiche sono raramente gravi e sono state frequentemente di tipo transitorio, in quanto si risolvevano o miglioravano con il procedere della terapia o dopo la sua sospensione.

^d Elencata come una reazione avversa al farmaco a seguito di revisione dei dati 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 clinici EPC .

^e Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito di revisione dei dati post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata dall’incidenza degli eventi avversi di polmonite interstiziale riportati in studi randomizzati EPC nel periodo di trattamento con 150 mg.

Segnalazioni 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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. Poiché la bicalutamide fa parte dei composti anilidici, vi è il rischio teorico dello sviluppo di metaemoglobinemia. Negli animali è stata osservata metaemoglobinemia dopo un sovradosaggio. Di conseguenza un paziente con intossicazione acuta può essere cianotico.

Non esiste alcun antidoto specifico; il trattamento dovrà essere sintomatico. La dialisi può non essere d’aiuto, perché la bicalutamide ha un elevato legame alle proteine e non viene recuperata immodificata nelle urine. È indicata una cura di supporto generale, compreso il frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni.

Codice ATC L02 B B03.

Meccanismo d'azione

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega al recettore androgeno *wild-type* o normale senza attivarne l'espressione genica, inibendo così lo stimolo androgeno. La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente la sospensione di bicalutamide può causare sindrome da astinenza da antiandrogeni in alcuni pazienti.

Efficacia clinica e sicurezza

La bicalutamide 150 mg è stata studiata come trattamento per pazienti con cancro alla prostata non metastatico localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, qualunque N, M0; T1-T2, N+, M0) in un'analisi combinata di 3 studi in doppio cieco controllati verso placebo condotti su 8113 pazienti, dove la bicalutamide è stata somministrata come terapia ormonale immediata o come adiuvante a una radicale prostatectomia o radioterapia, (principalmente irradiazione con fasci esterni). A un follow-up mediano di 7,4 anni, rispettivamente il 27,4% e il 30,7% di tutti i pazienti trattati con bicalutamide e con placebo, ha avuto esperienza di oggettiva progressione della malattia.

Nella maggior parte dei gruppi di pazienti è stata osservata una riduzione del rischio oggettivo di progressione della malattia, ma è stata più evidente nei gruppi che presentavano il rischio più elevato di progressione della malattia. Quindi, i clinici possono decidere che la miglior strategia medica per un paziente a basso rischio di progressione della malattia, particolarmente in un trattamento adiuvante dopo una radicale prostatectomia, possa essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segnali di progressione della malattia.

Al follow-up mediano di 7,4 anni non è stata osservata nessuna complessiva differenza della sopravvivenza con il 22,9% di mortalità (HR=0,99; IC al 95% da 0,91 a 1,09). Però, alcune tendenze erano apparenti nelle analisi esplorative per sottogruppi.

La sopravvivenza libera da progressione e i dati complessivi di sopravvivenza per i pazienti con patologia localmente avanzata sono riassunti nelle tabelle sottostanti:

Tabella 2 - Sopravvivenza libera da progressione in malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Popolazione di analisi	Eventi (%) nei pazienti trattati con bicalutamide	Eventi (%) nei pazienti trattati con placebo	Rapporto di rischio (IC al 95%)
Vigile attesa	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (da 0,49 a 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (da 0,40 a 0,78)
Prostatectomia radicale	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (da 0,61 a 0,91)

Tabella 3 - Sopravvivenza complessiva in malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Popolazione di analisi	Decessi (%) nei pazienti trattati con bicalutamide	Decessi (%) nei pazienti trattati con placebo	Rapporto di rischio (IC al 95%)
Vigile attesa	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (da 0,66 a 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (da 0,44 a 0,95)
Prostatectomia radicale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (da 0,85 a 1,39)

Per i pazienti con malattia localizzata che ricevevano la bicalutamide in monoterapia, non ci sono state significative differenze della sopravvivenza libera da progressione. In questi pazienti si è evidenziata inoltre una tendenza verso la diminuzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR=1,16; IC al 95% da 0,99 a 1,37). In considerazione di questo aspetto, il profilo rischio-beneficio per l'uso della bicalutamide non è da considerarsi favorevole in questo gruppo di pazienti.

L'efficacia della bicalutamide 150 mg nel trattamento di pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato senza metastasi per i quali il trattamento primario con ormoni risultava indicato, sono stati valutati separatamente tramite la meta-analisi di due studi su 480 pazienti con carcinoma prostatico senza metastasi (M0) che non erano stati trattati in precedenza. Non si è registrata nessuna differenza significativa nella sopravvivenza (HR = 1.05 (IC da 0.81 a 1.36), p =0.669) o nell'intervallo fino alla progressione della malattia (HR = 1.20 (IC da 0.96 a 1.51), p = 0.107); tra il gruppo trattato con bicalutamide 150 mg e il gruppo trattato con castrazione. Si è osservata invece una generale tendenza in termini di qualità della vita favorevole alla bicalutamide 150 mg rispetto alla castrazione; i sottogruppi che hanno fornito questi dati presentavano una libido (p = 0.029) e una condizione di salute (p = 0.046) significativamente migliori.

L'analisi combinata di 2 studi clinici comprendenti 805 pazienti con carcinoma prostatico metastatico che non erano mai stati trattati prima con mortalità attesa del 43%, dimostrava che il trattamento con bicalutamide 150 mg è meno efficace della castrazione in termini di tempo di sopravvivenza (HR = 1.30 [intervallo fiduciale 1.04-1.65]). La differenza stimata è di 42 giorni, mentre il tempo medio di sopravvivenza è di 2 anni.

La bicalutamide è un racemo ma la sua attività antiandrogena è quasi totalmente da attribuire all'enantiomero (R).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La bicalutamide viene ben assorbita dopo somministrazione orale. Non esiste alcuna evidenza di effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla sua biodisponibilità.

L'enantiomero (S) viene rapidamente eliminato rispetto all'enantiomero (R) e quest'ultimo ha un'emivita di eliminazione dal plasma di circa 1 settimana.

Con la somministrazione giornaliera di bicalutamide 150 mg, l'enantiomero (R) si accumula nel plasma 10 volte di più rispetto all'enantiomero (S) come conseguenza della sua lunga emivita di eliminazione.

Concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dell'enantiomero (R) di circa 22 microgrammi/ml sono state osservate durante la somministrazione quotidiana di

bicalutamide 150 mg. Allo stato stazionario l'enantiomero (R), prevalentemente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri circolanti totali.

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

La bicalutamide ha un elevato legame alle proteine (racemo 96%, enantiomero (R) >99%) e viene ampiamente metabolizzata (ossidazione e glucuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati attraverso i reni e la bile in percentuali approssimativamente uguali.

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nello sperma di uomini in trattamento con bicalutamide 150 mg era di 4.9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa ad una partner nel corso di un rapporto sessuale è bassa e corrispondente a circa 0.3 microgrammi/kg. Tale quantità è inferiore a quella richiesta per indurre alterazioni nella prole di animali da laboratorio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un antagonista puro e potente dei recettori degli androgeni negli animali da esperimento e nell'uomo. La principale azione farmacologica secondaria è l'induzione delle ossidasi a funzione mista dipendenti dal CYP₄₅₀ nel fegato. Nell'uomo non è stata osservata induzione enzimatica. Le alterazioni degli organi bersaglio negli animali sono chiaramente correlate all'azione farmacologica primaria e secondaria della bicalutamide e comprendono: involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti, iperplasie e neoplasie o tumori della tiroide, del fegato e delle cellule di Leydig; disturbo della differenziazione sessuale della prole maschile; alterazione reversibile della fertilità nei maschi. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto previsto della categoria degli antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie prese in considerazione. Nel ratto la reversione piena dell'atrofia testicolare avveniva 24 settimane dopo uno studio di tossicità per dosi ripetute durato 12 mesi, sebbene la reversione funzionale fosse evidente in studi riproduttivi 7 settimane dopo la fine di un periodo di somministrazione di 11 settimane. Nell'uomo si deve considerare l'insorgenza di un periodo di ipofertilità o infertilità. Studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno della bicalutamide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.2 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Sodio amidoglicolato tipo A

Povidone

Crospovidone tipo B

Magnesio stearato

Rivestimento di pellicola

Ipromellosa

Macrogol 300

Titanio diossido (E-171)

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 di PVC/alluminio.

Confezioni: 28 e 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il prodotto 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

Lab.It.Biochim.Farm.co

LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11 – 22036 ERBA (CO)

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

"150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Al – A.I.C. n. 038505032

"150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Al – A.I.C. n.

038505044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25.06.2009

Data dell'ultimo rinnovo: 3 Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco