

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BICALUTAMIDE CHIESI 50 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti dall'effetto noto:

Una compressa contiene 62,23 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 Chiesi 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 compressa (50 mg) al giorno.

Via di somministrazione: orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido.

Il trattamento con bicalutamide deve essere iniziato almeno 3 giorni prima dell'inizio del trattamento con l'analogo LHRH, o contemporaneamente alla castrazione chirurgica.

*Monoterapia:*

Tre compresse da 50 mg (150 mg) al giorno.

Via di somministrazione: orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido.

Le compresse devono essere assunte continuativamente per almeno 2 anni o fino alla progressione della malattia.

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

1

#### Compromissione renale

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione renale. Non vi è esperienza con l'uso di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere sezione 4.4).

#### Compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti affetti da compromissione epatica lieve. Il medicinale può essere accumulato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere sezione 4.4).

#### Bambini e adolescenti

Bicalutamide Chiesi non è indicato nei bambini e negli adolescenti.

### **4.3 Controindicazioni**

Bicalutamide Chiesi è controindicato nelle donne e nei bambini (vedere sezione 4.6).

. Bicalutamide Chiesi 50 mg non deve essere somministrata ai pazienti che hanno mostrato ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualunque degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

La bicalutamide è metabolizzata completamente nel fegato.

I risultati degli studi 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, la bicalutamide deve essere impiegata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Si raccomanda di monitorare periodicamente la funzione epatica allo scopo di verificare la possibilità di modificazioni epatiche. La maggioranza di questi casi dovrebbe manifestarsi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate modificazioni epatiche gravi e sono stati riportati esiti fatali (vedere sezione 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se le modificazioni sono gravi.

Nei pazienti di sesso maschile in terapia con agonisti di LHRH è stata osservata una riduzione della tolleranza al glucosio. Questo evento potrebbe manifestarsi come diabete o perdita del controllo glicemico in

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014) 2**

pazienti con diabete preesistente. Si dovrebbe pertanto monitorare il glucosio ematico nei pazienti che ricevono bicalutamide in combinazione con agonisti di LHRH.

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

Questo medicinale contiene lattosio. 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 identificate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche fra la bicalutamide e gli analoghi LHRH.

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

Sebbene studi *in vitro* abbiano indicato la possibilità che la bicalutamide inibisca il citocromo 3A4, diversi studi clinici mostrano che l'entità di tale inibizione per la maggior parte dei farmaci metabolizzati dal citocromo P450 probabilmente non riveste un significato clinico.

Sebbene studi clinici in cui l'antipirina è stata utilizzata come marker dell'attività del citocromo P450 (CYP) non hanno mostrato evidenza di una potenziale interazione con bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) ha avuto un incremento fino all' 80% in seguito alla co-somministrazione di bicalutamide per 28 giorni. Ciononostante, per farmaci con un ristretto indice terapeutico metabolizzati nel fegato, l'inibizione del CYP 3A4 causata dalla bicalutamide potrebbe essere rilevante. Perciò, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere sezione 4.3). Deve essere usata cautela con la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali la ciclosporina e i bloccanti dei canali del calcio. Per questi farmaci 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 a pazienti che assumono medicinali che inibiscono i processi di ossidazione, per es.

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014) 3**

cimetidina e ketoconazolo. In teoria, ciò può dare luogo ad aumentate concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che in teoria potrebbero causare maggiori effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno mostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame alle proteine. È pertanto raccomandato un attento monitoraggio del tempo di protrombina se si inizia una terapia con bicalutamide in pazienti che già ricevono anticoagulanti cumarinici.

#### 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.

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

È improbabile che bicalutamide abbia effetti sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare 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 questa sezione 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 noto (non valutabile dai dati disponibili).

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Bicalutamide 50 mg (+LHRH analogo)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto 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	Molto comune Comune	Capogiri Sonnolenza
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio (sono stati segnalati esiti fatali) <sup>e</sup> , insufficienza cardiaca <sup>e</sup>

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

4

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

(a) Possono essere ridotti dalla concomitante castrazione.

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

(c) Inserita tra le reazioni avverse dopo analisi dei dati di post marketing. La frequenza è stata determinata dalla incidenza di eventi avversi riportati di polmonite interstiziale nel periodo di trattamento randomizzato degli studi EPC con 150 mg.

(d) Inserita tra le reazioni avverse dopo analisi dei dati di post marketing. La frequenza è stata stabilita in base all'incidenza delle reazioni avverse di insufficienza epatica nei pazienti appartenenti al braccio open label Bicalutamide degli studi EPC per il dosaggio 150mg.

(e) Tali reazioni avverse sono state osservate in uno studio farmacoepidemiologico sugli agonisti dell'LHRH e sugli anti androgeni utilizzati per il trattamento del cancro alla prostata. Il rischio sembra essere aumentato quando Bicalutamide 50 mg viene utilizzata in combinazione con agonisti di LHRH, ma nessun aumento del rischio è

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

5

stato evidenziato quando Bicalutamide 150 mg è stato utilizzato come monoterapia per trattare il cancro alla prostata.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico, il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi difficilmente può essere di aiuto, perché la bicalutamide presenta un elevato legame proteico e non viene escreta tal quale nelle urine. È indicata una terapia generale di supporto comprendente un frequente monitoraggio dei segni vitali.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni.

Codice ATC: L02BB03.

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo privo di attività endocrina. Essa si lega al recettore androgeno normale ("wild-type") senza attivazione dell'espressione genica, in tal modo inibendo 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.

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 il farmaco è stato somministrato come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (principalmente esterna). A 7,4 anni di follow up mediano, il 27,4% e il 30,7% 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 7,4 anni con il 22,9% di mortalità (HR = 0,99; 95% IC

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

6

0,91-1,09). Tuttavia, alcuni andamenti sono stati evidenziati in analisi esplorative di sottogruppi.

I dati di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale per i pazienti con malattia localmente avanzata sono riportati nelle tabelle qui di seguito:

Tabella 1: Sopravvivenza libera da progressione nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

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

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

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

Per i pazienti con malattia localizzata che ricevono bicalutamide da sola, non vi è stata differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. In questi pazienti si è osservata anche una tendenza alla diminuzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR = 1,16; 95% IC 0,99-1,37). Alla luce di ciò, il profilo rischio-beneficio della bicalutamide non è considerato favorevole in questo gruppo di pazienti.

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

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

7

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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 alle dosi di 50 mg e 150 mg. Allo stato stazionario, l'enantiomero (R) prevalentemente attivo costituisce 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 evidenza che per i soggetti con compromissione epatica grave l'enantiomero (R) sia eliminato più lentamente dal plasma.

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.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un potente antagonista puro del recettore degli androgeni negli animali sperimentali e nell'uomo. La principale azione farmacologica secondaria è l'induzione delle ossidasi miste CYP450-dipendenti. Non è stata osservata induzione enzimatica nell'uomo. Le modificazioni agli organi bersaglio negli animali sono chiaramente in relazione alle azioni farmacologiche primaria e secondaria della bicalutamide. Esse comprendono l'involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti, adenomi follicolari tiroidei, iperplasie epatiche e delle cellule di Leydig e neoplasie o tumori; disturbi della differenziazione sessuale nella prole di sesso maschile, disturbi reversibili della fertilità nei maschi. Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno della bicalutamide. Tutti gli effetti indesiderati osservati negli studi sull'animale vengono considerati di nessuna rilevanza con il trattamento di pazienti con carcinoma avanzato della prostata.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

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

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

8

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

## **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

## **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, 90 o 100 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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

43122 Parma - Italia

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830016

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830028

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830030

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

9

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830042

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830055.

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830067.

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830079.

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830081.

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830093.

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830105.

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830117

BICALUTAMIDE CHIESI "50 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830129

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

23/06/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BICALUTAMIDE CHIESI 150 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipienti dall'effetto noto: Una 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.

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

10

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Bicalutamide Chiesi 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:

Una compressa da 150 mg al giorno.

Via di somministrazione: orale.

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. Non vi è esperienza con l'uso di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere sezione 4.4).

Compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche del dosaggio in pazienti con compromissione epatica lieve. Il medicinale può essere accumulato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere sezione 4.4).

Bambini e adolescenti

Bicalutamide Chiesi non è indicato nei bambini e negli adolescenti.

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

### **4.3 Controindicazioni**

Bicalutamide Chiesi è controindicato nelle donne e nei bambini (vedere sezione 4.6).

Bicalutamide Chiesi 150 mg non deve essere somministrata a pazienti che hanno mostrato ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

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

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

11

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

La bicalutamide è metabolizzata completamente nel fegato. I risultati degli studi suggeriscono che la sua eliminazione può essere rallentata in soggetti con grave insufficienza epatica e questo 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 allo scopo di verificare la possibilità di modificazioni epatiche. La maggioranza di questi casi dovrebbe manifestarsi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate modificazioni epatiche gravi e sono stati riportati esiti fatali (vedere sezione 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se le modificazioni 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.

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

Questo medicinale contiene lattosio. 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**

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

Sebbene studi *in vitro* abbiano indicato la possibilità che la bicalutamide inibisca il citocromo 3A4, diversi studi clinici mostrano che l'entità di tale inibizione per la maggior parte dei farmaci metabolizzati dal citocromo P450 probabilmente non riveste un significato clinico.

Sebbene studi clinici in cui l'antipirina è stata utilizzata come marker dell'attività del citocromo P450 (CYP) non hanno mostrato evidenza di una potenziale interazione con bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) ha avuto un incremento fino all' 80% in seguito alla co-somministrazione di bicalutamide per 28 giorni. Ciononostante, per farmaci con un ristretto indice terapeutico metabolizzati nel fegato,

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014) 12**

l'inibizione del CYP 3A4 causata dalla bicalutamide potrebbe essere rilevante. Perciò, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere usata cautela con la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali la ciclosporina e i bloccanti dei canali del calcio. Per questi farmaci 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 a pazienti che assumono medicinali che inibiscono i processi di ossidazione, per es. cimetidina e ketoconazolo. In teoria, ciò può dare luogo ad aumentate concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che in teoria potrebbero causare maggiori effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno mostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame alle proteine. È pertanto raccomandato un attento monitoraggio del tempo di protrombina se si inizia una terapia con bicalutamide in pazienti che già ricevono anticoagulanti cumarinici.

#### **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.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

È improbabile che bicalutamide abbia effetti sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare 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 questa sezione 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 noto (non valutabile dai dati disponibili).

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Bicalutamide 150 mg (monoterapia)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema	Non	Ipersensibilità, angioedema e

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

13

immunitario	comune	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 vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare <sup>d</sup> (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, nausea, dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune Raro	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia <sup>b</sup> Insufficienza epatica <sup>e</sup> (sono stati segnalati esiti fatali).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune Comune	Eruzione cutanea Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza cutanea <sup>c</sup> , prurito
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune Comune	Ginecomastia e tensione mammaria <sup>a</sup> Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Comune	Astenia Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato

<sup>a</sup> La maggior parte dei pazienti che ricevono Bicalutamide (Casodex) 150mg come monoterapia manifestano ginecomastia e/o dolore alla mammella. Negli studi questi sintomi sono stati considerati come severi nel 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente in seguito alla sospensione della terapia, in particolare dopo trattamento prolungato.

<sup>b</sup> Le alterazioni epatiche sono di rado severe e sono risultate frequentemente transitorie, scomparendo o migliorando con il proseguimento della terapia o dopo la cessazione della terapia.

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

14

<sup>c</sup> In accordo alle convenzioni di codifica usate negli studi EPC, gli eventi avversi di “pella secca” sono stati codificati con il termine COSTART “eruzione cutanea”. Quindi, non è stato possibile distinguere la frequenza con il dosaggio Bicalutamide (Casodex) 150mg. La stessa frequenza è stata invece assunta per il 50mg.

<sup>d</sup> Inserita tra le reazioni avverse dopo analisi dei dati di post marketing. La frequenza è stata determinata dalla incidenza di eventi avversi riportati di polmonite interstiziale nel periodo di trattamento randomizzato degli studi EPC con 150 mg.

<sup>e</sup> Inserita tra le reazioni avverse dopo analisi dei dati di post marketing. La frequenza è stata stabilita in base all'incidenza delle reazioni avverse di insufficienza epatica nei pazienti appartenenti al braccio open label Bicalutamide degli studi EPC per il dosaggio 150mg.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico, il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi difficilmente può essere di aiuto, perché la bicalutamide presenta un elevato legame proteico e non viene escreta tal quale nelle urine. È indicata una terapia generale di supporto comprendente un frequente monitoraggio dei segni vitali.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni.

Codice ATC: L02BB03.

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo privo di attività endocrina. Essa si lega al recettore androgeno normale (“wild-type”) senza attivazione dell'espressione genica, in tal modo inibendo 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.

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 il farmaco è stato somministrato come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (principalmente esterna). A 7,4 anni di follow up mediano, il 27,4% e il 30,7% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con bicalutamide e con placebo, hanno mostrato progressione obiettiva della malattia.

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014) 15**

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 7,4 anni con il 22,9% di mortalità (HR = 0,99; 95% IC 0,91-1,09). Tuttavia, alcuni andamenti sono stati evidenziati in analisi esplorative di sottogruppi.

I dati di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale per i pazienti con malattia localmente avanzata sono riportati nelle tabelle qui di seguito:

**Tabella 1: Sopravvivenza libera da progressione nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia**

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

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

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

Per i pazienti con malattia localizzata che ricevono bicalutamide da sola, non vi è stata differenza significativa nella sopravvivenza libera da

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)** 16

progressione. In questi pazienti si è osservata anche una tendenza alla diminuzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR = 1,16; 95% IC 0,99-1,37). Alla luce di ciò, il profilo rischio-beneficio della bicalutamide non è considerato favorevole in questo gruppo di pazienti.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

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 alle dosi di 50 mg e 150 mg. Allo stato stazionario, l'enantiomero (R) prevalentemente attivo costituisce 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 evidenza che per i soggetti con compromissione epatica grave l'enantiomero (R) è eliminato più lentamente dal plasma.

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.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La bicalutamide è un potente antagonista puro del recettore degli androgeni negli animali sperimentali e nell'uomo. La principale azione farmacologica secondaria è l'induzione delle ossidasi miste CYP450-dipendenti. Le modificazioni agli organi bersaglio, fra cui l'induzione tumorale (cellule di Leydig, tiroide, fegato) osservate negli animali sono chiaramente in relazione alle azioni farmacologiche primaria e secondaria della bicalutamide. 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

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014) 17**

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.

Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno della bicalutamide.

## **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 applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

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

3 anni (in blister OPA/Aluminium/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 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 compresse da 150 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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo, 26/A

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)** 18

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 10  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830271

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 20  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830131

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 28  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830143

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 30  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830156

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 50  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830257

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 60  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830168

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 90  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830170

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 100  
compresse in blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038830182

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 10  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830283

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 20  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830194

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 28  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830206

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 30  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830218

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 50  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830269

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 60  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830220

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 90  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830232

BICALUTAMIDE CHIESI "150 mg compresse rivestite con film" 100  
compresse in blister Opa/Al/Pvc/Al AIC n. 038830244

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

23/06/2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**Ok per la variazione C1B/2013/684 (PT/H/194/001-002/IB/014)**

19