

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Satrexem 150 mg compresse rivestite con film
Bicalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 200,66 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde, bianche, rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Satrexem 150 mg compresse rivestite con film è indicato in monoterapia o come terapia adiuvante la prostatectomia radicale o la radioterapia nei pazienti affetti da carcinoma prostatico localmente avanzato ad alto rischio di progressione della patologia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Maschi adulti, compresi pazienti anziani: una compressa (150 mg) una volta al giorno, con o senza cibo. Satrexem 150 mg compresse rivestite con film deve essere preso in modo continuo per almeno 2 anni, oppure fino alla progressione della patologia.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica: nei pazienti con lieve compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave si può verificare un accumulo maggiore (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a bicalutamide o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti di sesso femminile, bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'inizio della terapia deve avvenire sotto la diretta supervisione di uno specialista.

Bicalutamide è ampiamente metabolizzata dal fegato. I dati disponibili indicano che la sua eliminazione può essere più lenta nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica, e ciò può causare un accumulo di bicalutamide. Pertanto la bicalutamide deve essere somministrata con cautela ai pazienti con compromissione della funzione epatica da moderata a grave.

Si raccomanda il monitoraggio periodico della funzione epatica, a causa della possibile comparsa di alterazioni a livello epatico. La maggior parte delle alterazioni sono previste entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia.

Gravi alterazioni a livello epatico e disfunzioni epatiche sono state osservate raramente e sono stati segnalati casi letali (vedere paragrafo 4.8); in caso i cambiamenti a carico del sistema epatico siano gravi si deve interrompere la terapia con bicalutamide.

Per i pazienti che presentano un'oggettiva progressione della patologia insieme a un livello di PSA elevato deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con bicalutamide.

È raccomandato un regolare monitoraggio della funzione cardiaca in pazienti che soffrono di patologie al cuore.

È stato dimostrato che Bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4); pertanto si deve usare cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che vengono metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Questo medicinale contiene 200,66 mg di lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che (R)-bicalutamide è un inibitore dell'attività del CYP 3A4, ed in minor misura dell'attività dei CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Benchè gli studi clinici che hanno impiegato antipirina come marker dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano dimostrato alcuna potenziale interazione del medicinale con bicalutamide, dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni l'esposizione media (AUC) di midazolam è aumentata fino all'80%. Per i farmaci con un indice terapeutico ridotto un simile aumento può essere rilevante.

Di conseguenza la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3) e si deve usare cautela nella co-somministrazione della bicalutamide con composti come la ciclosporina e i bloccanti dei canali del calcio. Per questi medicinali possono essere richieste riduzione della dose, particolarmente quando vi è evidenza di un potenziamento dell'effetto o di reazioni avverse. Per quanto riguarda la ciclosporina, si raccomanda che i livelli plasmatici e le condizioni cliniche del paziente siano strettamente monitorati dopo l'inizio o la sospensione della terapia con bicalutamide.

Si deve usare particolare cautela quando si prescrive bicalutamide in concomitanza con altri medicinali che inibiscono i processi ossidativi, per esempio cimetidina o ketoconazolo. In teoria, ciò può portare ad

un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide e, di conseguenza, un'umentata incidenza di effetti indesiderati.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può rimuovere il warfarin, l'anticoagulante cumarinico, dai suoi siti di legame con le proteine. Pertanto, se la terapia con bicalutamide viene iniziata in pazienti che assumono già anticoagulanti cumarinici, si raccomanda uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Bicalutamide è controindicata nei pazienti di sesso femminile e non deve quindi essere somministrata né alle donne in gravidanza né a quelle che allattano al seno.

Fertilità

Nel corso degli studi sugli animali è stata osservata una compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere il paragrafo 5.3). Può essere pertanto ipotizzato un periodo di sotto-fertilità o di infertilità anche nell'uomo.

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

È improbabile che bicalutamide possa compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; si può tuttavia manifestare occasionalmente capogiri o sonnolenza. I pazienti che sperimentano tali effetti debbono prestare particolare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati vengono definiti come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di 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 vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia polmonare interstiziale ¹ (sono stati segnalati casi mortali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ²

	Raro	Insufficienza epatica ³ (sono stati segnalati casi mortali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash cutaneo
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza della pelle ⁴ , prurito
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e tensione mammaria ⁵
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia
	Comune	Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Aumento del peso corporeo

¹ Elencata come reazione avversa al farmaco sulla base dell'osservazione dei dati post vendita. La frequenza è stata determinata rispetto all'incidenza dei casi di malattia polmonare interstiziale segnalati nel corso del periodo randomizzato degli studi EPC da 150 mg.

² Le alterazioni a livello epatico sono raramente di grave entità e sono state spesso di natura transitoria; si sono risolte o sono migliorate con la continuazione della terapia o dopo la sua interruzione (vedere il paragrafo 4.4).

³ Elencata come reazione avversa al farmaco sulla base dell'osservazione dei dati post vendita. La frequenza è stata determinata rispetto all'incidenza dei casi di disfunzione epatica segnalati nei pazienti trattati nel braccio in aperto degli studi EPC da 150 mg.

⁴ A causa del sistema convenzionale di codifica utilizzato negli studi EPC, eventi avversi classificati come "secchezza della pelle" sono stati codificati con il termine COSTAR: "rash". Non è possibile quindi determinare un descrittore di frequenza distinto per i pazienti trattati con la dose di bicalutamide da 150 mg, si assume comunque che sussista la medesima frequenza della dose 50 mg.

⁵ La maggior parte dei pazienti trattati con bicalutamide 150 mg in monoterapia ha sperimentato ginecomastia e/o dolore mammario. Negli studi clinici questi sintomi sono stati considerati gravi in una percentuale massima di pazienti pari al 5%. La ginecomastia potrebbe non risolversi spontaneamente dopo la cessazione della terapia, in particolare dopo un trattamento prolungato (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Non è noto alcun antidoto specifico per il sovradosaggio, il cui trattamento deve essere pertanto sintomatico. Poiché bicalutamide è caratterizzata da un elevato legame proteico e non viene rilevata in forma imm modificata nelle urine, la dialisi può non essere d'aiuto. È indicato un trattamento generale di sostegno, che includa un frequente monitoraggio delle funzioni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anti-androgeni.

Codice ATC: L02B B03.

Bicalutamide è un anti-androgeno non steroideo privo di altre attività endocrine. Si lega ai recettori degli androgeni senza attivare l'espressione genica e di conseguenza inibisce lo stimolo androgeno. Tale inibizione determina a sua volta la regressione dei tumori prostatici. Dal punto di vista clinico, in alcuni pazienti l'interruzione della terapia con bicalutamide può provocare sindrome di astinenza da antiandrogeni.

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

Bicalutamide 150 mg è stato studiato come trattamento per pazienti con carcinoma prostatico non metastatico localizzato (stadio T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (stadio T3-T4, qualsiasi stadio N, T1-T2, N+, M0) mediante un'analisi combinata di tre studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo, in 8113 pazienti. Nel corso di tali studi il medicinale è stato somministrato come terapia ormonale immediata o come terapia adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (principalmente radiazioni a fasci esterni). Dopo un follow-up mediano di 7,4 anni il 27,4% dei pazienti trattati con bicalutamide e il 30,7% e dei pazienti trattati con placebo ha evidenziato segni oggettivi di progressione della patologia.

Nella maggior parte dei gruppi di pazienti è stata osservata una riduzione del rischio di progressione oggettiva della patologia, la quale è stata tuttavia più evidente nei pazienti a maggior rischio di progressione. I medici possono pertanto decidere che la strategia terapeutica ottimale per i pazienti a basso rischio di progressione della patologia, specialmente nel trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale, possa consistere nella posticipazione della terapia ormonale fino alla comparsa di segni di progressione della patologia.

Dopo un *follow-up* mediano di 7,4 anni non è stata rilevata alcuna differenza di sopravvivenza globale, con una mortalità del 22,9% (HR=0,99; CI 95%, da 0,91 a 1,09). Tuttavia l'analisi esplorativa per sottogruppi ha evidenziato alcune tendenze.

Le tabelle seguenti riassumono i dati relativi alla sopravvivenza libera da progressione e alla sopravvivenza globale dei pazienti affetti da una patologia in stadio localmente avanzato.

Tabella 1. Sopravvivenza libera da progressione in caso di patologia localmente avanzata, per sottogruppi di terapia

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

Tabella 2. Sopravvivenza globale in caso di patologia localmente avanzata, per sottogruppo di terapia

Popolazione analizzata	Decessi (%) nei pazienti con bicalutamide	Decessi (%) nei pazienti con placebo	Hazard ratio (95% CI)
Attenta sorveglianza	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (da 0,66 a 1,01)

Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (da 0,44 a 0,95)
Prostatectomia radicale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (da 0,85 a 1,39)

Nei pazienti con patologia localizzata e che avevano assunto bicalutamide in monoterapia non è stata rilevata una differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione. Tali pazienti hanno anche evidenziato la tendenza a presentare un tasso di sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti trattati con il placebo (HR=1,16; CI 95%, da 0,99 a 1,37). In virtù di questo fatto, il profilo rischio-beneficio di bicalutamide non è ritenuto favorevole per questo gruppo di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione per via orale bicalutamide è ben assorbita. Non esiste alcuna prova che il cibo influisca in modo significativo sulla biodisponibilità di bicalutamide.

L'enantiomero (S) viene escreto rapidamente, se paragonato all'enantiomero (R), il quale presenta un'emivita di eliminazione plasmatica di circa una settimana.

In seguito alla somministrazione quotidiana, la concentrazione plasmatica dell'enantiomero (R) aumenta di 10 volte rispetto a quella dell'enantiomero (S), a causa della sua lunga emivita di eliminazione.

In seguito alla somministrazione quotidiana di 150 mg di bicalutamide sono state osservate concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dell'enantiomero (R) pari a circa 22 µg/ml. Allo stato stazionario l'enantiomero (R), il quale è attivo in modo prevalente, rappresenta il 99% della quantità totale di enantiomeri in circolazione.

L'età, la compromissione della funzionalità renale o una compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non esercitano alcuna influenza sulle proprietà farmacocinetiche dell'enantiomero (R). È stato dimostrato che nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica l'eliminazione plasmatica dell'enantiomero (R) è più lenta.

Bicalutamide si lega fortemente alle proteine (racemo 96%, enantiomero (R) oltre il 99%) e viene ampiamente metabolizzata (attraverso l'ossidazione e la glucuronidazione): i suoi metaboliti vengono escreti circa in ugual misura attraverso i reni e la bile. Dopo l'eliminazione per via biliare ha luogo l'idrolisi dei glucuronidi. Nelle urine si rileva bicalutamide scarsamente modificata.

Nel corso di uno studio clinico la concentrazione media di (R)-bicalutamide nel liquido seminale degli uomini che avevano ricevuto bicalutamide 150 mg è stata pari a 4,9 µg/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa alla partner durante un rapporto sessuale è scarsa e corrisponde a circa 0,3 µg/kg, un valore inferiore a quello necessario a indurre alterazioni nella prole degli animali da laboratorio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide è un potente antiandrogeno e un induttore a funzionalità mista degli enzimi dell'ossidasi negli animali. Negli animali le alterazioni degli organi bersaglio, ivi inclusa l'induzione del tumore (cellule di Leydig, tiroide, fegato), sono correlate a queste attività. Nell'uomo non è stata osservata induzione degli enzimi e si ritiene che nessuna di queste osservazioni abbia alcuna rilevanza nel trattamento di pazienti con tumore della prostata.

Uno degli effetti prevedibili degli antiandrogeni è l'atrofia dei tubuli seminiferi, che è stata osservata in tutte le specie esaminate. In seguito a uno studio di 12 mesi sulla tossicità a dosi ripetute nei ratti la completa inversione dell'atrofia testicolare si è verificata in 24 settimane, anche se l'inversione funzionale

era evidente nel corso di studi sulla riproduzione 7 settimane dopo il termine di un periodo di dosaggio di 11 settimane. Per l'uomo deve essere previsto un periodo di infertilità o di fertilità ridotta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato
Carbossimetilamido sodico tipo A
Povidone (K30)
Amido di mais
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Aclar/Alluminio.

Dimensioni delle confezioni: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 e 280 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse, 10 – 6250 Kundl (Austria)

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

150 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 039423013

150 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423025
150 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423037
150 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423049
150 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423052
150 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423064
150 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423076
150 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423088
150 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423090
150 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423102
150 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423114
150 mg compresse rivestite con film 80 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423126
150 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423138
150 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423140
150 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423153
150 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423165
150 mg compresse rivestite con film 140 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423177
150 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423189
150 mg compresse rivestite con film 280 compresse in blister PVC/ACLAR/AL	AIC n. 039423191

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18/03/2010 /

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO