

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide Kabi 150 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipiente(i): ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene 266,79 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3-FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compressa di color bianco o quasi bianco, rotonda, biconvessa, rivestita con film con inciso "DB04" in un lato, liscia sull'altro lato.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Bicalutamide Kabi 150 mg sono indicate da sole o in associazione alla prostatectomia totale o radioterapia nei pazienti con cancro avanzato locale della prostata e rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1).

4.2-Posologia e modo di somministrazione

I maschi adulti compresi gli anziani: una compressa (150 mg) al giorno, con o senza cibo.

Le compresse di Bicalutamide Kabi 150 mg devono essere assunte sempre per almeno 2 anni o fino a progressione della malattia.

Insufficienza renale: nei pazienti con insufficienza renale non è necessario nessun aggiustamento della dose.

Insufficienza epatica: nei pazienti con insufficienza epatica lieve non è necessario nessun aggiustamento della dose. Il medicinale si può accumulare in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.4).

4.3-Controindicazioni

Bicalutamide Kabi 150 mg è controindicato nelle donne e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

Bicalutamide Kabi 150 mg non deve essere somministrato ai pazienti che manifestino una reazione di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo prodotto.

La co-somministrazione di terfenadina, astemizolo o cisapride con 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.

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata a livello epatico. I dati clinici indicano che la sua eliminazione può risultare rallentata nei soggetti affetti da compromissione epatica grave e questo potrebbe portare a un aumentato accumulo di bicalutamide.

Pertanto, la bicalutamide deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

In relazione alla possibilità di alterazioni epatiche devono essere considerati test periodici di funzionalità epatica. Ci si aspetta che la maggior parte delle alterazioni si manifestino entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Alterazioni epatiche gravi 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 alterazioni sono gravi.

Per i pazienti che hanno un'oggettiva progressione alla malattia assieme a PSA elevato, deve essere considerata l'interruzione della terapia con bicalutamide.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4), quindi si deve usare cautela quando si somministra in associazione con farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Questo medicinale contiene 266,79 mg di lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

È stato segnalato che la bicalutamide causa mancanza di controllo di glicemia nei pazienti con scarso controllo glicemico per esempio il diabete incluso quello di nuova insorgenza.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Negli studi in vitro è stato dimostrato che l'enantiomero-R della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 ed ha minori effetti inibitori sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marker per il citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato evidenza di una potenziale interazione da farmaco con la bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) è stata aumentata fino all'80%, dopo la co-somministrazione di bicalutamide per 28 giorni.

Per i farmaci con indice terapeutico ristretto questo aumento potrebbe essere rilevante. In quanto tale, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e si deve usare cautela nella somministrazione contemporanea di bicalutamide con composti come la ciclosporina e i calcioantagonisti. Per questi farmaci potrebbe essere richiesta una riduzione della dose, in particolare se vi è evidenza di effetti potenziati o avversi. Per la ciclosporina, si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche siano strettamente monitorate dopo l'inizio o la fine della terapia con bicalutamide.

Si deve usare cautela quando si prescrive la bicalutamide con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, ad esempio cimetidina e ketoconazolo. In teoria, ciò potrebbe causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente potrebbe causare un aumento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spostare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame con le proteine. Si raccomanda pertanto che, nel caso venga iniziato il trattamento con bicalutamide in pazienti che sono già in trattamento con anticoagulanti cumarinici, venga monitorato attentamente il tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Fertilità

In studi condotti su animali è stata osservata compromissione reversibile della fertilità nei maschi (vedere paragrafo 5.3). Si presume che anche nell'uomo si abbia un periodo di fertilità ridotta o di infertilità.

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

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

Tuttavia, va osservato che possono verificarsi occasionalmente capogiri o sonnolenza. I pazienti predisposti dovrebbero fare attenzione.

4.8-Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); 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 organi e sistemi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	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 del sistema nervoso	Comune	Capogiri, sonnolenza
Patologie vascolari	Comune	Vampate

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare ^d (sono stati riportati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, stipsi, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ^b
	Raro	Insufficienza epatica ^e (sono stati riportati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita di capelli, secchezza della cute ^c , prurito
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e ipersensibilità della mammella ^a
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia
	Comune	Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso

^a La maggior parte dei pazienti che ricevono Bicalutamide Kabi 150 mg in monoterapia manifestano ginecomastia e/o dolore alla mammella. Negli studi questi sintomi erano considerati gravi fino al 5% dei pazienti. La ginecomastia non si può risolvere spontaneamente a seguito di interruzione della terapia, in particolare dopo trattamento prolungato.

^b Le alterazioni a livello epatico sono raramente gravi e sono frequentemente di natura transitoria; si risolvono o migliorano con il proseguire della terapia o a seguito della sua interruzione.

^c In accordo alle convenzioni di classificazione utilizzate negli studi EPC, gli eventi avversi di secchezza della cute sono stati codificati sotto il termine COSTART di "rash" (eruzione cutanea). Nessun descrittore di frequenza separato può, pertanto, essere determinato per il dosaggio da 150 mg di Bicalutamide. Comunque, si ritiene essere la stessa frequenza del dosaggio da 50 mg.

^d Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza dei casi di polmonite interstiziale riportati in pazienti nel periodo di trattamento randomizzato negli studi EPC con bicalutamide 150 mg.

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

Inoltre, durante il trattamento con bicalutamide più un analogo LHRH negli studi clinici è stata segnalata insufficienza cardiaca (come una possibile reazione avversa al farmaco secondo gli sperimentatori clinici, con una frequenza > 1%). Non ci sono prove di una relazione causale con il trattamento farmacologico.

4.9 Sovradosaggio

Nessun caso di sovradosaggio è stato segnalato nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico, il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere utile, dal momento che la bicalutamide è fortemente legata alle proteine plasmatiche e non viene recuperata immodificata nelle urine. È indicata una terapia di supporto generale, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti degli ormoni e agenti correlati, anti-androgeni,
Codice ATC: L02BB03.

Bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori degli androgeni senza attivare l'espressione genica, e quindi inibisce lo stimolo androgenico. Questa inibizione porta alla regressione del tumore prostatico. Clinicamente, l'interruzione della bicalutamide può provocare la sindrome di astinenza antiandrogena in un sottogruppo di pazienti.

La bicalutamide è un racemo con la sua attività antiandrogena quasi esclusivamente dovuta nell'enantiomero (R).

Bicalutamide 150 mg è stato studiato come trattamento per i pazienti con cancro alla prostata non metastatico localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o avanzato localmente (T3-T4, qualsiasi N, M0; T1-T2, N+, M0), in un'analisi combinata di 3 studi controllati con placebo in doppio cieco condotti su 8113 pazienti, in cui Bicalutamide 150 mg veniva somministrata come terapia immediata con ormone o in associazione alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (fascio di radiazioni principalmente esterne). Il 27,4% e 30,7% di tutti i pazienti trattati con placebo rispettivamente avevano una progressione obiettiva della malattia a 7,4 anni di follow up in media.

Nella maggior parte dei gruppi di pazienti è stata riscontrata una riduzione del rischio di progressione oggettiva della malattia, più evidente in quelli a più alto rischio di progressione della malattia. Pertanto, i medici possono decidere che la strategia medica ottimale per un paziente a basso rischio di progressione della malattia, in particolare nel trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale, potrebbe essere differire la terapia ormonale finché non si manifestano segnali di progressione della malattia.

Nessuna differenza di sopravvivenza globale è stata vista a 7,4 anni in media di follow-up con il 22,9% della mortalità (HR = 0,99, 95% CI 0,91-1,09). Tuttavia, alcune tendenze erano evidenti nelle analisi esplorative di sottogruppi.

La sopravvivenza libera da progressione e i dati di sopravvivenza globale nei pazienti con malattia localmente avanzata sono riassunti nelle seguenti tabelle:

Tabella 1. Sopravvivenza libera da progressione nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Analisi della popolazione	Eventi (%) nei pazienti con bicalutamide	Eventi (%) nei pazienti con placebo	Hazard ratio (95% CI)
Vigile attesa	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 totale	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61-0,91)

Tabella 2. Sopravvivenza globale nella malattia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Analisi della popolazione	Morte (%) nei pazienti con bicalutamide	Morte (%) nei pazienti con placebo	Hazard ratio (95% CI)
Vigile attesa	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 totale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85-1,39)

Per i pazienti con malattia localizzata che hanno ricevuto la sola bicalutamide, non vi è stata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. In questi pazienti vi è stata anche una tendenza verso una ridotta sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR = 1,16, 95% CI 0,99-1,37). In considerazione di ciò, il profilo rischio-beneficio per l'impiego della bicalutamide non è considerato favorevole in questo gruppo di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Bicalutamide è ben assorbita dopo somministrazione orale. Non vi è alcuna prova di un effetto clinicamente rilevante del cibo sulla biodisponibilità.

L'enantiomero (S) viene eliminato rapidamente rispetto all'enantiomero (R), e la sua emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1 settimana.

Con una somministrazione singola giornaliera di bicalutamide si ha un accumulo nel plasma dell'enantiomero (R) di circa 10 volte come conseguenza della sua lunga emivita di eliminazione.

Con una dose di 150 mg al giorno di bicalutamide si avrà una concentrazione allo stato stazionario dell'enantiomero (R) di circa 22 µg / ml . Allo stato stazionario l'enantiomero (R) prevalentemente attivo rappresenta il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

La farmacocinetica dell'enantiomero (R) non è influenzata dall'età, dall'insufficienza renale o da insufficienza epatica lieve o moderata. Ci sono evidenze che in soggetti con insufficienza epatica grave, l'enantiomero (R) sia eliminato più lentamente dal plasma.

La bicalutamide è fortemente legata alle proteine plasmatiche (96% per la forma racemica, 99,6 % per l'enantiomero (R)) e largamente metabolizzato (mediante ossidazione e glucuronidazione). I suoi metaboliti vengono eliminati attraverso i reni e la bile in proporzioni approssimativamente uguali. Dopo escrezione nella bile, si ha l'idrolisi del glucuronide. Nell'urina è stata trovata scarsamente bicalutamide modificata.

In uno studio clinico la concentrazione media di bicalutamide (R) nello sperma di uomini che assumevano bicalutamide 150 mg è stata di 4,9 microgrammi / ml. La quantità di Bicalutamide potenzialmente trasmessa ad un partner di sesso femminile durante il rapporto sessuale è bassa e per estrapolazione equivale circa a 0,3 microgrammi / kg. Questa quantità è inferiore a quella necessaria per indurre cambiamenti nella progenie di animali da laboratorio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un antiandrogeno potente e un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista negli animali. A queste attività sono associate modifiche negli organi bersaglio, tra cui l'induzione di neoplasie (cellule di Leydig, tiroide, fegato) negli animali. L'induzione dell'enzima non è stata osservata nell'uomo e nessuno di questi risultati è considerato aver rilevanza per il trattamento dei pazienti con cancro alla prostata. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe farmaceutica previsto con gli antiandrogeni ed è stata osservata per tutte le specie esaminate. Un'inversione completa dall'atrofia testicolare è stata osservata 24 settimane dopo uno studio di tossicità a dose ripetuta in ratti condotto per 12 mesi, anche se l'inversione funzionale era evidente in studi di riproduzione 7 settimane dopo la fine di un periodo di 11 settimane di somministrazione. Un periodo di fertilità ridotta o infertilità deve essere previsto nell'uomo che assume il farmaco.

6-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa :

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato tipo A

Silice anidra colloidale

Povidone K 30

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Opadry bianco Y-1-7000 composto da

Ipromellosa 5 CP (E464)

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

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

Blister in PVC /alluminio contenente strip da 10 e 14 compresse in confezioni da 28, 30, 50, 60, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non è richiesta alcuna precauzione speciale.

Il prodotto non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti in accordo alla normativa locale.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Oncology Plc
Lion Court Farnham Road, Bordon
Hampshire GU35 0NF
Regno Unito

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

039885013	28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/Al
039885025	30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/Al
039885037	50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/Al
039885049	60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/Al
039885052	90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/Al
039885064	98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/Al
039885076	100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/Al

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 aprile 2012

10-DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

-/-