

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti: ogni compressa contiene 62,7 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, bianche, rotonde, biconvesse con un diametro di 6,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Maschi adulti incluso gli anziani: una compressa rivestita con film al giorno (50 mg) con o senza cibo.

Via: orale

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido.

Il trattamento con bicalutamide deve essere cominciato almeno 3 giorni prima di iniziare il trattamento con l'analogo dell'LHRH oppure contemporaneamente alla castrazione chirurgica.

Bambini e adolescenti: Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film è controindicato in bambini e adolescenti.

Compromissione renale: non è necessario alcun aggiustamento di dose in caso di compromissione renale.

Non c'è alcuna esperienza con l'uso di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Compromissione epatica: non è necessario alcun aggiustamento di dose in caso di lieve compromissione epatica. Il medicinale può accumularsi in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film è controindicato in donne, bambini e adolescenti.

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

È controindicata la co-somministrazione di terfenadina, astemizolo o cisapride con Bicalutamide Hikma 50 mg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto la diretta supervisione di uno specialista e in seguito i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza.

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata nel fegato. I risultati della ricerca suggeriscono che la sua eliminazione può essere più lenta in soggetti con compromissione epatica grave e questo può portare ad un aumentato accumulo di bicalutamide. Quindi, la bicalutamide deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Raramente sono stati osservati cambiamenti epatici gravi durante la terapia con la bicalutamide (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere sospesa se i cambiamenti sono gravi.

Test periodici della funzionalità epatica devono essere presi in considerazione, vista la possibilità di cambiamenti epatici. Ci si aspetta che la maggioranza dei cambiamenti si verifichino entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Dal momento che non c'è esperienza nell'uso di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), la bicalutamide in questi pazienti deve essere usata con cautela.

In pazienti con patologie cardiache è opportuno un monitoraggio periodico della funzionalità cardiaca.

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza della Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è stata dimostrata nessuna interazione farmacologica o farmacocinetica fra bicalutamide e analoghi LHRH.

Studi in vitro hanno mostrato che l'R-enantiomero della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 con effetti inibitori minori sull'attività di CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi in vitro abbiano indicato la possibilità per la bicalutamide di inibire il citocromo 3A4, un certo numero di studi clinici mostra che probabilmente il peso di questa inibizione, per molti farmaci metabolizzati dal citocromo P450, non è clinicamente significativa.

Tuttavia per farmaci con indice terapeutico ristretto e metabolizzati nel fegato, l'inibizione del CYP 3A4 causato dalla bicalutamide potrebbe risultare rilevante. Per questo motivo, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato.

Deve essere usata cautela nel caso di co-somministrazione di bicalutamide con composti come ciclosporina e bloccanti dei canali del calcio. Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di questi farmaci in particolare se c'è dimostrazione di un aumentato effetto farmacologico o di reazione avversa. Per quanto riguarda la ciclosporina, si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e delle condizioni cliniche all'inizio o al termine della terapia con bicalutamide.

Deve essere usata cautela nella somministrazione della bicalutamide a pazienti che assumono medicinali che inibiscono i processi di ossidazione nel fegato, per es. cimetidina e ketoconazolo.

Questo potrebbe portare ad aumentate concentrazioni plasmatiche di bicalutamide, che teoricamente potrebbero portare ad un aumento degli effetti collaterali.

Studi in vitro hanno mostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dal suo sito di legame proteico. Si raccomanda quindi di monitorare attentamente il tempo di protrombina nel caso in cui la bicalutamide venga iniziata in pazienti che stanno già assumendo anticoagulanti cumarinici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non applicabile, dal momento che il medicinale non viene usato nelle donne.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Comunque si deve notare che possono verificarsi occasionalmente vertigini o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti inclini a tali problemi devono prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati si possono verificare durante il trattamento con Bicalutamide Hikma 50mg:

Classe sistemico-organica	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 to <1/10)	Non comune (≥1/1000 to <1/100)	Raro (≥1/10.000 to <1/1000)	Molto raro (<1/10.000)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Vampate	Astenia			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, tensione mammaria. Possono essere ridotti mediante concomitante castrazione. La maggior parte dei pazienti che riceve bicalutamide 150 mg in monoterapia fa esperienza di ginecomastia e/o mastodinia. Negli studi questi sintomi sono stati considerati gravi in più del 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente in seguito alla interruzione della terapia, in particolare in seguito a trattamenti prolungati.				
Patologie della cute e del tessuto		Prurito		Secchezza della cute	

sottocutaneo					
Patologie gastrointestinali		Diarrea, nausea		Vomito	
Patologie epatobiliari		Cambiamenti epatici (elevati livelli di transaminasi, bilirubinemia, colestasi e ittero), epatomegalia. Questi cambiamenti sono raramente gravi e sono stati frequentemente transitori, risolvendosi o migliorando con una terapia continuata o in seguito alla cessazione della terapia (vedere paragrafo 4.4).			Raramente si è verificata insufficienza epatica in pazienti trattati con bicalutamide ma non è stata stabilita con certezza una relazione causale. Test periodici di funzionalità epatica devono essere presi in considerazione (vedere paragrafo 4.4).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Patologia interstiziale polmonare		
Patologie renali e urinarie			Ematuria		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema e orticaria		
Disturbi psichiatrici			Depressione		
In aggiunta, le seguenti reazioni avverse sono state riportate in studi clinici durante il trattamento con bicalutamide con/senza un analogo dell'LHRH:					
Classe sistemico-organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Diminuzione della libido, disfunzione erettile, impotenza				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema, dolore generale, dolore pelvico, sensazione di freddo	Dolore addominale, dolore toracico, cefalea, dolore alla schiena, dolore al collo		

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, sudorazione, irsutismo	Alopecia		
Patologie gastrointestinali		Costipazione	Secchezza della bocca, dispepsia, flatulenza		
Patologie del sistema nervoso		Vertigini, insonnia	Sonnolenza		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di peso, diabete mellito	Anoressia, iperglicemia, perdita di peso		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia			Trombocitopenia
Patologie renali e urinarie			Nocturia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea		
Patologie cardiache					Insufficienza cardiaca, angina, difetti nella conduzione incluso prolungamento dell'intervallo PR e QT, aritmia e variazioni non-specifiche del ECG

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato. Dal momento che la bicalutamide appartiene ai composti derivati dell'anilide c'è un rischio teorico di sviluppo di metaemoglobinemia. La metaemoglobinemia è stata osservata in animali in seguito a sovradosaggio. Di conseguenza, un paziente con un'intossicazione acuta può presentarsi cianotico. Non c'è un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non risultare utile, dal momento che la bicalutamide è legata fortemente alle proteine plasmatiche e non si recupera immodificata nelle urine. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti ormonali e sostanze correlate, 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, e in questo modo inibisce lo stimolo androgenico. La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente, l'interruzione del trattamento con bicalutamide può determinare in alcuni pazienti la sindrome da sospensione di antiandrogeno.

La bicalutamide è un racemo, la cui attività antiandrogena è quasi esclusivamente dovuta all'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); quest'ultimo ha un'emivita plasmatica di eliminazione pari a circa 1 settimana. In seguito a una somministrazione a lungo termine di bicalutamide, la massima concentrazione nel plasma dell'enantiomero-(R) è di circa 10 volte rispetto ai livelli misurati dopo una singola dose di 50 mg di bicalutamide.

Uno schema di dosaggio di 50 mg di bicalutamide al giorno risulterà in una concentrazione allo stato stazionario dell'enantiomero-(R) pari a circa 9 µg/ml, e come conseguenza della sua emivita, lo stato stazionario viene raggiunto approssimativamente dopo 1 mese di terapia.

La farmacocinetica dell'enantiomero-(R) non è influenzata dall'età, dall'insufficienza renale o dall'insufficienza epatica lieve o moderata. È dimostrato che, per soggetti con insufficienza epatica grave, l'enantiomero-(R) viene eliminato più lentamente dal plasma.

La bicalutamide è altamente legata alle proteine plasmatiche (racemato 96%, enantiomero-(R) > 99%) e viene quasi completamente metabolizzata (mediante ossidazione e glicuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare approssimativamente in ugual misura.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un antagonista puro e potente dei recettori androgeni negli animali e negli uomini soggetti a sperimentazione. L'azione farmacologica secondaria più importante è l'induzione delle ossidasi a funzione mista CYP450-dipendenti nel fegato.

I cambiamenti nell'organo bersaglio negli animali sono chiaramente correlati all'azione farmacologica primaria e secondaria della bicalutamide. Questi comprendono involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti; adenomi follicolari tiroidei, iperplasia e neoplasia o cancro del fegato e delle cellule di Leydig; disordini nella differenziazione sessuale della progenie maschile; compromissione reversibile della fertilità nei maschi. Questa induzione enzimatica osservata negli animali non è stata trovata negli uomini. Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno per la bicalutamide. Nessuna di queste scoperte nei test preclinici assume rilevanza nei confronti del trattamento dei pazienti con cancro alla prostata avanzato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Povidone K-25

Amido glicolato sodico Tipo A

Magnesio stearato

Rivestimento:

Opadry OY-S-9622 consistente in

Ipromellosa 5 cp (E464)

Titanio diossido (E171)

Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

48 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/PVDC/Alluminio

10, 28, 30 compresse in una scatola

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmaceutica, S.A.

Estrada Do Rio da Mo, No. 8, 8A e 8B, Fervença,

2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

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

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 038832010

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 038832022

Bicalutamide Hikma 50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 038832034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Ottobre 2011

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipienti: ogni compressa contiene 188,0 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, bianche, rotonde, biconvesse con un diametro di 10,5 mm, e una linea di incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bicalutamide Hikma 150 mg è indicato sia da solo sia come coadiuvante della prostatectomia radicale sia della radioterapia in pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Maschi adulti incluso gli anziani: una compressa rivestita con film al giorno (150 mg) con o senza cibo.

Via: orale

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido.

Il trattamento con Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film deve essere fatto con continuità per almeno due anni o fino a progressione della malattia.

Bambini e adolescenti: Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film è controindicato in bambini e adolescenti.

Compromissione renale: non è necessario alcun aggiustamento di dose in caso di compromissione renale. Non c'è alcuna esperienza nell'uso della bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica: non è necessario alcun aggiustamento di dose in caso di lieve compromissione epatica. Il medicinale può accumularsi in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film è controindicato in donne, bambini e adolescenti. Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

È controindicata la co-somministrazione di terfenadina, astemizolo o cisapride con Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata nel fegato. I risultati della ricerca suggeriscono che la sua eliminazione può essere più lenta in soggetti con compromissione epatica grave e questo può portare ad un aumentato accumulo di bicalutamide. Quindi, la bicalutamide deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Raramente sono stati osservati cambiamenti epatici gravi durante la terapia con Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere sospesa se i cambiamenti sono gravi.

Test periodici della funzionalità epatica devono essere presi in considerazione vista la possibilità di cambiamenti epatici. Ci si aspetta che la maggior parte dei cambiamenti si verifichino entro i primi 6 mesi di terapia con la bicalutamide.

Dal momento che non c'è esperienza nell'uso di bicalutamide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), la bicalutamide in questi pazienti deve essere usata con cautela.

In pazienti con patologie cardiache è opportuno un monitoraggio periodico della funzionalità cardiaca.

Per pazienti che presentano un'oggettiva progressione di malattia insieme a un elevato PSA, deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia con bicalutamide.

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza della Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in vitro hanno mostrato che l'R-enantiomero della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 con effetti inibitori minori sull'attività di CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi in vitro abbiano indicato la possibilità che la bicalutamide inibisca il citocromo 3A4, un certo numero di studi clinici mostrano che probabilmente il peso di questa inibizione, per molti farmaci metabolizzati dal citocromo P450, non è clinicamente significativa. Tuttavia per farmaci con un indice terapeutico ristretto e metabolizzati nel fegato, l'inibizione del CYP 3A4 causata dalla bicalutamide potrebbe risultare rilevante. Per questo motivo, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato.

Deve essere usata cautela nel caso di co-somministrazione di bicalutamide con composti come ciclosporina e bloccanti dei canali del calcio. Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di questi farmaci in particolare se c'è evidenza di un aumentato effetto farmacologico o di reazione avversa. Per quanto riguarda

la ciclosporina, si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e delle condizioni cliniche all'inizio o al termine della terapia con bicalutamide.

Deve essere usata cautela nella somministrazione della bicalutamide a pazienti che assumono medicinali che inibiscono i processi di ossidazione nel fegato, per es. cimetidina e ketoconazolo.

Questo potrebbe portare ad aumentate concentrazioni plasmatiche di bicalutamide, che teoricamente potrebbero portare ad un aumento degli effetti collaterali.

Studi in vitro hanno mostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dal suo sito di legame proteico. Si raccomanda quindi di monitorare attentamente il tempo di protrombina nel caso in cui la bicalutamide venga iniziato in pazienti che stanno già assumendo anticoagulanti cumarinici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non applicabile, dal momento che il medicinale non viene usato nelle donne.

Fertilità

In studi su animali è stata osservata la compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Si deve prendere in considerazione nell'uomo un periodo di fertilità ridotta o di infertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Comunque si deve notare che possono verificarsi occasionalmente vertigini o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti inclini a tali problemi devono prestare attenzione.

4.9 Effetti indesiderati

L'azione farmacologica della bicalutamide può dare origine ad alcuni effetti indesiderati. Questi includono i seguenti:

Classe sistemico-organica	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 $< 1/100$)	Molto raro ($< 1/10.000$)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Vampate	Astenia			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, tensione mammaria. Possono essere ridotti mediante concomitante castrazione. La maggior parte dei pazienti che riceve bicalutamide 150 mg in monoterapia fa esperienza di ginecomastia e/o mastodinia. Negli				

	studi questi sintomi sono stati considerati gravi in più del 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente in seguito alla interruzione della terapia, in particolare a seguito di trattamento prolungato.				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito		Secchezza della cute	
Patologie gastrointestinali		Diarrea, nausea		Vomito	
Patologie epatobiliari		Cambiamenti epatici (elevati livelli di transaminasi, bilirubinemia, colestasi e ittero), epatomegalia. Questi cambiamenti sono raramente gravi e sono risultati frequentemente transitori, risolvendosi o migliorando con una terapia continuata o in seguito alla cessazione della terapia (vedere paragrafo 4.4).			Raramente si è verificata insufficienza epatica in pazienti trattati con bicalutamide ma non è stata stabilita con certezza una relazione causale. Test periodici di funzionalità epatica devono essere presi in considerazione (vedere paragrafo 4.4).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Patologia interstiziale polmonare		
Patologie renali e urinarie			Ematuria		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema e orticaria		
Disturbi psichiatrici			Depressione		

In aggiunta le seguenti reazioni avverse sono state riportate in studi clinici durante il trattamento con bicalutamide con/senza un analogo dell'LHRH:

Classe sistemico-organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Diminuzione della libido, disfunzione erettile, impotenza				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema, dolore generale, dolore pelvico, sensazione di freddo	Dolore addominale, dolore toracico, cefalea, dolore alla schiena, dolore al collo		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, sudorazione, irsutismo	Alopecia		
Patologie gastrointestinali		Costipazione	Secchezza della bocca, dispepsia, flatulenza		
Patologie del sistema nervoso		Vertigini, insonnia	Sonnolenza		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di peso, diabete mellito	Anoressia, iperglicemia, perdita di peso		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia			Trombocitopenia
Patologie renali e urinarie			Nocturia		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea		
Patologie cardiache					Insufficienza cardiaca, angina, difetti nella conduzione incluso prolungamento dell'intervallo PR e QT, aritmia e variazioni non-specifiche del ECG

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato riportato. Dal momento che la bicalutamide appartiene ai composti derivati dell'anilide c'è un rischio teorico di sviluppo di metaemoglobinemia. La metaemoglobinemia è stata osservata in animali in seguito a sovradosaggio. Di conseguenza, un paziente con un'intossicazione acuta può presentarsi cianotico. Non c'è un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non risultare utile, dal momento che la bicalutamide è legata fortemente alle proteine plasmatiche e non si recupera imm modificata nelle urine. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti ormonali e sostanze correlate, 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, e in questo modo inibisce lo stimolo androgenico.

La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente l'interruzione del trattamento con bicalutamide può determinare in alcuni pazienti la sindrome da sospensione di antiandrogeno.

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

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film (bicalutamide) è stato studiato come trattamento per pazienti con cancro alla prostata non metastatico localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, qualsiasi N, M0; T1-T2, N+, M0) in una analisi combinata di 3 studi in doppio cieco, controllati verso placebo in 8113 pazienti, cui la bicalutamide è stata somministrata come terapia ormonale di prima scelta o come adiuvante della prostatectomia radicale o della radioterapia, (radiazione a raggio principalmente esterno). Nel follow-up mediano di 7,4 anni, il 27,4% e il 30,7% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con bicalutamide e con il placebo, hanno presentato una oggettiva progressione della malattia.

Una riduzione del rischio di oggettiva progressione della malattia è stata vista in molti gruppi di pazienti ma era più evidente in quelli a più alto rischio di progressione di malattia. Quindi, i medici possono decidere che la strategia medica migliore, per un paziente a basso rischio di progressione della malattia, in particolare nella terapia coadiuvante successiva alla prostatectomia radicale, può essere quella di rimandare la terapia ormonale finché non ci sono segni che la malattia è in progressione.

Complessivamente non è stata osservata nessuna differenza di sopravvivenza nel follow-up mediano di 7,4 anni con una mortalità del 22,9% (HR=0,99; 95% CI da 0,91 a 1,09). Comunque, alcuni andamenti erano evidenti in analisi per sottogruppi esplorative.

I dati di sopravvivenza senza progressione e di sopravvivenza complessiva con malattia localmente avanzata sono riassunti nella tabella seguente:

Tabella 1 Sopravvivenza senza progressione nella malattia localmente avanzata nel sottogruppo di terapia

Popolazione di analisi	Eventi (%) nei pazienti trattati con bicalutamide	Eventi (%) nei pazienti trattati con placebo	Quoziente di rischio (95% CI)
Watchful waiting (“Vigile attesa”)	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 con progressione nella malattia localmente avanzata nel sottogruppo di terapia

Popolazione di analisi	Morti (%) nei pazienti trattati con bicalutamide	Morti (%) nei pazienti trattati con placebo	Quoziente di rischio (95% CI)
Watchful waiting (“Vigile attesa”)	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)

Per i pazienti con malattia localizzata che ricevono solo bicalutamide, non c'era nessuna significativa differenza nella sopravvivenza senza progressione. In questi pazienti c'era anche una tendenza verso una diminuita sopravvivenza comparata con pazienti trattati con placebo (HR=1,16; 95% CI da 0,99 a 1,37). In vista di ciò, il profilo rischio-beneficio per l'uso della bicalutamide non è considerato favorevole in questo gruppo di pazienti.

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); quest'ultimo ha un'emivita plasmatica di eliminazione pari a circa 1 settimana. In seguito a una somministrazione a lungo termine di bicalutamide, la massima concentrazione nel plasma dell'enantiomero-(R) è di circa 10 volte rispetto ai livelli misurati dopo una singola dose di 50 mg di bicalutamide.

Uno schema di dosaggio di 150 mg di bicalutamide al giorno risulterà in una concentrazione allo stato stazionario dell'enantiomero-(R) pari a circa 22 microgrammi/ml, e come conseguenza della sua emivita, lo stato stazionario viene raggiunto approssimativamente dopo un mese di terapia.

La farmacocinetica dell'enantiomero-(R) non è influenzata dall'età, dall'insufficienza renale o dall'insufficienza epatica lieve o moderata. È dimostrato che, per soggetti con insufficienza epatica grave, l'enantiomero-(R) viene eliminato più lentamente dal plasma. La bicalutamide è altamente legata alle proteine plasmatiche (racemato 96%, enantiomero-(R) > 99%) e viene quasi completamente metabolizzata (mediante ossidazione e glicuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare approssimativamente in ugual misura.

In uno studio clinico la concentrazione media della bicalutamide-(R) nel liquido seminale dell'uomo che stava assumendo bicalutamide 150 mg era di 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide

potenzialmente trasferita alla partner durante un rapporto è basso e si aggira intorno ai 0,3 microgrammi/kg. Questo valore è al di sotto di quello richiesto per indurre cambiamenti nella prole degli animali di laboratorio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un antagonista puro e potente dei recettori androgeni negli animali e negli uomini soggetti a sperimentazione. L'azione farmacologica secondaria più importante è l'induzione delle ossidasi a funzione mista CYP450-dipendenti nel fegato. Questa induzione enzimatica osservata negli animali non è stata osservata negli uomini.

I cambiamenti nell'organo bersaglio negli animali sono chiaramente correlati all'azione farmacologica primaria e secondaria della bicalutamide. Questi comprendono involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti; adenomi follicolari tiroidei, iperplasia e neoplasia o cancro epatici e delle cellule di Leydig; disordini nella differenziazione sessuale della progenie maschile; compromissione reversibile della fertilità nei maschi. Nessuna di queste scoperte nei test preclinici assume rilevanza nei confronti del trattamento dei pazienti con cancro alla prostata avanzato.

L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto atteso nell'utilizzo degli antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie esaminate. La piena reversione dell'atrofia testicolare si è verificata 24 settimane dopo uno studio di tossicità a dose ripetuta di 12 mesi nei ratti, sebbene la reversione funzionale era evidente, negli studi di riproduzione, 7 settimane dopo la fine di un periodo di dosaggio di 11 settimane.

Un periodo di fertilità ridotta o infertilità nell'uomo deve essere preso in considerazione. Gli studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutagenico della bicalutamide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Povidone K-25

Amido glicolato sodico

Magnesio stearato

Rivestimento:

Opadry OY-S-9622 consistente in

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

48 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/PVDC/Alluminio

10, 28, 30, e 90 compresse in una scatola

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmaceutica, S.A.
Estrada Do Rio da Mo, No.8, 8A e 8B, Fervença,
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

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

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 038832046

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 038832059

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 038832061

Bicalutamide Hikma 150 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 038832073

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Ottobre 2011