

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BICALUTAMIDE EG 50 mg compresse rivestite con film

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: bicalutamide 50 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 60,44 mg.

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

2. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore bianco, contrassegnata da BCM 50 su un lato.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Indicazioni terapeutiche

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

1.1 Posologia e modo di somministrazione

Adulti di sesso maschile, compresi gli anziani: una compressa da 50 mg una volta al giorno, sempre allo stesso orario (solitamente mattino o sera). Il trattamento con Bicalutamide EG 50 mg deve essere iniziato contemporaneamente al trattamento con gli LHRH analoghi o con la castrazione chirurgica.

Bambini e adolescenti: la bicalutamide non è indicata nei bambini o negli adolescenti.

Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'uso della bicalutamide nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento della dose. Occorre cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave poiché si può verificare un accumulo del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

3.2 Controindicazioni

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

BICALUTAMIDE EG 50 mg non deve essere somministrato ai pazienti che hanno mostrato reazioni di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

3.3 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

BICALUTAMIDE EG 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 BICALUTAMIDE EG 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 BICALUTAMIDE EG 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 preesistente. Si deve perciò prendere in considerazione il monitoraggio della glicemia nei pazienti in trattamento con BICALUTAMIDE EG 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).

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 BICALUTAMIDE EG 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 BICALUTAMIDE EG, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con BICALUTAMIDE EG (vedere paragrafo 4.6).

Nei pazienti in terapia concomitante con bicalutamide è stato riportato il potenziamento degli effetti degli anticoagulanti cumarinici che può portare ad un aumento del Tempo di Protrombina (PT) e dell'International Normalised Ratio (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. È consigliato un attento monitoraggio di PT/INR e dovrebbe essere considerato un aggiustamento della dose di anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3.4 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non c'è evidenza di alcuna interazione farmacodinamica o farmacocinetica tra BICALUTAMIDE EG 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 dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale interazione con BICALUTAMIDE EG, 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 potenziali 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 BICALUTAMIDE EG.

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 incremento degli effetti collaterali.

Negli studi in vitro è stato dimostrato che BICALUTAMIDE EG è in grado di spostare la warfarina, anticoagulante cumarinico, dal legame con le proteine. Pertanto, qualora il trattamento con BICALUTAMIDE EG 50 mg venga iniziato in pazienti che stanno già assumendo anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di controllare attentamente il PT/INR e di aggiustare la dose considerata di anticoagulante nei pazienti che iniziano il trattamento con bicalutamide che sono sottoposti alla terapia concomitante 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 BICALUTAMIDE EG 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).

3.5 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

BICALUTAMIDE EG 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 BICALUTAMIDE EG (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 sub fertilità o infertilità nell'uomo.

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

È improbabile che BICALUTAMIDE EG 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.

3.7 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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Bicalutamide 50 mg (+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 bicalutamide da 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 la bicalutamide da 50 mg veniva utilizzata in combinazione ad agonisti dell'LHRH ma nessun aumento del rischio era evidente quando la bicalutamide da 150 mg veniva utilizzata 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 bicalutamide da 150 mg.

Aumento del PT/INR: I dati relativi all'interazione tra gli anticoagulanti cumarinici e BICALUTAMIDE EG 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

3.8 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto in quanto BICALUTAMIDE EG 50 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.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

4.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni, codice ATC: L02 B B03

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo; è priva di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica e inibendo pertanto la stimolazione androgenica. La regressione dei tumori prostatici è il risultato di questa inibizione. Clinicamente la sospensione del trattamento può determinare in alcuni pazienti la comparsa della "sindrome da sospensione di antiandrogeno".

La bicalutamide è un racemo con un'attività antiandrogena che è presente quasi esclusivamente nel suo enantiomero R.

4.2 Proprietà farmacocinetiche

La bicalutamide è ben assorbita 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, il quale ha un'emivita plasmatica di eliminazione di circa 1 settimana.

Con la somministrazione giornaliera di bicalutamide da 50 mg, la concentrazione dell'enantiomero R nel plasma è circa 10 volte la concentrazione dell'enantiomero S, in conseguenza della sua lunga emivita.

La concentrazione plasmatica dell'enantiomero R raggiunge approssimativamente 9 µg/ml nel caso di un'assunzione giornaliera di 50 mg di bicalutamide. Allo stato stazionario l'enantiomero R, attivo in modo predominante, rappresenta il 99% degli enantiomeri totali presenti nel plasma.

La farmacocinetica dell'enantiomero R non è influenzata dall'età, dalla compromissione renale o dalla compromissione epatica lieve o moderata. È stato dimostrato che nei soggetti con grave compromissione epatica l'enantiomero R viene eliminato dal plasma più lentamente.

La bicalutamide è altamente legata alle proteine (racemato 96%, R-bicalutamide >99%) e viene ampiamente metabolizzata (mediante ossidazione e glucuronidazione): i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare in percentuali pressoché analoghe. L'idrolisi dei gruppi glucuronidi ha inizio dopo l'escrezione nella bile. La bicalutamide metabolizzata è raramente presente nelle urine.

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

4.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide 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.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

lattosio monoidrato

povidone K-29/32

crospovidone

sodio laurilsolfato
magnesio stearato

Rivestimento

lattosio monoidrato
ipromellosa
titanio diossido (E171)
macrogol 4000

5.2 Incompatibilità

Non pertinente.

5.3 Periodo di validità

5 anni.

5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

5.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio, scatola.
L'astuccio contiene 28 compresse rivestite con film.

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

AIC 039671019 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2010

Data del rinnovo più recente: 26 luglio 2015

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BICALUTAMIDE EG 150 mg compresse rivestite con film

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: bicalutamide 150 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 181,32 mg.

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

2. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rotonda, biconvessa, di colore bianco, contrassegnata da BCM 150 su un lato.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Indicazioni terapeutiche

BICALUTAMIDE EG 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.

1.1 Posologia e modo di somministrazione

Adulti di sesso maschile, compresi gli anziani: una compressa da 150 mg una volta al giorno, sempre allo stesso orario (solitamente mattino o sera).

Bambini e adolescenti

La bicalutamide non è indicata nei bambini o negli adolescenti.

Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido.

La durata minima del trattamento è due anni.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'uso della bicalutamide nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento della dose. Occorre particolare cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave poiché si può verificare un accumulo del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

3.2 Controindicazioni

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

BICALUTAMIDE EG 150 mg non deve essere somministrato ai pazienti che hanno mostrato reazioni di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

3.3 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

BICALUTAMIDE EG 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 BICALUTAMIDE EG 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 BICALUTAMIDE EG 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 EG.

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).

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 BICALUTAMIDE EG i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

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

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 BICALUTAMIDE EG, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con BICALUTAMIDE EG (vedere paragrafo 4.6).

Nei pazienti in terapia concomitante con bicalutamide è stato riportato il potenziamento degli effetti degli anticoagulanti cumarinici che può portare ad un aumento del Tempo di Protrombina (PT) e dell'International Normalised Ratio (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. È consigliato un attento monitoraggio di PT/INR e dovrebbe essere considerato un aggiustamento della dose di anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3.4 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Negli studi *in vitro* è stato dimostrato che l'enantiomero R di BICALUTAMIDE EG 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 dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale interazione con BICALUTAMIDE EG, 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 BICALUTAMIDE EG.

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.

Negli studi in vitro è stato dimostrato che BICALUTAMIDE EG è in grado di spostare la warfarina, anticoagulante cumarinico, dal legame con le proteine. Sono stati riportati effetti potenziati del warfarin di altri anticoagulanti cumarinici quando somministrati contemporaneamente con BICALUTAMIDE EG. Pertanto, qualora il trattamento con BICALUTAMIDE EG venga iniziato in pazienti che stanno già assumendo anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di controllare attentamente il PT/INR.

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

3.5 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

BICALUTAMIDE EG è controindicato nelle donne e non deve essere somministrato in gravidanza

Allattamento

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

Fertilità

BICALUTAMIDE EG 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 BICALUTAMIDE EG (vedere paragrafo 4.4).

In studi sugli animali è stato osservato una compromissione reversibile della fertilità maschile. Si dovrebbe considerare un periodo di sub fertilità o infertilità nell'uomo.

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

È improbabile che BICALUTAMIDE EG 150 mg di per sé influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia, si deve notare che occasionalmente si può verificare sonnolenza. I pazienti che presentano tale effetto devono prestare cautela.

3.7 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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Bicalutamide 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 bicalutamide da 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.

^c Nella maggior parte dei pazienti che assumono bicalutamide 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 dell'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 bicalutamide da 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 bicalutamide da 150 mg, tuttavia è stata assunta la stessa frequenza della bicalutamide da 50 mg.

Aumento del PT/INR: I dati relativi all'interazione tra gli anticoagulanti cumarinici e BICALUTAMIDE EG 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

3.8 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico ed il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto in quanto BICALUTAMIDE EG 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.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

4.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni, codice ATC: L02BB03

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica, in questo modo inibisce la stimolazione androgena. La regressione dei tumori prostatici è il risultato di questa inibizione. La sospensione del trattamento può determinare in alcuni pazienti la comparsa della "sindrome da sospensione di antiandrogeno".

La bicalutamide è un racemo la cui attività antiandrogena è legata quasi esclusivamente all'enantiomero R.

BICALUTAMIDE EG 150 mg è stato studiato come trattamento di pazienti con 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 prodotto è stato somministrato come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (irradiazione principalmente esterna). A 9,7 anni di follow up mediano, il 36,6% e il 38,17% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con bicalutamide e con placebo, hanno mostrato progressione obiettiva della malattia. Una riduzione del rischio di progressione obiettiva della malattia è stata osservata nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stata più evidente in quelli con il più alto rischio di progressione della malattia. Pertanto, i medici possono decidere che la strategia medica ottimale per un paziente con un basso rischio di progressione della malattia, particolarmente nel contesto di terapia adiuvante a seguito di prostatectomia radicale, possa essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segnali di progressione della malattia.

Non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale al follow-up mediano di 9,7 anni, con il 31,4% di mortalità (HR= 1,01; 95% IC 0,94-1,09). 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 seguenti:

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)	Bicalutamide 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapia (n=305)	Bicalutamide 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Prostatectomia radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabella 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)	Bicalutamide 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapia	Bicalutamide 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%

(n=305)	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Prostatectomia radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg placebo	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
		4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Nei pazienti con malattia localizzata trattati con bicalutamide 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 bicalutamide non viene considerato favorevole nei pazienti con malattia localizzata.

Inoltre, l'efficacia di bicalutamide 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 bicalutamide 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 bicalutamide 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 bicalutamide 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 bicalutamide 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 bicalutamide 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 bicalutamide 150 mg in monoterapia al blocco androgenico completo hanno al contrario dimostrato una tendenza in termini di sopravvivenza a favore di bicalutamide rispetto al blocco androgenico completo (p=0,37).

4.2 Proprietà farmacocinetiche

La bicalutamide è ben assorbita 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, il quale ha un'emivita plasmatica di eliminazione pari a circa 1 settimana.

Con la somministrazione regolare giornaliera di bicalutamide, la concentrazione dell'enantiomero R nel plasma è circa 10 volte la concentrazione dell'enantiomero S, in conseguenza della sua lunga emivita.

Con la somministrazione giornaliera di 150 mg di bicalutamide, le concentrazioni plasmatiche dell'enantiomero R allo stato di equilibrio raggiungono approssimativamente 22 µg/ml. Allo stato di equilibrio l'enantiomero R, quello principalmente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri totali presenti nel plasma. La farmacocinetica dell'enantiomero R non è influenzata dall'età, dalla compromissione renale o dalla compromissione epatica lieve o moderata. Nei soggetti con compromissione epatica grave è stato dimostrato che l'enantiomero R viene eliminato dal plasma più lentamente.

La bicalutamide è altamente legata alle proteine (racemato 96%, R bicalutamide >99%) e viene quasi completamente metabolizzata (mediante ossidazione e glucuronidazione): i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare in percentuali pressoché analoghe. L'idrolisi dei gruppi glucuronidi ha inizio dopo l'escrezione nella bile. La bicalutamide metabolizzata è raramente presente nelle urine.

La concentrazione media di R bicalutamide nel liquido seminale di uomini trattati con BICALUTAMIDE 150 mg è risultata pari a 4,9 µg/ml. La dose di bicalutamide potenzialmente trasmessa a un partner femminile

durante un rapporto sessuale è bassa e oscilla intorno al valore di 0,3 µg/kg. Questa quantità è al di sotto di quella in grado di indurre alterazioni nella prole di animali da laboratorio.

4.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide 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.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

lattosio monoidrato
povidone K-29/32
crospovidone
sodio laurilsolfato
magnesio stearato

Rivestimento

lattosio monoidrato
ipromellosa
titanio diossido (E171)
macrogol 4000

5.2 Incompatibilità

Non pertinente.

5.3 Periodo di validità

5 anni.

5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

5.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio, scatola.
L'astuccio contiene 28 compresse rivestite con film.

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

6. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

AIC 039671021 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2010

Data del rinnovo più recente: 26 luglio 2015

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco