

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide AHCL 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 56 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, di colore da bianco a biancastro, biconvessa rotonda, con 'B 50' impresso su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma prostatico in stadio avanzato, in associazione con la terapia con un analogo dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH) o con la castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uomini adulti, compresi gli anziani: una compressa (50 mg) una volta al giorno.

Il trattamento con Bicalutamide Compresse 50 mg deve essere iniziato almeno 3 giorni prima dell'inizio della terapia con un analogo LHRH o contemporaneamente alla castrazione chirurgica.

Popolazione pediatrica

L'uso della bicalutamide è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

Danno renale: nei pazienti con danno renale non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non è stata acquisita esperienza sull'uso della bicalutamide nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica: per i pazienti con lieve compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa può verificarsi un maggiore accumulo (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

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

L'uso nelle femmine, nei bambini e negli adolescenti è controindicato (vedere paragrafo 4.6).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto la diretta supervisione di uno specialista. Data l'assenza di esperienza con l'uso della bicalutamide nei pazienti con danno renale severo (clearance della creatinina <30 ml/min), la bicalutamide deve essere utilizzata soltanto con cautela in questi pazienti.

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata nel fegato. I dati disponibili suggeriscono che la sua eliminazione può risultare più lenta nei soggetti con grave compromissione epatica e questo può causare un maggiore accumulo della bicalutamide. Di conseguenza, la bicalutamide deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa.

A causa della possibilità di variazioni epatiche devono essere prese in considerazione analisi periodiche della funzionalità epatica. La maggior parte delle variazioni è prevista entro i primi 6 mesi di terapia con la bicalutamide.

Gravi variazioni a livello epatico e insufficienza epatica sono state osservate raramente con la bicalutamide, e sono stati riportati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8).

La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se le variazioni sono severe.

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

La bicalutamide ha dimostrato di inibire il citocromo P450 (CYP3A4), e per questo si raccomanda cautela quando il farmaco viene somministrato contemporaneamente a farmaci metabolizzati principalmente mediante il CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di o fattori di rischio per il prolungamento del QT e in pazienti che assumono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di Torsione di punta prima di iniziare il trattamento con Bicalutamide AHCL.

La terapia antiandrogena può causare cambi morfologici degli spermatozoi. Nonostante non sia stato valutato l'effetto di bicalutamide sulla morfologia dello

sperma e non siano stati riportati questi cambi morfologici nei pazienti trattati con bicalutamide compresse, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con bicalutamide.

Lattosio: Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state dimostrate interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra la bicalutamide e gli analoghi LHRH.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la R-bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4, e ha un'azione inibitoria più debole sull'attività dei CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Nonostante le sperimentazioni cliniche che hanno utilizzato l'antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano dimostrato alcuna evidenza di una potenziale interazione farmacologica con la bicalutamide, l'esposizione media (AUC) al midazolam è aumentata fino all'80% dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un indice terapeutico ridotto, un aumento di questo tipo potrebbe essere rilevante. Di conseguenza, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) ed è necessaria cautela quando viene somministrata bicalutamide in concomitanza con composti come la ciclosporina e i bloccanti dei canali del calcio. Per questi farmaci, può rendersi necessaria una riduzione del dosaggio, particolarmente se sono evidenti effetti farmacologici potenziati o avversi. Nel caso della ciclosporina, si raccomanda di monitorare strettamente le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche, dopo l'inizio o l'interruzione della terapia con la bicalutamide.

Occorre esercitare cautela quando la bicalutamide viene prescritta con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, ad es. cimetidina e ketoconazolo. In teoria, ciò può aumentare le concentrazioni plasmatiche della bicalutamide, che in teoria può aumentare anche gli effetti indesiderati.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può rimuovere l'anticoagulante cumarinico warfarin, dai siti di legame sulle proteine. Quindi, nei pazienti che assumono già anticoagulanti cumarinici, si raccomanda il monitoraggio attento del tempo di protrombina dopo l'inizio della somministrazione della bicalutamide.

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

Popolazione pediatrica

Gli studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Bicalutamide Compresse 50 mg è controindicato nelle femmine e non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento.

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

E' improbabile che la bicalutamide influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Si deve tuttavia osservare che occasionalmente può insorgere sonnolenza. I pazienti che presentano tale effetto devono prestare 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); 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 1 Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione di appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Riduzione di libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiri
	Comune	Sonnolenza
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio (sono stati segnalati esiti fatali) ⁴ , insufficienza cardiaca ⁴
	Non nota	Prolungamento del QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia polmonare interstiziale ⁵ (sono stati segnalati esiti fatali).

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, stipsi, nausea
	Comune	Dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune	Epatossicità, ittero, ipertransaminasemia ¹
	Raro	Insufficienza epatica ² (sono stati segnalati esiti fatali).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, pelle secca, prurito, eruzione cutanea
	Raro	Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e dolorabilità del seno ³
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, edema
	Comune	Dolore toracico
Esami diagnostici	Comune	Aumento ponderale

1. Le alterazioni epatiche sono raramente severe e sono state spesso transitorie, si sono risolte o sono migliorate con la continuazione della terapia o dopo l'interruzione della terapia.

2. Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione dei dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza degli eventi avversi segnalati di insufficienza epatica in pazienti in trattamento con bicalutamide nel braccio in aperto degli studi EPC con 150 mg.

3. Può essere ridotta dalla castrazione concomitante.

4. Osservata in uno studio di farmaco-epidemiologia di agonisti LHRH e anti-androgeni utilizzati nel trattamento del cancro alla prostata. Il rischio sembra essere aumentato quando la bicalutamide è stata usata in associazione con LHRH agonisti, ma nessun aumento del rischio è stato evidente quando la bicalutamide è stata utilizzata come monoterapia nel trattamento del cancro alla prostata.

5. Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione dei dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza degli eventi avversi segnalati di polmonite interstiziale in pazienti nel periodo di trattamento randomizzato degli studi EPC con 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi non può essere d'aiuto, perché la bicalutamide è altamente legata alle proteine e non viene recuperata immodificata nelle urine. È indicata la terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti ormonali e agente correlato, antiandrogeni non steroidei, Codice ATC: LO2BB03.

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 della terapia con la bicalutamide può produrre la sindrome di astinenza da antiandrogeni in un sottogruppo di pazienti.

La bicalutamide è un racemo, la cui attività antiandrogena è quasi esclusivamente nell'enantiomero R.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bicalutamide viene assorbita bene dopo la somministrazione orale. Non c'è evidenza di alcun effetto clinicamente rilevante del cibo sulla sua biodisponibilità.

Distribuzione

La bicalutamide è altamente legata alle proteine (racemo 96%, enantiomero (R) > 99%) e viene ampiamente metabolizzata (mediante ossidazione e glucuronidazione). I suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare in percentuali approssimativamente uguali.

Biotrasformazione

L'enantiomero (S) viene rapidamente eliminato rispetto all'enantiomero (R); quest'ultimo ha un'emivita plasmatica di eliminazione pari a circa 1 settimana.

Quando Bicalutamide Compresse 50 mg viene somministrato una volta al giorno, l'enantiomero (R) si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Durante la somministrazione giornaliera di dosi di 50 mg di Bicalutamide Compresse si osservano concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio dell'enantiomero (R) pari a 9 microgrammi/ml. Allo stato di equilibrio, l'enantiomero (R), quello predominantemente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel liquido seminale degli uomini che stavano assumendo bicalutamide 150 mg era di 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasferita alla partner durante un rapporto è bassa e si aggira possibilmente intorno ai 0,3 microgrammi/kg. Questo valore è al di sotto di quello richiesto per indurre cambiamenti nella prole degli animali di laboratorio.

Popolazione speciali

La farmacocinetica dell'enantiomero (R) non è influenzata dall'età, dal danno renale o dalla compromissione epatica da lieve a moderata. Nei soggetti con compromissione epatica grave è stato rilevato che l'enantiomero (R) viene eliminato più lentamente dal plasma.**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlati a queste attività le modifiche degli organi bersaglio, incluso l'induzione di tumore. Nessuno dei risultati dei test preclinici è considerato aver rilevanza nel trattamento di pazienti con carcinoma della prostata in fase avanzata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato

Povidone K-30

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa E 5

Macrogol 400

Titanio diossido E171

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC-PVdC/alluminio

Confezioni di 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Accord Healthcare Limited

Sage House,

319 Pinner Road,

North Harrow,

Middlesex, HA1 4HF,

Regno Unito

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

039243011 - 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243023 - 14 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243035 - 20 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243047 - 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243098 - 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243050 - 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243062 - 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243074 - 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

039243086 - 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO