

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BICALUTAMIDE MYLAN GENERICS ITALIA 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa contiene 60,44 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma prostatico avanzato in associazione a terapia con analogo dell'ormone di liberazione dell'ormone luteinizzante (LHRH) o castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Maschi adulti, compresi i pazienti anziani: il dosaggio è una compressa da 50 mg che va presa per via orale una volta al giorno, sempre alla 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.

Il trattamento con bicalutamide deve essere iniziato almeno 3 giorni prima di cominciare il trattamento con un analogo LHRH, o contemporaneamente alla castrazione chirurgica.

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. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave si può verificare un accumulo del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

La bicalutamide è controindicata nei soggetti di sesso femminile e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

La bicalutamide non deve essere somministrata a pazienti che hanno manifestato una reazione di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale elencati nel paragrafo 6.1.

È controindicata la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con la bicalutamide (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione diretta di uno specialista.

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Dati indicano che la sua eliminazione può risultare più lenta in soggetti con insufficienza epatica grave, il che potrebbe comportare un maggiore accumulo di bicalutamide. La bicalutamide deve quindi essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

Vista la possibilità di alterazioni della funzione epatica, è consigliabile effettuare controlli periodici sulla funzione del fegato. La maggior parte delle alterazioni si verifica nei primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate alterazioni epatiche gravi e insufficienza epatica e riportati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se tali alterazioni hanno carattere di gravità.

In maschi che ricevevano gli agonisti LHRH è stata osservata una riduzione della tolleranza al glucosio. Questa riduzione si può manifestare come diabete o come perdita del controllo glicemico nei soggetti con diabete preesistente.

Nei pazienti che ricevono la bicalutamide in combinazione con gli agonisti LHRH è opportuno monitorare il glucosio nel sangue.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4); pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 deve essere effettuata con cautela (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 Mylan Generics Italia i medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono prove documentate di alcuna forma di interazione farmacodinamica o farmacocinetica tra bicalutamide e analoghi LHRH.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'enantiomero R della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 dotato di effetti inibitori più deboli sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno impiegato antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano evidenziato alcuna potenziale interazione con la bicalutamide, la concentrazione media (AUC) del midazolam ha avuto un incremento fino all'80%, in seguito alla somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci caratterizzati da un indice terapeutico ristretto, tale incremento potrebbe essere rilevante. Pertanto, la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3) e la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio deve essere effettuata con cautela. Per questi farmaci potrebbe essere indicata una riduzione della dose, in particolare se si manifestano reazioni avverse o se queste peggiorano. Per quanto riguarda la ciclosporina, si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche del paziente vengano mantenute sotto stretto controllo in seguito all'inizio o al termine della terapia con bicalutamide.

La somministrazione di bicalutamide con altri medicinali che potrebbero inibire l'ossidazione del farmaco, per esempio cimetidina e ketoconazolo, deve essere effettuata con cautela. In teoria, questo potrebbe provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che, sempre in via teorica, potrebbe comportare un incremento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame sulle proteine. Pertanto, se si somministra bicalutamide a pazienti già sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di monitorare attentamente il tempo di protrombina.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Bicalutamide Mylan Generics Italia 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 (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La bicalutamide è controindicata nei soggetti di sesso femminile e non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a madri in allattamento.

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

È improbabile che la bicalutamide influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Tuttavia, va notato che occasionalmente si può verificare sonnolenza. I pazienti che dovessero accusare tale sintomo devono prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono elencati in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e secondo categoria di frequenza come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); 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	Bicalutamide 50 mg (+ analogo LHRH)
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 cardiache	Comune	Infarto del miocardio (sono stati riportati esiti fatali) ^g , insufficienza cardiaca ^g
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Vertigini
	Comune	Sonnolenza
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale del polmone ^e (sono stati riportati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, costipazione, nausea
	Comune	Dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, itterizia, ipertransaminasemia ^c
	Raro	Insufficienza epatica ^f (sono stati riportati esiti fatali).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza della pelle, prurito, eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e sensibilità mammaria ^b
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, edema
	Comune	Dolore al petto
Esami diagnostici	Comuni	Aumento di peso

^b Questi effetti potrebbero ridursi in seguito a castrazione chirurgica concomitante.

^c Le alterazioni epatiche si manifestano raramente in forma grave, sono spesso transitorie e si risolvono o migliorano con la continuazione della terapia o in seguito al termine della stessa.

^e Elencata come una reazione avversa al medicinale a seguito della revisione dei dati post-marketing. La frequenza è stata determinata dall'incidenza degli eventi avversi riportati della polmonite interstiziale in un periodo di trattamento randomizzato degli studi EPC del 150 mg.

^f 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 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.

^g Osservati in uno studio farmaco-epidemiologico di agonisti LHRH e anti-androgeni utilizzati nel trattamento del cancro della prostata. Il rischio è apparso maggiore quando bicalutamide 50 mg era utilizzata in concomitanza con agonisti LHRH, ma alcun aumento del rischio è stato evidenziato quando bicalutamide 150 mg era utilizzata come monoterapia per il trattamento del cancro della prostata.

In aggiunta, negli studi clinici è stata segnalata insufficienza cardiaca (secondo la valutazione degli sperimentatori clinici, come una possibile reazione avversa al farmaco con una frequenza >1%) durante il trattamento con bicalutamide più un analogo LHRH. Non è stata stabilita nessuna relazione causale tra queste reazioni e la terapia farmacologica.

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 sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi potrebbe rivelarsi inutile, poiché la bicalutamide è fortemente legata alle proteine e non viene recuperata in forma immodificata nell'urina. Si raccomanda una terapia generale di supporto, che comprenda un frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 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.

5.2 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, 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 (racemo 96%, R-bicalutamide 99,6%) 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nelle cavie e nell'uomo la bicalutamide è un antagonista puro e potente del recettore androgeno. Tra le attività farmacologiche secondarie, la più importante è l'induzione delle ossidasi a funzione mista dipendenti dal CYP450 a livello epatico. Nell'uomo non è stata osservata induzione enzimatica. Le alterazioni degli organi bersaglio negli animali sono chiaramente correlate alle azioni farmacologiche primaria e secondaria della bicalutamide, compresa l'involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti; iperplasie e neoplasie o cancro della tiroide, delle cellule epatiche e di Leydig; disturbi della differenziazione sessuale della prole di sesso maschile; compromissione reversibile della fertilità nei maschi. Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno della bicalutamide. Tutti gli eventi avversi osservati negli studi condotti su animali sono stati considerati essere specie-specifici, senza alcuna rilevanza per i pazienti rientranti nei quadri clinici indicati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della compressa:

Lattosio monoidrato
Povidone K-29/32
Crospovidone
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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/PE/PVDC/alluminio, scatola.

L'astuccio contiene 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 o 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 istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

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

039726017 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 5 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726029 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726031 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726043 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726056 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726068 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726070 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726082 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726094 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726106 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726118 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726120 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726132 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726144 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726157 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726169 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 140 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726171 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726183 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 280 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BICALUTAMIDE MYLAN GENERICS ITALIA 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto: una ogni compressa contiene 181,32 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BICALUTAMIDE MYLAN GENERICS ITALIA 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.).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Maschi adulti, compresi i pazienti anziani: una compressa da 150 mg una volta al giorno, sempre alla 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 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. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave si può verificare un accumulo del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

La bicalutamide è controindicata nei soggetti di sesso femminile e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

La bicalutamide non deve essere somministrata a pazienti che hanno manifestato una reazione di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti del medicinale elencati nel paragrafo 6.1. È controindicata la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con bicalutamide (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione diretta di uno specialista.

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Dati indicano che la sua eliminazione può risultare più lenta in soggetti con insufficienza epatica grave, il che potrebbe comportare un maggiore accumulo di bicalutamide. La bicalutamide deve quindi essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

Vista la possibilità di alterazioni della funzione epatica, è consigliabile effettuare controlli periodici sulla funzione del fegato. La maggior parte delle alterazioni si verifica nei primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate alterazioni epatiche gravi e insufficienza epatica e riportati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se tali alterazioni hanno carattere di gravità.

Per i pazienti che presentano un'oggettiva progressione della malattia accompagnata da un elevato valore del PSA, bisogna prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bicalutamide.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4); pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 deve essere effettuata con cautela (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 Mylan Generics Italia i medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'enantiomero R della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 dotato di effetti inibitori più deboli sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno impiegato antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano evidenziato alcuna potenziale interazione con la bicalutamide, la concentrazione media (AUC) del midazolam ha avuto un incremento fino all'80%, in seguito alla somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci caratterizzati da un indice terapeutico ristretto, tale incremento potrebbe essere rilevante. Pertanto, la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3) e la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio deve essere effettuata con cautela. Per questi farmaci potrebbe essere indicata una riduzione della dose, in particolare se si manifestano reazioni avverse o se queste peggiorano. Per quanto riguarda la ciclosporina, si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche del paziente vengano mantenute sotto stretto controllo in seguito all'inizio o al termine della terapia con bicalutamide.

La somministrazione di bicalutamide con altri medicinali che potrebbero inibire l'ossidazione del farmaco, per esempio cimetidina e ketoconazolo, deve essere effettuata con cautela. In teoria, questo potrebbe provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che, sempre in via teorica, potrebbe comportare un incremento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame sulle proteine. Pertanto, se si somministra bicalutamide a pazienti già sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di monitorare attentamente il tempo di protrombina.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Bicalutamide Mylan Generics Italia 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 (es. chinidina, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La bicalutamide è controindicata nei soggetti di sesso femminile e non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a madri in allattamento.

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

È improbabile che la bicalutamide influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Tuttavia, va notato che occasionalmente possono verificarsi capogiri o sonnolenza. I pazienti che dovessero accusare tali sintomi devono prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono elencati in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e secondo categoria di frequenza come segue::

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); 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	Bicalutamide 150 mg (monoterapia)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Vertigini, sonnolenza
Patologie cardiache	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Comune	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale del polmone ^e (sono stati riportati esiti fatali).
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ^c
	Rare	Insufficienza epatica ^f (sono stati riportati esiti fatali).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza della pelle ^d , prurito
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e sensibilità mammaria ^a
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e	Molto comune	Astenia

condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore al petto, edema
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso

^a La maggior parte dei pazienti che ricevevano bicalutamide 150 mg come monoterapia hanno manifestato ginecomastia e/o dolore mammario. Negli studi questi sintomi sono stati considerati gravi in una percentuale fino al 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente in seguito all'interruzione della terapia, in particolare dopo un trattamento prolungato.

^c Le alterazioni epatiche si manifestano raramente in forma grave, sono spesso transitorie e si risolvono o migliorano con la continuazione della terapia o in seguito al termine della stessa.

^d Dovuto alle convenzioni di codifica usate negli studi EPC, gli eventi avversi di "secchezza della pelle" sono stati codificati sotto il termine COSTART di "eruzione cutanea". Pertanto per bicalutamide 150 mg non può essere determinato alcun descrittore di frequenza separato. Tuttavia può essere assunta la stessa frequenza del dosaggio da 50 mg.

^e Elencata come una reazione avversa al medicinale a seguito della revisione dei dati post-marketing. La frequenza è stata determinata dall'incidenza degli eventi avversi riportati della polmonite interstiziale in un periodo di trattamento randomizzato degli studi EPC del 150 mg.

^f 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 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.

^g Osservati in uno studio farmaco-epidemiologico di agonisti LHRH e anti-androgeni utilizzati nel trattamento del cancro della prostata. Il rischio è apparso maggiore quando bicalutamide 50 mg era utilizzata in concomitanza con agonisti LHRH, ma alcun aumento del rischio è stato evidenziato quando bicalutamide 150 mg era utilizzata come monoterapia per il trattamento del cancro della prostata.

In aggiunta, negli studi clinici è stata segnalata insufficienza cardiaca (secondo la valutazione degli sperimentatori clinici, come una possibile reazione avversa al farmaco con una frequenza >1%) durante il trattamento con bicalutamide più un analogo LHRH. Non è stata stabilita nessuna relazione causale tra queste reazioni e la terapia farmacologica.

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 sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi potrebbe rivelarsi inutile, poiché la bicalutamide è fortemente legata alle proteine e non viene recuperata in forma immodificata nell'urina. Si

raccomanda una terapia generale di supporto, che comprenda un frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni, codice ATC: L02 B B03

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 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). Al follow-up mediano di 7,4 anni, il 27,4% e il 30,7% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con bicalutamide e con placebo hanno mostrato una progressione obiettiva della malattia.

Una riduzione del rischio di progressione obiettiva della malattia è stata osservata nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stata più evidente in quelli con il più alto rischio di progressione della malattia. Pertanto, i medici possono decidere che la strategia medica ottimale per un paziente con un basso rischio di progressione della malattia, particolarmente nel contesto di terapia adiuvante a seguito di prostatectomia radicale, possa essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segnali di progressione della malattia.

Non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale al follow-up mediano di 7,4 anni, con il 22,9% di mortalità (HR= 0,99; 95% IC 0,91-1,09). Tuttavia, dall'analisi esplorativa di sottogruppi è stata evidenziata qualche tendenza.

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

Tabella 2: Sopravvivenza libera da progressione nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

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

Tabella 3: Sopravvivenza globale nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

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

Nei pazienti con malattia localizzata trattati con bicalutamide in monoterapia, non è stata riscontrata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. In questi pazienti vi è stata inoltre una tendenza verso una ridotta sopravvivenza in confronto ai pazienti trattati con placebo (HR= 1,16; 95% IC 0,99-1,37). In base a ciò, il profilo rischio-beneficio per l'utilizzo della bicalutamide non viene considerato favorevole in questo gruppo di pazienti.

L'efficacia di bicalutamide 150 mg nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma non metastatico della prostata localmente avanzato, per cui è indicata la terapia ormonale di prima scelta, è stata valutata separatamente tramite la meta-analisi di due studi clinici condotti su 480 pazienti, precedentemente non trattati, affetti da carcinoma non metastatico della prostata (M0). Non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra Bicalutamide Mylan Generics Italia 150 mg e la castrazione né in termini di sopravvivenza (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,699) né in termini di durata alla progressione (HR=1,20 (CI=0,96-1,51), p=0,107). Per quanto riguarda la qualità della vita, è stata osservata una tendenza complessiva in favore di Bicalutamide Mylan Generics Italia 150 mg rispetto alla castrazione; i sottogruppi per cui si sono ottenuti questi dati mostravano un interesse sessuale (p=0,029) e una capacità fisica (p=0,046) significativamente maggiori.

Un'analisi congiunta di 2 studi clinici relativi a 805 pazienti con carcinoma prostatico metastatico (M1), non trattati precedentemente, con una mortalità attesa del 43%, ha evidenziato che la sopravvivenza dei pazienti trattati con Bicalutamide Mylan Generics Italia 150 mg era inferiore a quella dei pazienti trattati con la castrazione (HR=1,30 [intervallo di confidenza 1,04 – 1,65]). La differenza stimata in termini di tempo è di 42 giorni mentre il periodo medio di sopravvivenza di 2 anni.

5.4 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, 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. 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 (racemo 96%, R-bicalutamide 99,6%) 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.

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.

5.5 Dati preclinici di sicurezza

Nelle cavie e nell'uomo la bicalutamide è un antagonista puro e potente del recettore androgeno. Tra le attività farmacologiche secondarie, la più importante è l'induzione delle ossidasi a funzione mista dipendenti dal CYP450 a livello epatico. Nell'uomo non è stata osservata induzione enzimatica. Le alterazioni degli organi bersaglio, che negli animali comprendono induzione di tumori (delle cellule di Leydig, della tiroide, del fegato), sono chiaramente correlate alle azioni farmacologiche primaria e secondaria della bicalutamide. L'induzione enzimatica non è stata osservata nell'uomo e nessuno di questi eventi è considerato rilevante nel trattamento di pazienti con carcinoma prostatico. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe previsto con gli antiandrogeni ed è stata osservata in tutte le specie studiate. Una completa remissione dell'atrofia testicolare è stata evidenziata 24 settimane dopo il termine di uno studio di tossicità per dosi ripetute nei ratti della durata di 12 mesi, sebbene in studi sulla riproduzione una remissione funzionale fosse evidente a 7 settimane dal termine di un periodo di somministrazione di 11 settimane. Nell'uomo ci si può attendere un periodo di bassa fertilità o infertilità. Gli studi di genotossicità non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno della bicalutamide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della compressa:

Lattosio monoidrato
Povidone K-29/32
Cros повідone
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

Macrogol 4000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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/PE/PVDC/alluminio, scatola.

L'astuccio contiene 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 o 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 istruzione particolare.

8 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

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

039726195 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 5 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726207 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726219 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726221 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726233 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726245 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726258 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726260 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726272 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726284 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726296 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726308 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726310 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726322 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726334 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726346 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 140 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726359 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 200 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039726361 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 280 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco