

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CASODEX 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: bicalutamide 50 mg

Eccipienti: Lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione con l'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH) analoghi o castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti di sesso maschile, compresi gli anziani

Una compressa da 50 mg una volta al giorno. Il trattamento con Casodex 50 mg deve essere iniziato contemporaneamente al trattamento con gli LHRH analoghi o con la castrazione chirurgica.

Pazienti affetti da insufficienza renale: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti affetti da insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve. Occorre particolare cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Casodex 50 mg è controindicato nelle donne e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

Casodex 50 mg non deve essere somministrato ai pazienti che hanno mostrato reazioni d'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto.

La somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride con bicalutamide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Casodex 50 mg è ampiamente metabolizzato a livello epatico. I dati clinici indicano che la sua eliminazione può risultare rallentata nei soggetti affetti da insufficienza epatica grave; e questo potrebbe portare ad un aumentato accumulo di farmaco.

Pertanto, bicalutamide deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

In considerazione della possibilità di cambiamenti della funzionalità epatica sono consigliabili controlli periodici. Ci si aspetta che la maggioranza dei cambiamenti si verifichi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con Casodex 50 mg sono state osservate gravi alterazioni epatiche ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8); in tali casi la terapia con Casodex 50 mg deve essere interrotta.

Nei pazienti che presentano una progressione obiettiva di malattia insieme ad elevati livelli di PSA, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bicalutamide.

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

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

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

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 Casodex 50 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

La terapia antiandrogena può causare cambi morfologici degli spermatozoi. Nonostante non sia stato valutato l'effetto di bicalutamide sulla morfologia dello sperma e non siano stati riportati questi cambi morfologici nei pazienti trattati con CASODEX, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con CASODEX (vedere paragrafo 4.6).

È stato riportato un potenziamento degli effetti degli anticoagulanti cumarinici, nei pazienti che ricevono in concomitanza la terapia con CASODEX, che può portare un incremento del Tempo di Protrombina (PT) e del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. È raccomandato un rigoroso monitoraggio della PT/INR e deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose dell'anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Non c'è evidenza di alcuna interazione farmacodinamica o farmacocinetica tra Casodex 50 mg e gli analoghi LHRH.

Negli studi in vitro è stato dimostrato che l'enantiomero-R della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 ed ha minori effetti inibitori sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marcatore di attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale interazione con Casodex, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino all'80%, dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un indice terapeutico stretto, un simile aumento potrebbe essere rilevante. Di conseguenza, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) ed è necessaria cautela quando si somministra bicalutamide in concomitanza a composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio. Per questi farmaci può essere necessaria una riduzione del dosaggio, in particolare in caso di effetti potenziati o avversi. Per la ciclosporina, si raccomanda di controllare strettamente le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche dopo l'inizio o l'interruzione della terapia con Casodex.

Quando si prescrive bicalutamide con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, ad esempio cimetidina e ketoconazolo, in teoria, ciò potrebbe dar luogo ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente potrebbero portare ad un aumento degli effetti collaterali.

Studi in vitro hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin, dai suoi siti di legame proteici. Sono stati riportati effetti potenziati del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici quando co-somministrati con CASODEX. Pertanto, è raccomandato un rigoroso monitoraggio della PT/INR e un aggiustamento della dose dell'anticoagulante, nei pazienti in trattamento con CASODEX in concomitanza ad anticoagulanti cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Casodex 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

CASODEX è controindicato nelle donne e non deve essere somministrato nelle donne in gravidanza.

Allattamento

CASODEX è controindicato nelle donne e non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

CASODEX può causare cambi morfologici degli spermatozoi. I pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con CASODEX (vedere paragrafo 4.4). In studi sugli animali è stato osservato una compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Si dovrebbe considerare un periodo di subfertilità o infertilità nell'uomo.

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

E' improbabile che Casodex 50 mg di per sé influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia, si deve notare che occasionalmente si può manifestare sonnolenza. I pazienti che presentano tale effetto devono prestare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

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

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Casodex 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	Capogiri
	Comune	Sonnolenza
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio (Sono stati segnalati esiti fatali) ^d , insufficienza cardiaca ^d
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

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

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

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

^c Possono essere ridotti dalla castrazione concomitante.

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

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

Aumento del PT/INR: I dati relativi all' interazione tra gli anticoagulanti cumarinici e CASODEX sono stati riportati nella sorveglianza post-marketing (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto in quanto Casodex 50 mg e' altamente legato alle proteine plasmatiche e non si recupera immodificato nelle urine. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni
Codice ATC: L02BB03

Casodex 50 mg è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica, e in questo modo inibisce lo stimolo androgenico. La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente in alcuni pazienti dopo la sospensione di Casodex si può osservare la sindrome da sospensione dell'antiandrogeno.

Casodex 50 mg è un racemo, la cui attività antiandrogena è quasi esclusivamente dovuta all'enantiomero-(R).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Casodex 50 mg è ben assorbito dopo somministrazione orale. Non c'è evidenza di alcun effetto, clinicamente rilevante, del cibo sulla sua biodisponibilità.

L'enantiomero-(S) viene rapidamente eliminato rispetto all'enantiomero-(R); quest'ultimo ha un'emivita plasmatica di eliminazione pari a circa 1 settimana. Durante la somministrazione giornaliera di Casodex 50 mg, l'enantiomero-(R) si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Durante la somministrazione giornaliera di dosi di Casodex da 50 mg vengono osservate concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio dell'enantiomero-

(R) pari a circa 9 µg/ml. Allo stato di equilibrio l'enantiomero-(R), quello predominantemente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

I parametri farmacocinetici dell'enantiomero-(R) non sono influenzati dall'età, dall'insufficienza renale o dall'insufficienza epatica lieve o moderata. Nei soggetti con insufficienza epatica grave è stato riscontrato che l'enantiomero-(R) viene eliminato più lentamente dal plasma.

Casodex 50 mg è altamente legato alle proteine plasmatiche (racemato 96%, (R)-bicalutamide >99%) e viene quasi completamente metabolizzato (mediante ossidazione e glicuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare circa in ugual misura.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Casodex 50 mg è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, incluso l'induzione di tumore.

L'induzione enzimatica non è stata osservata nell'uomo.

Un effetto di classe previsto dalla terapia antiandrogena osservata per tutte le specie esaminate è l'atrofia dei tubuli seminiferi dei testicoli. La reversibilità di atrofia testicolare si è verificata 4 mesi dopo il completamento del dosaggio in uno studio di sei mesi sui ratti (a dosi da circa 1,5 o 0,6 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose raccomandata di 50 mg o 150 mg rispettivamente). Nessun miglioramento è stato osservato a 24 settimane dopo il completamento della dose in uno studio di 12 mesi sui ratti (a dosi di circa 2 o 0,9 volte le concentrazioni umane alla dose raccomandata nell'uomo di 50 mg o 150 mg, rispettivamente). Dopo 12 mesi di dosi ripetute nei cani (alle dosi di approssimativamente 7 o 3 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose raccomandata nell'uomo di 50 mg o 150 mg rispettivamente), l'incidenza di atrofia testicolare è stata la stessa nel gruppo trattato e in quello di controllo, dopo un periodo di recupero di 6 mesi. In uno studio di fertilità (a dosi di circa 1,5 o 0,6 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose umana raccomandata di 50 mg o 150 mg rispettivamente), i ratti maschi avevano bisogno di maggior tempo per riuscire nell'accoppiamento immediatamente dopo 11 settimane di trattamento; la reversibilità è stata osservata dopo 7 settimane dalla sospensione della dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, carbossimetilamido sodico A, povidone, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 300, titanio diossido

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di Validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio.

Casodex 50 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7.TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris

Via Ludovico il Moro 6/C

Basiglio (MI)

8.NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Casodex 50 mg compresse rivestite con film - 28 compresse - A.I.C. n.

031113018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di AIC: maggio 1996 / Rinnovo Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CASODEX 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: bicalutamide 150 mg

Eccipienti: Lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Trattamento in monoterapia di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico, per i quali la castrazione chirurgica o farmacologica non è indicata o non è accettabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Adulti di sesso maschile, compresi gli anziani

Una compressa da 150 mg una volta al giorno

Pazienti affetti da insufficienza renale: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti affetti da insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve. Occorre particolare cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

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

Casodex 150 mg non deve essere somministrato ai pazienti che hanno mostrato reazioni d'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto.

La somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride con bicalutamide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Casodex 150 mg è ampiamente metabolizzato a livello epatico. I dati clinici indicano che la sua eliminazione può risultare rallentata nei soggetti affetti da insufficienza epatica grave; e questo potrebbe portare ad un aumentato accumulo di farmaco. Pertanto, bicalutamide deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

In considerazione della possibilità di cambiamenti della funzionalità epatica sono consigliabili controlli periodici. Ci si aspetta che la maggioranza dei cambiamenti si verifichi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con Casodex 150 mg sono state osservate gravi alterazioni epatiche ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8); in tali casi la terapia con Casodex 150 mg deve essere interrotta.

Nei pazienti che presentano una progressione obiettiva di malattia insieme ad elevati livelli di PSA, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con Casodex.

La bicalutamide è un inibitore del citocromo P450 (CYP3A4), si raccomanda pertanto cautela quando somministrata in concomitanza a farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

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 Casodex 150 mg i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

La terapia antiandrogena può causare cambi morfologici degli spermatozoi. Nonostante non sia stato valutato l'effetto di bicalutamide sulla morfologia dello sperma e non siano stati riportati questi cambi morfologici nei pazienti trattati con CASODEX, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con CASODEX (vedere paragrafo 4.6).

È stato riportato un potenziamento degli effetti degli anticoagulanti cumarinici nei pazienti che ricevono in concomitanza la terapia con CASODEX, che può portare un incremento del Tempo di Protrombina (PT) e del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. È raccomandato un rigoroso monitoraggio della PT/INR, e deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose dell'anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Negli studi in vitro è stato dimostrato che l'enantiomero - R di Casodex è un inibitore del CYP3A4 ed ha minori effetti inibitori sull'attività del CYP2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marcatore di attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale interazione con Casodex, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino all'80%, dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un indice terapeutico stretto, un simile aumento potrebbe essere rilevante. Di conseguenza, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) ed è necessaria cautela quando si somministra bicalutamide in concomitanza a composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio. Per questi farmaci può essere necessaria una riduzione del dosaggio, in particolare in caso di effetti potenziati o avversi. Per la ciclosporina, si raccomanda di controllare strettamente le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche dopo l'inizio o l'interruzione della terapia con Casodex.

Quando si prescrive bicalutamide con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, ad esempio cimetidina e ketoconazolo, in teoria, ciò potrebbe dar luogo ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente potrebbe portare ad un aumento degli effetti collaterali.

Studi in vitro hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico, warfarin, dai suoi siti di legame proteici. Sono stati riportati effetti potenziati del warfarin di altri anticoagulanti cumarinici quando somministrati contemporaneamente con CASODEX. Pertanto, è raccomandato un rigoroso monitoraggio della PT/INR e un aggiustamento della dose dell'anticoagulante, nei pazienti in trattamento con CASODEX in concomitanza con anticoagulanti cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Casodex 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

CASODEX è controindicato nelle donne e non deve essere somministrato nelle donne in gravidanza.

Allattamento

CASODEX è controindicato nelle donne e non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

CASODEX può causare cambi morfologici degli spermatozoi. I pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con CASODEX (vedere paragrafo 4.4). In studi sugli animali è stato osservato una compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Si dovrebbe considerare un periodo di subfertilità o infertilità nell'uomo.

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

E' improbabile che Casodex 150 mg di per sé influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

Tuttavia, si deve notare che occasionalmente si può manifestare sonnolenza. I pazienti che presentano tale effetto devono prestare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

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

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Casodex 150 mg in monoterapia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido Depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, sonnolenza
Patologie cardiache	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare ^d (Sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comune	Epatossicità, ittero, ipertransaminasemia ^a
	Raro	Insufficienza epatica ^b (Sono stati segnalati esiti fatali)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza cutanea ^e , prurito
	Raro	Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e tensione mammaria ^c
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia
	Comune	Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato

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

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

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

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

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

Aumento del PT/INR: I dati relativi all'interazione tra gli anticoagulanti cumarinici e CASODEX sono stati riportati nella sorveglianza post-marketing (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto in quanto Casodex 150 mg è altamente legato alle proteine plasmatiche e non si recupera immodificato nelle urine. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni
Codice ATC: L02BB03

Bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica, e in questo modo inibisce lo stimolo androgenico. La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente l'interruzione del trattamento con Casodex può determinare in alcuni pazienti la sindrome da sospensione di antiandrogeno.

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

Casodex (bicalutamide) 150 mg è stato valutato come trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, qualsiasi N, M0; T1-T2, N+, M0) non metastatico in un'analisi congiunta di 3 studi controllati verso placebo in doppio cieco su 8113 pazienti, nei quali il farmaco è stato somministrato come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (principalmente esterna). A 9,7 anni di follow up mediano, il 36,6% e il 38,17% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con Casodex e con placebo, hanno mostrato progressione obiettiva della malattia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inoltre, l'efficacia di Casodex 150 mg per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico localmente avanzato come terapia ormonale di prima scelta è stata dimostrata anche nel corso di precedenti studi clinici. L'analisi congiunta di due studi clinici che hanno coinvolto 480 pazienti, precedentemente non trattati, affetti da carcinoma della prostata non metastatico (M0), localmente avanzato, non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra Casodex 150 mg e la castrazione in termini di sopravvivenza (p=0,699) o di tempo alla progressione (p=0,107). Per quanto riguarda la qualità della vita, nei pazienti per cui i dati erano

disponibili, è stata osservata una tendenza complessiva in favore di Casodex 150 mg, con vantaggi statisticamente significativi per quanto riguarda l'interesse sessuale ($p=0,029$) e la capacità fisica ($p=0,046$).

La stessa analisi sui dati relativi a 805 pazienti con malattia metastatica (M1), precedentemente non trattati, ha evidenziato che la sopravvivenza dei pazienti trattati con Casodex 150 mg era inferiore a quella dei pazienti trattati con la castrazione ($p=0,0246$), sebbene la differenza stimata in termini di tempo al decesso era solo di 42 giorni (6 settimane). L'analisi della risposta soggettiva ha dimostrato un vantaggio significativo in favore di Casodex che ha determinato un miglior controllo dei sintomi rispetto alla castrazione ($p=0,046$). Per quanto riguarda la qualità della vita, nei pazienti per cui i dati erano disponibili, è stata osservata una tendenza complessiva in favore di Casodex 150 mg, con vantaggi statisticamente significativi per quanto riguarda l'interesse sessuale ($p=0,041$) e la capacità fisica ($p=0,032$).

I risultati dell'analisi congiunta di altri due studi clinici che hanno confrontato Casodex 150 mg in monoterapia al blocco androgenico completo hanno al contrario dimostrato una tendenza in termini di sopravvivenza a favore di Casodex rispetto al blocco androgenico completo ($p=0,37$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Casodex 150 mg è ben assorbito dopo somministrazione orale. Non c'è evidenza di alcun effetto, clinicamente rilevante, del cibo sulla sua biodisponibilità. L'enantiomero-(S) viene rapidamente eliminato rispetto all'enantiomero-(R); quest'ultimo ha un'emivita plasmatica di eliminazione pari a circa 1 settimana.

Durante la somministrazione giornaliera di Casodex 150 mg, l'enantiomero-(R) si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Durante la somministrazione di Casodex 150 mg vengono osservate concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio dell'enantiomero-(R) pari a circa 22 $\mu\text{g/ml}$. Allo stato di equilibrio l'enantiomero-(R), quello predominantemente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

I parametri farmacocinetici dell'enantiomero-(R) non sono influenzati dall'età, dall'insufficienza renale o dall'insufficienza epatica lieve o moderata. Nei soggetti con insufficienza epatica grave è stato riscontrato che l'enantiomero-(R) viene eliminato più lentamente dal plasma.

Casodex 150 mg è altamente legato alle proteine plasmatiche (racemato 96%, (R)-Casodex >99% e viene quasi completamente metabolizzato (mediante ossidazione e glicuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare circa in ugual misura.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Casodex 150 mg è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, incluso l'induzione di tumore.

L'induzione enzimatica non è stata osservata nell'uomo. Un effetto di classe previsto dalla terapia antiandrogena osservata per tutte le specie esaminate è l'atrofia dei tubuli seminiferi dei testicoli. La reversibilità di atrofia testicolare si è verificata 4 mesi dopo il completamento del dosaggio in uno studio di sei mesi sui ratti (a dosi da circa 1,5 o 0,6 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose raccomandata di 50 mg o 150 mg rispettivamente). Nessun miglioramento è stato osservato a 24 settimane dopo il completamento della dose in uno studio di 12 mesi sui ratti (a dosi di circa 2 o 0,9 volte le concentrazioni umane alla dose raccomandata nell'uomo di 50 mg o 150 mg, rispettivamente). Dopo 12 mesi di dosi ripetute nei cani (alle dosi di approssimativamente 7 o 3 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose raccomandata nell'uomo di 50 mg o 150 mg rispettivamente), l'incidenza di atrofia testicolare è stata la stessa nel gruppo trattato e in quello di controllo, dopo un periodo di recupero di 6 mesi. In uno studio di fertilità (a dosi di circa 1,5 o 0,6 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose umana raccomandata di 50 mg o 150 mg rispettivamente), i ratti maschi avevano bisogno di maggior tempo per riuscire nell'accoppiamento immediatamente dopo 11 settimane di trattamento; la reversibilità è stata osservata dopo 7 settimane dalla sospensione della dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, carbossimetilamido sodico A, povidone, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 300, titanio diossido

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio.

CASODEX 150 mg compresse rivestite con film – 28 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris

Via Ludovico il Moro 6/C

Basiglio (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CASODEX 150 mg compresse rivestite con film – 28 compresse –
A.I.C. n. 031113020

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

Data di AIC: Maggio 2001/Rinnovo: Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco