

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide Ranbaxy Italia 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato 60 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse bianco-biancastre, rotonde, biconvesse con inciso "BC 50" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione con la terapia con analoghi LHRH o castrazione chirurgica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti maschi inclusi gli anziani: una compressa (50 mg) al giorno.

Il trattamento con Bicalutamide Ranbaxy deve iniziare almeno 3 giorni prima del trattamento con un analogo dell'LHRH, o allo stesso tempo della castrazione chirurgica.

Popolazione pediatrica

Bicalutamide Ranbaxy è controindicata nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Nei pazienti con compromissione da moderata a grave si può verificare un aumento dell'accumulo (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità alla bicalutamide o a uno qualunque degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Bicalutamide Ranbaxy è controindicata nelle donne, nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.6).
- La somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con Bicalutamide Ranbaxy è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione epatica

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata dal fegato. I dati clinici suggeriscono che l'eliminazione può essere più lenta nei soggetti con grave compromissione epatica e ciò può causare un accumulo di bicalutamide. Pertanto, la bicalutamide deve essere somministrata con cautela ai pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave.

A causa della possibilità di alterazioni epatiche devono essere eseguiti esami regolari della funzionalità epatica. La maggior parte delle alterazioni sono previste entro i primi 6 mesi della terapia con bicalutamide.

Con bicalutamide sono stati osservati raramente gravi alterazioni epatiche e insufficienza epatica e sono stati riferiti esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Se le alterazioni sono gravi la terapia con bicalutamide deve essere sospesa.

È stata osservata negli uomini trattati con agonisti dell'LHRH una riduzione della tolleranza al glucosio. Questa può manifestarsi come diabete o perdita del controllo glicemico in quei pazienti con diabete pre-esistente. Pertanto, si deve prendere in considerazione di monitorare i valori del glucosio nel sangue nei pazienti trattati con Bicalutamide Ranbaxy Italia in combinazione con agonisti dell'LHRH.

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Prolungamento QT

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 in trattamento concomitante con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con

Bicalutamide Ranbaxy Italia i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio compresa la possibilità di Torsione di punta.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non vi sono indicazioni di interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra la bicalutamide e gli analoghi del LHRH.

Studi *in vitro* hanno mostrato che la R-bicalutamide è un inibitore dell'attività del CYP3A4 ed in minor misura dell'attività dei CYP2C9, 2C19 e 2D6.

Benché gli studi clinici che hanno usato l'antipirina come marker dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato evidenza di una potenziale interazione del medicinale con la bicalutamide, la concentrazione media (AUC) del midazolam è aumentata fino all'80% dopo somministrazione di bicalutamide per 28 giorni. Per i medicinali con un ridotto indice terapeutico, tale aumento potrebbe essere rilevante. Come tale, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato e si deve usare cautela nella somministrazione concomitante della bicalutamide con composti come la ciclosporina e i calcio antagonisti. Per questi medicinali possono essere richieste riduzioni della dose, particolarmente quando vi è evidenza di un potenziamento dell'effetto o di reazioni avverse. Per quanto riguarda la ciclosporina, si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche siano attentamente monitorate dopo l'inizio o la sospensione della terapia con bicalutamide.

Si deve usare cautela quando la bicalutamide viene associata con medicinali che inibiscono i processi ossidativi del fegato, per es. cimetidina e ketoconazolo. In teoria, questi medicinali possono aumentare la concentrazione plasmatica della bicalutamide e possono teoricamente portare a un'aumentata incidenza di effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spostare il warfarin, un anticoagulante di tipo cumarinico, dai suoi siti di legame alle proteine. Pertanto, se bicalutamide viene somministrata a pazienti a cui sono somministrati in concomitanza anticoagulanti cumarinici, deve essere attentamente monitorato il tempo di protrombina.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Bicalutamide Ranbaxy Italia con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre la torsione di punta come gli antiaritmici di classe IA (ad esempio: chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Bicalutamide Ranbaxy è controindicata nelle donne e non deve essere somministrata a donne in gravidanza o che allattano.

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

È improbabile che Bicalutamide Ranbaxy influenzi la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, può causare occasionalmente sonnolenza. Ogni paziente che ne sia soggetto 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Anemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Capogiri
	Comune	Sonnolenza
<i>Patologie vascolari</i>	Molto comune	Vampate
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Dolore addominale, stitichezza, nausea
	Comune	Dispepsia, flatulenza
<i>Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, eruzione cutanea, pelle secca, prurito
	Raro	Reazione di fotosensibilità
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto comune	Ematuria
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Molto comune	Ginecomastia e dolorabilità mammaria ^a
	Comune	Disturbi dell'erezione
<i>Patologie sistemiche e</i>	Molto comune	Astenia, edema

<i>condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
	Comune	Dolore al petto
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	Diminuzione dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Comune	Diminuzione della libido, depressione
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Infarto del miocardio (è stata riferita morte) ^b insufficienza cardiaca ^b
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT(vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<i>Patologie epatobiliari</i>	Comune	Epatotossicità, ittero, aumento dei livelli delle transaminasi ^c
	Raro	Insufficienza epatica ^d (è stata riferita morte)
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Aumento del peso
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazioni da ipersensibilità angioedema e orticaria
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non comune	Alterazioni interstiziali dei polmoni ^e (è stata riferita morte)

^a Può essere ridotto con la castrazione simultanea.

^b Osservato in uno studio farmaco-epidemiologico di agonisti dell'LHRH e anti-androgeni utilizzati nel trattamento del cancro alla prostata. Il rischio appariva aumentare quando Bicalutamide 50 mg è stato usato in combinazione con gli antagonisti LHRH, ma era evidente che il rischio non aumentava quando Bicalutamide 150 mg era usato come monoterapia per trattare il cancro alla prostata.

^c Le alterazioni epatiche sono raramente gravi e di solito sono transitorie e scompaiono o migliorano anche con la continuazione o l'interruzione della terapia.

^d Elencato come effetto indesiderato a seguito dei dati riportati post-marketing. La frequenza è stata determinata dall'incidenza degli effetti indesiderati riferiti di insufficienza epatica nei pazienti trattati con

Bicalutamide nel braccio in aperto degli Studi EPC (Early Prostate Cancer) di 150 mg

^e Elencato come effetto indesiderato a seguito dei dati riportati post-marketing. La frequenza è stata determinata dall'incidenza degli effetti indesiderati riferiti di polmonite interstiziale nel periodo di trattamento randomizzato degli studi EPC (Early Prostate Cancer) di 150 mg.

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 è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi non può essere utile poiché la bicalutamide è fortemente legata alle proteine plasmatiche e non viene recuperata immutata nelle urine. Si consiglia terapia generale di supporto, compreso un frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antiandrogeni non steroidei.
Classificazione ATC: L02BB03.

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altre attività endocrine. Essa si lega ai recettori degli androgeni senza attivare l'espressione dei geni e di conseguenza inibisce lo stimolo androgeno. La regressione dei tumori prostatici è la conseguenza di questa inibizione. Dal punto di vista clinico la sospensione di bicalutamide può causare una sindrome antiandrogena da sospensione in un certo numero di pazienti. La bicalutamide è un racemo e la sua attività antiandrogena dovuta quasi esclusivamente all'enantiomero-R.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bicalutamide viene ben assorbita dopo somministrazione orale. Non vi è evidenza di effetti clinici rilevanti del cibo sulla sua biodisponibilità.

Distribuzione

La bicalutamide è altamente legata alle proteine (racemo 96 % , R - bicalutamide 99,6 %) e ampiamente metabolizzata (tramite ossidazione e glucuronidazione) : I suoi metaboliti vengono eliminati attraverso i reni e la bile approssimativamente in uguali proporzioni .

Biotrasformazione

L'enantiomero-S viene eliminato più rapidamente rispetto all'enantiomero-R, avendo quest'ultimo una emivita di eliminazione plasmatica di circa 1 settimana.

Con la somministrazione giornaliera di bicalutamide, l'enantiomero-R si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Durante somministrazione giornaliera di dosi di 50 mg di bicalutamide si osservano concentrazioni plasmatiche dell'enantiomero-R allo stato stazionario di circa 9 microgrammi/ml. Allo stato stazionario l'enantiomero-R, enantiomero attivo predominante, costituisce il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

Eliminazione

La farmacocinetica dell'enantiomero-R non viene influenzata dall'età del paziente, dalla funzionalità renale o da una lieve o moderata compromissione epatica. È dimostrato che in soggetti con grave compromissione epatica, l'enantiomero-R viene eliminato più lentamente dal plasma.

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 principale azione farmacologica secondaria è l'induzione, delle ossidasi a funzione mista dipendenti dal CYP450 del fegato. L'induzione enzimatica non è stata osservata nell'uomo. I cambiamenti negli organi bersaglio negli animali sono chiaramente associati all'azione primaria e secondaria della bicalutamide. Essi comprendono l'involutione dei tessuti androgeno-dipendenti; adenomi follicolari della tiroide, iperplasia delle cellule epatiche e di Leydig e neoplasie o cancro, disturbi della differenziazione sessuale dei neonati maschi; compromissione reversibile della fertilità maschile. Studi di genotossicità non hanno rivelato un potenziale mutageno per la bicalutamide. Tutti gli effetti avversi osservati in studi sugli animali sono ritenuti non avere rilevanza per il trattamento di pazienti con cancro della prostata in fase avanzata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Povidone (K 30) (E1201)
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato (E572).

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464)
Macrogol 400
Titanio diossido (E171)

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blisters di PVC/PVdC/Alluminio e contenitore per compresse in HDPE con tappo a vite in polipropilene.

Confezioni da 28, 30, 50, 56, 60, 86, 90 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ogni parte non utilizzata del medicinale o il materiale di scarto deve essere smaltita secondo le norme locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A.
Piazza Filippo Meda, 3
20121 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"50 mg compresse rivestite con film" - 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
- AIC n° 038586018

"50 mg compresse rivestite con film" - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
- AIC n° 038586020

"50 mg compresse rivestite con film" - 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
- AIC n° 038586032

"50 mg compresse rivestite con film" - 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
- AIC n° 038586044

"50 mg compresse rivestite con film" - 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
- AIC n° 038586057

"50 mg compresse rivestite con film" - 86 compresse in blister PVC/PVDC/AL
- AIC n° 038586069

"50 mg compresse rivestite con film" - 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
- AIC n° 038586071

"50 mg compresse rivestite con film" - 100 compresse in blister
PVC/PVDC/AL - AIC n° 038586083

“50 mg compresse rivestite con film” - 28 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586095
“50 mg compresse rivestite con film” - 30 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586107
“50 mg compresse rivestite con film” - 50 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586119
“50 mg compresse rivestite con film” - 56 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586121
“50 mg compresse rivestite con film” - 60 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586133
“50 mg compresse rivestite con film” - 86 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586145
“50 mg compresse rivestite con film” - 90 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586158
“50 mg compresse rivestite con film” - 100 compresse in contenitore HDPE -
AIC n° 038586160

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO