

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

Bicalutamide Mylan Generics 50 mg compresse rivestite con film.

2. Composizione Qualitativa e Quantitativa

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa da 50 mg contiene 69,2 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, bianche, rotonde, bi-convesse con inciso "BIC 50" su un lato e "G" sull'altro.

4 Informazioni cliniche

4.1. Indicazioni terapeutiche

Tattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione con terapia con l'analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) o con la castrazione chirurgica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Posologia

Adulti e persone anziane

Una compressa (50 mg) una volta al giorno.

La durata del trattamento deve essere decisa dal medico prescrittore.

Il trattamento con Bicalutamide Mylan Generics 50 mg deve iniziare contemporaneamente con la terapia con l'analogo dell'LHRH o con l'orchietomia.

Popolazione pediatrica

Bicalutamide Mylan Generics non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

Donne

Bicalutamide Mylan Generics 50 mg non deve essere somministrato a donne.

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale. Poiché non vi è esperienza nell'uso di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), la bicalutamide deve essere usata con cautela in questi pazienti.

Pazienti con danno epatico

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Si raccomanda cautela quando si somministra bicalutamide a pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse devono essere assunte con acqua e senza masticarle.

Il medicinale può essere assunto con o senza cibo. La compliance migliora se il medicinale viene preso sempre alla stessa ora ogni giorno.

4.3. Controindicazioni

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

Bicalutamide Mylan Generics è controindicato nei soggetti di sesso femminile (vedere paragrafo 4.6) e nei bambini.

La co-somministrazione di terfenadina, astemizolo o cisapride con la bicalutamide è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

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

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata dal fegato. Dati suggeriscono che l'eliminazione della bicalutamide può risultare rallentata nei soggetti con grave compromissione epatica e che ciò può portare ad un aumento dell'accumulo di bicalutamide. La bicalutamide deve quindi essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Devono essere eseguiti esami periodici della funzionalità epatica (ad es. bilirubina, transaminasi e fosfatasi alcalina) allo scopo di scoprire possibili alterazioni epatiche. Ci si aspetta che la maggior parte delle alterazioni si verifichino entro i primi 6 mesi di terapia con la bicalutamide. Gravi alterazioni epatiche e compromissione epatica sono state osservate raramente con la bicalutamide e sono stati segnalati esiti mortali (vedere paragrafo 4.8).

La terapia con la bicalutamide deve essere sospesa se tali alterazioni hanno carattere di gravità.

Si è osservata una riduzione della tolleranza al glucosio in uomini a cui sono stati somministrati agonisti dell'LHRH. Ciò si può manifestare sotto forma di diabete o di perdita del controllo glicemico in chi è affetto da diabete pre-esistente. Si deve perciò prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia nei pazienti trattati con bicalutamide in associazione con agonisti dell'LHRH.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP3A4), pertanto si deve usare cautela quando si co-somministrano farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Non vi è evidenza di interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra la bicalutamide e gli analoghi dell'LHRH.

Si deve usare particolare cautela quando la bicalutamide viene associata con medicinali che inibiscono i processi ossidativi del fegato, ad es. cimetidina e ketoconazolo. Questi medicinali possono aumentare la concentrazione plasmatica della bicalutamide e possono teoricamente portare a un'aumentata incidenza di eventi avversi. L'esperienza con dosi più elevate in monoterapia non ha tuttavia dimostrato cambiamenti della tollerabilità.

Studi *in vitro* hanno mostrato che la R-bicalutamide è un inibitore dell'attività del CYP3A4 e in minor misura dei 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 la bicalutamide, 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) e si deve usare 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 la bicalutamide.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare il warfarin, un anticoagulante cumarinico, dai suoi siti di legame sulle proteine. Il tempo di protrombina può cambiare. Pertanto, qualora il trattamento con la bicalutamide venga iniziato in pazienti che stanno già assumendo

anticoagulanti cumarinici, si deve controllare attentamente il tempo di protrombina.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere somministrata in donne gravide o che allattano.

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

È improbabile che la bicalutamide influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia la bicalutamide può causare capogiri o sonnolenza. Ogni paziente interessato da tali effetti deve usare cautela.

4.8. Effetti indesiderati

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

Tabella 1 Frequenza degli eventi avversi

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	ipersensibilità (angioedema e orticaria)
	Comune	Diminuzione dell'appetito
	Non comune	Diabete mellito
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aumento dei livelli di zuccheri nel sangue
	Comune	Perdita di peso
		Diminuzione della libido
		Depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiri
	Comune	Sonnolenza
	Non comune	Insomnia
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio (sono stati segnalati esiti fatali)^d, insufficienza cardiaca^d
	Molto raro	Angina pectoris
		Aritmie
		prolungamento dell'intervallo PR e QT
		Cambiamenti aspecifici dell'ECG

Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare^e (sono stati segnalati esiti fatali), Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale Stipsi, Nausea
	Comune	Dispepsia Flatulenza Diarrea
	Non Comune Raro	Bocca secca Disturbi gastrointestinali Vomito
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità Ittero Ipertransaminasemia^a Colestasi
	Raro	Insufficienza epatica^b (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia Irsutismo/ricrescita dei capelli Secchezza cutanea Prurito Eruzione cutanea Eruzione cutanea maculopapulare Sudorazione
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria
	Non comune	Nicturia
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 Comune	Astenia Edema Dolore toracico Dolore pelvico Dolore generalizzato Brividi
	Non comune	Cefalea Dolore al collo Mal di schiena
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso

^aLe 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 (vedere paragrafo 4.4).

^bElencata 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 150 mg di bicalutamide nel braccio in aperto degli studi EPC. Deve essere preso in considerazione un controllo periodico della funzionalità epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

^c Può essere ridotta dalla castrazione concomitante.

^d Osservata in uno studio farmaco-epidemiologico degli agonisti LHRH e anti-androgeni usati nel trattamento del cancro della prostata. Il rischio sembra essere aumentato quando la bicalutamide 50 mg è stata usata in combinazione con agonisti LHRH, ma non c'è stato alcun aumento del rischio quando bicalutamide 150 mg è stata usata come monoterapia per il trattamento del cancro della prostata.

^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 a 150 mg.

Inoltre, insufficienza cardiaca è stata segnalata negli studi clinici (come possibile reazione avversa secondo l'opinione degli sperimentatori, con una frequenza > 1%) durante il trattamento con bicalutamide più un analogo LHRH. Non vi è evidenza di relazione causale con il trattamento di studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9. Sovradosaggio

Non vi sono casi noti in cui un sovradosaggio di bicalutamide Mylan Generics abbia causato sintomi clinici indicativi di un sovradosaggio o che possano essere considerati come un rischio per la vita.

Non è noto un antidoto specifico. In caso di intossicazione deve essere somministrato un trattamento sintomatico. Inoltre si raccomandano misure generali di supporto, incluso un attento monitoraggio delle condizioni del paziente e dei segni vitali.

Nei pazienti che sono completamente consci deve essere indotto il vomito se non compare spontaneamente.

Poiché la bicalutamide è fortemente legata alle proteine e non viene recuperata in forma immodificata nelle urine, la dialisi non sembra essere una contromisura efficace.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni non steroidei. Codice ATC: L02BB03.

Meccanismo di azione

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, senza altra attività endocrina. Si lega al recettore per gli androgeni senza attivare l'espressione del gene, inibendo in questo modo lo stimolo androgeno. Da questa inibizione si ha una regressione dei tumori alla prostata. In alcuni pazienti, l'interruzione del trattamento con bicalutamide compresse può causare la sindrome da sospensione di antiandrogeno.

La bicalutamide è un racemo la cui attività antiandrogena viene principalmente associata all'enantiomero (R).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La bicalutamide è un racemo, cioè una miscela di (R)/(S)-enantiomeri. La biodisponibilità non è influenzata dall'assunzione del medicinale con i pasti. Questi 2 enantiomeri sono chiaramente distinti dal punto di vista farmacocinetico:

Assorbimento:

Dosi singole: la (S)-bicalutamide è rapidamente riassorbita ed eliminata. Dopo una dose iniziale di Bicalutamide Mylan Generics 50 mg in volontari sani, è stata raggiunta, in media, una concentrazione plasmatica massima di 66,1 ng/ml di S-bicalutamide entro 2,5 ore. L'emivita media di eliminazione è stata di 1,3 giorni.

Al contrario, il livello plasmatico dell'enantiomero-R, che è il responsabile primario dell'effetto antiandrogeno, aumenta più lentamente e raggiunge in media un picco di concentrazione plasmatica di 741 ± 27 ng/ml (ES, n=27) dopo 29 ± 3 ore. L'emivita di eliminazione è di $5,75 \pm 0,46$ giorni.

Distribuzione:

Somministrazione giornaliera: la somministrazione una volta al giorno di Bicalutamide Mylan Generics 50 mg porta a un accumulo di circa 10 volte dei livelli della R-bicalutamide nel sangue. Il livello plasmatico allo stato stazionario viene raggiunto in circa un mese. La concentrazione media allo stato stazionario è circa 8,9 µg/ml (intervallo 1,5-17,5 µg/ml). Al raggiungimento dello stato stazionario, circa il 99% della sostanza è presente nel plasma come R-bicalutamide. L'emivita di eliminazione con somministrazione giornaliera è 7,4 giorni (intervallo 2,3-22,2 giorni).

Il legame della bicalutamide con le proteine è del 96% per il racemo e del 99% per l'enantiomero R. Il legame avviene principalmente con l'albumina.

Biotrasformazione:

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata nel fegato (ossidazione e glucuronidazione). I metaboliti vengono eliminati in quantità quasi uguali dai reni e dalla bile.

Eliminazione:

I principali metaboliti nell'urina sono coniugati con acido glucuronico della bicalutamide e dell'idrossi-bicalutamide. La bicalutamide e l'idrossi-bicalutamide si ritrovano nelle feci.

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel liquido seminale degli uomini trattati con bicalutamide 150 mg è stato del 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente passata ad un partner di sesso femminile durante il rapporto sessuale è bassa e per estrapolazione, eventualmente, equivale a circa 0,3 microgrammi/kg, quantità inferiore a quella richiesta per indurre cambiamenti nella progenie di animali da laboratorio.

Relazione (i) farmacinetica (che) /farmacodinamica (che)

La farmacocinetica della R-bicalutamide non viene influenzata dell'età del paziente o dalla funzionalità renale. Studi su pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non hanno mostrato cambiamenti significativi delle caratteristiche farmacocinetiche. In casi di grave compromissione epatica la sostanza viene eliminata più lentamente.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da esperimento e nell'uomo, la bicalutamide è un antagonista puro e potente dei recettori degli androgeni. La bicalutamide 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. Nessuno dei risultati dei test preclinici è considerato aver rilevanza nel trattamento di pazienti con carcinoma della prostata in fase avanzata.

La progressione di alterazioni non neoplastiche accoppiate a induzione degli enzimi epatici è stata messa in relazione allo sviluppo di neoplasie. L'induzione enzimatica a seguito della somministrazione di bicalutamide non è stata riportata nell'uomo. Studi di genotossicità non hanno rivelato un potenziale mutageno per la bicalutamide. Tutti gli effetti avversi osservati in studi animali sono considerati specie-specifici, non avendo rilevanza per l'uomo nelle condizioni cliniche indicate.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Povidone K-29/32
Sodicoamido glicolato
Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Triacetina.

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC/Alluminio. Confezioni da 10, 28, 30, 40, 90 e 100 compresse.

Contenitore per compresse in polipropilene con tappo in HDPE. Confezioni da 28, 30, 100, 500 e 1000 compresse.

Blister in Alluminio/Alluminio. Confezioni da 10, 28, 30, 40, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Istruzioni per l'uso

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano
Italia

8. Numero di autorizzazione all'immissione in commercio

50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC
n.038349015

50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.038349027
50 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.038349039
50 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 038349041
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n.038349054
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 038349066
50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 038349078
50 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister AL/AL AIC n. 038349080
50 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 038349092
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 038349104
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PP AIC n. 038349116
50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PP AIC AIC n. 038349128
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PP AIC AIC n. 038349130
50 mg compresse rivestite con film 500 compresse in blister PP AIC AIC n. 038349142
50 mg compresse rivestite con film 1000 compresse in blister PP AIC AIC n. 038349155
50 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 038349167
50 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 038349179

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione
Ottobre 2008

10. Data di revisione del testo