

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide SUN 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa contiene 132 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, tonda, biconvessa, con '485' inciso su un lato e liscia dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione a terapia con ormone analogo che rilascia l'ormone luteinizzante (LHRH) o in caso di castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

Bicalutamide è controindicato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

Maschi adulti, compresi gli anziani

Una compressa rivestita con film (50 mg) al giorno con o senza cibo.

Il trattamento con Bicalutamide SUN 50 mg deve iniziare almeno 3 giorni prima del trattamento con un analogo dell'LHRH ovvero contemporaneamente alla castrazione chirurgica.

Compromissione renale: non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica: non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica lieve. Occorre particolare cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Via di somministrazione: orale

Le compresse devono essere inghiottite intere con del liquido.

4.3 Controindicazioni

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

Bicalutamide è controindicato nei bambini di età inferiore a 18 anni e nelle donne (vedere paragrafo 4.6).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento deve iniziare sotto la diretta supervisione di un medico specialista.

Bicalutamide viene estesamente metabolizzato nel fegato. I dati disponibili suggeriscono che la sua eliminazione può avvenire più lentamente nei soggetti con grave compromissione epatica e ciò può indurre un aumentato accumulo di bicalutamide. Di conseguenza, usare bicalutamide con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Prendere in considerazione esami periodici della funzionalità epatica in vista di possibili alterazioni epatiche. La maggior parte delle alterazioni sono previste entro i primi 6 mesi di trattamento con bicalutamide.

Raramente con bicalutamide sono state osservate gravi alterazioni epatiche ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Interrompere la terapia con bicalutamide se le alterazioni sono gravi.

È stata osservata una riduzione della tolleranza al glucosio in uomini in trattamento con agonisti dell'LHRH. Ciò si può manifestare sotto forma di diabete o di perdita del controllo glicemico in pazienti con diabete mellito pre-esistente. Si deve perciò prendere in considerazione il monitoraggio della glicemia nei pazienti in trattamento con bicalutamide in combinazione ad agonisti dell'LHRH.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4), come tale si deve esercitare cautela quando somministrata in concomitanza a farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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.

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 i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

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, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con bicalutamide.

Nei pazienti in terapia concomitante con bicalutamide è stato riportato il potenziamento degli effetti degli anticoagulanti cumarinici che può portare ad un aumento del Tempo di Protrombina (PT) e dell'International Normalised Ratio (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. È consigliato un attento monitoraggio di PT/INR e dovrebbe essere considerato un aggiustamento della dose di anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono prove di interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra bicalutamide e analoghi dell'LHRH.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che R-bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4, con minori effetti inibitori sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marcatore di attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale

interazione con bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino all'80%, dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un indice terapeutico stretto, un tale aumento potrebbe essere rilevante. Di conseguenza, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e si deve esercitare cautela quando si co-somministra bicalutamide con composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio. Una riduzione della dose può essere richiesta per questi medicinali, soprattutto in presenza di effetti potenziati o avversi del medicinale. Per quanto concerne la ciclosporina, si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e della condizione clinica del paziente dopo l'inizio o l'interruzione della terapia con bicalutamide.

Cautela è necessaria nella prescrizione di bicalutamide con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del medicinale, ad esempio cimetidina e ketoconazolo. Ne potrebbe derivare una maggior concentrazione plasmatica di bicalutamide che potrebbe teoricamente indurre un aumento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che bicalutamide è in grado di spiazzare l'anticoagulante cumarinico, warfarina, dai suoi siti di legame con le proteine. Sono stati riportati un aumento degli effetti di warfarin e degli altri anticoagulanti cumarinici quando co-somministrati con bicalutamide. Si raccomanda quindi di monitorare attentamente il tempo di PT/INR e di aggiustare la dose considerata di anticoagulante nei pazienti che iniziano il trattamento con bicalutamide che sono sottoposti alla terapia concomitante con anticoagulanti cumarinici (vedere paragrafo 4.4 and 4.8).

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bicalutamide è controindicato nelle donne (vedere paragrafo 4.3) e non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Bicalutamide è controindicato nelle donne (vedere paragrafo 4.3) e non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

In studi sull'animale è stata osservata un'insufficienza reversibile sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). L'uomo potrebbe essere affetto da un periodo di subfertilità o infertilità.

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

È improbabile che bicalutamide comprometta la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, si deve notare che occasionalmente si può manifestare sonnolenza. Eventuali pazienti colpiti 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 ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); 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	Eventi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto Comune	Capogiro
	Comune	Sonnolenza
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio (sono stati segnalati esiti fatali) ⁴ , insufficienza cardiaca ⁴
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo 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, costipazione, nausea
	Comune	Dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, 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, cute 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 mammaria ³
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, edema
	Comune	Dolore toracico
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato

- ¹ Le alterazioni a livello epatico sono raramente gravi e sono state frequentemente di natura transitoria; si risolvono o migliorano con il proseguire della terapia o a seguito della sua interruzione.
- ² Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza di eventi avversi di insufficienza epatica segnalati in pazienti in trattamento con bicalutamide 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.
- ³ Possono essere ridotti dalla castrazione concomitante.
- ⁴ Osservata in uno studio farmaco-epidemiologico di agonisti dell'LHRH e antiandrogeni utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico. Il rischio appariva essere aumentato quando bicalutamide 50 mg veniva utilizzato in combinazione ad agonisti dell'LHRH ma nessun aumento del rischio era evidente quando bicalutamide 150 mg veniva utilizzato come monoterapia nel trattamento del carcinoma prostatico.
- ⁵ Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza di eventi avversi di polmonite interstiziale segnalati nel periodo di trattamento randomizzato negli studi EPC con 150 mg.

Aumento di PT/INR: Sono stati riportati casi di anticoagulanti cumarinici che interagiscono con bicalutamide nella vigilanza post-marketing (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non è disponibile nessun antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi non è d'aiuto poiché bicalutamide ha un forte legame con le proteine plasmatiche e non si recupera immodificato nelle urine. È indicato un trattamento generale di supporto, incluso il frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni, codice ATC L02BB03.

Meccanismo d'azione

Bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altre attività endocrine. Si lega ai recettori androgeni senza attivare l'espressione genica e inibisce quindi lo stimolo androgeno. La regressione dei tumori alla prostata deriva da questa inibizione. Dal punto di vista clinico, l'interruzione del trattamento con bicalutamide in un sottogruppo di pazienti può provocare una sindrome da sospensione dell'antiandrogeno.

Bicalutamide è un racemato; la sua attività antiandrogenica è svolta quasi esclusivamente dall'(R)-enantiomero.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, bicalutamide è ben assorbito. Non esiste nessuna prova di effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla biodisponibilità del farmaco.

Distribuzione

Bicalutamide è altamente legato alle proteine (racemato 96%, R-bicalutamide > 99%) e ampiamente metabolizzato (via ossidazione e glucuronidazione): i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare in proporzioni approssimativamente uguali.

Biotrasformazione

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

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

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

Eliminazione

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel liquido seminale di uomini trattati con bicalutamide 150 mg è risultata pari a 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa ad un partner femminile durante un rapporto è bassa ed è pari a circa 0,3 microgrammi/kg. Questa quantità è al di sotto di quella in grado di indurre cambiamenti nella prole di animali da laboratorio.

Popolazione speciale

La farmacocinetica dell'(R)-enantiomero non subisce l'effetto dell'età, della compromissione renale o della compromissione epatica da lieve a moderata. E' stato dimostrato che nei soggetti con compromissione epatica grave, l'(R)-enantiomero viene eliminato dal plasma più lentamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, inclusa l'induzione di tumore. L'atrofia dei tubuli seminiferi dei testicoli è un effetto di classe previsto con gli antiandrogeni ed è stata osservata in tutte le specie esaminate. In uno studio sul ratto di 6 mesi la reversione dell'atrofia testicolare si è verificata 4 mesi dopo il completamento dell'assunzione (a dosi di circa 1,5 volte le concentrazioni terapeutiche umane della dose raccomandata di 50mg). In uno studio sui ratti di 12 mesi non è stato osservato alcun recupero a 24 settimane dopo il completamento della somministrazione (a dosi di circa 2 volte le concentrazioni umane alla dose umana raccomandata di 50 mg). Dopo 12 mesi di somministrazione ripetuta nei cani (a dosi di circa 7 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose umana raccomandata di 50 mg), l'incidenza dell'atrofia testicolare era la stessa nei cani trattati e di controllo dopo un periodo di recupero di 6 mesi. In uno studio sulla fertilità (a dosi di circa 1,5 volte la concentrazione terapeutica umana alla dose umana raccomandata di 50 mg), i ratti maschi hanno avuto un tempo maggiore per l'accoppiamento di successo subito dopo le 11 settimane di somministrazione; la reversione è stata osservata dopo 7 settimane di sospensione della dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Sodio amido glicolato Tipo A

Povidone.

Rivestimento della compressa

Opadry II bianco (33F28627) contenente:

Ipromellosio 6CP (E464)

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

Macrogol 3000.

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 in confezioni da 28, 30 e 84 compresse.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

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

50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 040072011

50 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 040072023

50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 040072050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02-02-2011

Data del rinnovo più recente: 21-06-2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide SUN 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa contiene 396 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresa rivestita con film di colore da bianco a biancastro, tonda, biconvessa, con '507' inciso su un lato e liscia dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bicalutamide SUN 150 mg è indicato da solo o come farmaco adiuvante nella prostatectomia radicale o nella radioterapia nei pazienti con carcinoma della prostata localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

Bicalutamide non è indicato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

Maschi adulti, compresi gli anziani

Una compressa rivestita con film (150 mg) al giorno con o senza cibo.

Bicalutamide SUN 150 mg deve essere assunto in via continuativa per almeno 2 anni o fino a progressione della malattia.

Compromissione renale: non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica: non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica lieve. Un maggiore accumulo potrebbe verificarsi nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Via di somministrazione: orale

Le compresse devono essere inghiottite intere con del liquido.

4.3 Controindicazioni

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

Bicalutamide è controindicato nei bambini di età inferiore a 18 anni e nelle donne (vedere paragrafo 4.6).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento deve iniziare sotto la diretta supervisione di un medico specialista.

Bicalutamide viene estesamente metabolizzato nel fegato. I dati disponibili suggeriscono che la sua eliminazione può avvenire più lentamente nei soggetti con grave compromissione epatica e ciò può indurre un aumentato accumulo di bicalutamide. Di conseguenza, usare bicalutamide con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Prendere in considerazione esami periodici della funzionalità epatica in vista di possibili alterazioni epatiche. La maggior parte delle alterazioni sono previste entro i primi 6 mesi di trattamento con bicalutamide.

Raramente con bicalutamide sono state osservate gravi alterazioni epatiche ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Interrompere la terapia con bicalutamide se le alterazioni sono gravi.

Nei pazienti con oggettiva progressione della malattia e elevati valori di PSA, prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bicalutamide.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4), come tale si deve esercitare cautela quando somministrata in concomitanza a farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

In rari casi, sono state riportate reazioni di fotosensibilità in pazienti che assumono bicalutamide 150 mg. I pazienti devono essere consigliati di evitare l'esposizione diretta alla luce solare eccessiva o luce UV mentre assumono bicalutamide 150 mg e deve essere preso in considerazione l'uso di filtri solari. Nei casi in cui la reazione di fotosensibilità è più persistente e/o grave, un adeguato trattamento sintomatico deve essere iniziato.

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

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 i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

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, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con bicalutamide.

Nei pazienti in terapia concomitante con bicalutamide è stato riportato il potenziamento degli effetti degli anticoagulanti cumarinici che può portare ad un aumento del Tempo di Protrombina (PT) e dell'International Normalised Ratio (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. È consigliato un attento monitoraggio di PT/INR e dovrebbe essere considerato un aggiustamento della dose di anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che (R)- bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4, con minore effetto inibitore sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marcatore di attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale interazione con bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino all'80%, dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un indice terapeutico stretto, un tale aumento potrebbe essere rilevante. Di conseguenza, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e si deve esercitare cautela quando si co-somministra bicalutamide con composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio. Una riduzione della dose può essere richiesta per questi medicinali, soprattutto in presenza di effetti potenziati o avversi del medicinale. Per quanto concerne la ciclosporina, si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e della condizione clinica del paziente dopo l'inizio o l'interruzione della terapia con bicalutamide.

Cautela è necessaria nella prescrizione di bicalutamide con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del medicinale, ad esempio cimetidina e ketoconazolo. Ne potrebbe derivare una maggior concentrazione plasmatica di bicalutamide che potrebbe teoricamente indurre un aumento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che bicalutamide è in grado di spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarina dai suoi siti di legame con le proteine. Sono stati riportati un aumento degli effetti di warfarin e degli altri anticoagulanti cumarinici quando co-somministrati con bicalutamide. Si raccomanda quindi di monitorare attentamente il PT/INR e di aggiustare la dose considerata di anticoagulante nei pazienti che iniziano il trattamento con bicalutamide che sono sottoposti alla terapia concomitante con anticoagulanti cumarinici (vedere paragrafo 4.4 and 4.8).

Poichè il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di bicalutamide 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 (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bicalutamide è controindicato nelle donne (vedere paragrafo 4.3) e non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Bicalutamide è controindicato nelle donne (vedere paragrafo 4.3) e non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi sugli animali è stata osservata una compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Si deve presumere un periodo di subfertilità o infertilità maschile.

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

È improbabile che bicalutamide comprometta la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, si deve notare che occasionalmente si può manifestare sonnolenza. Eventuali pazienti colpiti devono prestare cautela.

4.9 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 ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); 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	Eventi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido, depressione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Eventi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro, Sonnolenza
Patologie cardiache	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia polmonare interstiziale ⁵ (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ¹
	Raro	Insufficienza epatica ⁴ (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza cutanea ³ , prurito
	Raro	Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e dolorabilità mammaria ⁵
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia,
	Comune	Dolore toracico, edema
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato

¹ Le alterazioni a livello epatico sono raramente gravi e sono state frequentemente di natura transitoria; si risolvono o migliorano con il proseguire della terapia o a seguito della sua interruzione.

² Nella maggior parte dei pazienti che assumono bicalutamide 150 mg in monoterapia si verifica ginecomastia e/o dolore mammario. Negli studi questi sintomi sono stati considerati essere gravi fino al 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente a seguito d'interruzione della terapia, particolarmente dopo un trattamento prolungato.

³ A causa del codice convenzionale utilizzato negli studi EPC, l'evento avverso "cute secca" è stato codificato all'interno della codifica COSTART "eruzione cutanea". Nessun descrittore di frequenza separato può pertanto essere determinato per il dosaggio di bicalutamide 150 mg; tuttavia è stata assunta la stessa frequenza della dose da 50 mg.

⁴ Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza di eventi avversi di insufficienza epatica segnalati in pazienti in trattamento con bicalutamide 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.

⁵ Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza di eventi avversi di

polmonite interstiziale segnalati nel periodo di trattamento randomizzato negli studi EPC con 150 mg.

Aumento di PT/INR: Sono stati riportati casi di anticoagulanti cumarinici che interagiscono con bicalutamide nella vigilanza post-marketing (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non è disponibile nessun antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi non è d'aiuto poiché bicalutamide ha un forte legame con le proteine plasmatiche e non si recupera immutato nelle urine. È indicato un trattamento generale di supporto, incluso il frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni, codice ATC L02BB03.

Meccanismo d'azione

Bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altre attività endocrine. Si lega ai recettori androgeni di tipo primitivo o normale senza attivare l'espressione genica e inibisce quindi lo stimolo androgeno. La regressione dei tumori alla prostata deriva da questa inibizione. Dal punto di vista clinico, l'interruzione del trattamento con bicalutamide in un sottogruppo di pazienti può provocare una sindrome da sospensione dell'antiandrogeno.

Efficacia e sicurezza clinica

Bicalutamide 150 mg è stato studiato come trattamento per pazienti con cancro alla prostata non metastatico localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) ovvero localmente avanzato (T3-T4, qualsiasi N, M0; T1-T2, N+, M0) in una analisi combinata di tre studi in doppio cieco vs placebo condotti su 8113 pazienti e nei quali bicalutamide è stato somministrato come terapia ormonale immediata o come adiuvante nella prostatectomia radicale o nella radioterapia (principalmente radiazione con raggio esterno). Ad un follow-up mediano di 9,7 anni, il 36,6% ed il 38,17% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con bicalutamide e placebo hanno avuto una progressione oggettiva della malattia.

Una riduzione del rischio di progressione oggettiva della malattia è stata osservata attraverso la maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stata più evidente nei pazienti con il maggior rischio di progressione della malattia. Quindi, i medici possono decidere che la strategia medica migliore per un paziente con basso rischio di progressione della malattia, in particolare nella terapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, può consistere nel rinviare la terapia ormonale fino alla comparsa dei segni di progressione della malattia.

Al follow-up mediano di 9,7 anni non è stata osservata nessuna differenza di sopravvivenza globale, con il 31,4% di mortalità (HR = 1,01; 95% IC 0.94 – 1.09). Tuttavia, alcune tendenze sono state evidenti nelle analisi esplorative dei sottogruppi.

I dati di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale nel tempo basate sulle stime di Kaplan-Meier per i pazienti con malattia localmente avanzata sono riportati nelle tabelle qui di seguito:

Tabella 2 Rapporto tra pazienti con malattia localmente avanzata in progressione di malattia nel tempo per sottogruppo di terapia

Popolazione in analisi	Braccio di Trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Attesa attenta (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapia (n=305)	Bicalutamide 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Prostatectomia radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

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

Popolazione in analisi	Braccio di Trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Attesa attenta (n=657)	Bicalutamide 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapia (n=305)	Bicalutamide 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Prostatectomia radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Nei pazienti con malattia localizzata sottoposti a bicalutamide in monoterapia, non si sono avute differenze significative nella sopravvivenza priva da malattia. Non c'era alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale nei pazienti con malattia localizzata che hanno ricevuto bicalutamide come terapia adiuvante, dopo la radioterapia (HR = 0,98; 95% CI 0,80-1,20) o prostatectomia radicale (HR = 1,03; IC 95% 0,85-1,25). In questi pazienti che avrebbero potuto essere altrimenti seguiti con vigile attesa, vi è stata inoltre una tendenza verso una ridotta sopravvivenza confrontata con i pazienti trattati con placebo (HR= 1,15; 95% IC 1,00-1,32). In considerazione di ciò, il profilo beneficio-rischio per l'uso di bicalutamide non è considerato favorevole nei pazienti con malattia localizzata.

In un separato programma, l'efficacia di bicalutamide 150 mg per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico localmente avanzato, per i quali era stata indicata la castrazione immediata, è stata dimostrata in un'analisi congiunta di due studi clinici che hanno coinvolto 480 pazienti, precedentemente non trattati, affetti da carcinoma della prostata non metastatico (M0). Con mortalità al 56% e un follow-up mediano di 6,3 anni, non vi era alcuna differenza significativa tra bicalutamide e la castrazione in termini di sopravvivenza (hazard ratio = 1,05 [CI 0,81-1,36]); tuttavia, l'equivalenza dei due trattamenti statisticamente non poteva essere considerata.

La stessa analisi sui dati relativi a 805 pazienti con malattia metastatica (M1), precedentemente non trattati, ha evidenziato che la sopravvivenza dei pazienti trattati con bicalutamide 150 mg era inferiore a quella dei pazienti trattati con la castrazione (hazard ratio = 1,30 [IC 1,04 – 1,65]), sebbene la differenza stimata in termini di tempo a decesso era solo di 42 giorni (6 settimane) per un tempo di sopravvivenza media di 2 anni.

Bicalutamide è un racemato; la sua attività antiandrogenica è svolta quasi esclusivamente dall'(R)-enantiomero.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi in pazienti pediatrici (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, Bicalutamide è ben assorbito. Non esiste nessuna prova di effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla biodisponibilità del farmaco.

Distribuzione

Bicalutamide è altamente legato alle proteine (racemato 96%, R-bicalutamide > 99%) e ampiamente metabolizzato (via ossidazione e glucuronidazione): i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare in proporzioni approssimativamente uguali.

Biotrasformazione

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

Durante la somministrazione giornaliera di bicalutamide 150 mg, l'(R)-enantiomero si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Durante la somministrazione di bicalutamide 150 mg vengono osservate concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dell'(R)-enantiomero pari a circa 22 microgrammi/ml. Allo stato stazionario l'(R)-enantiomero, quello predominantemente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico, la concentrazione media di (R)-bicalutamide nel liquido seminale di uomini sottoposti a trattamento con 150 mg di bicalutamide è stata pari a 4,9 microgrammi/ml. Il quantitativo di bicalutamide potenzialmente ceduto alla donna in un rapporto sessuale è basso e corrisponde a circa 0,3 microgrammi/kg. Tale quantitativo è inferiore a quello richiesto per indurre alterazioni nella prole degli animali da laboratorio.

Popolazione speciale

La farmacocinetica dell'(R)-enantiomero non subisce l'effetto dell'età, della compromissione renale o della compromissione epatica da lieve a moderata. È stato dimostrato che nei soggetti con compromissione epatica grave, l'(R)-enantiomero viene eliminato dal plasma più lentamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, inclusa l'induzione di tumore (cellule di Leydig, tiroide, fegato). L'induzione enzimatica non è stata osservata nell'uomo. Atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto previsto per gli antiandrogeni ed è stata osservata in tutte le specie esaminate. In uno studio sul ratto di 6 mesi la reversione dell'atrofia testicolare si è verificata 4 mesi dopo il completamento dell'assunzione (a dosi di circa 0,6 volte le concentrazioni terapeutiche umane della dose raccomandata di 150mg). In uno studio sui ratti di 12 mesi non è stato osservato alcun recupero a 24 settimane dopo il completamento della somministrazione (a dosi di circa 0,9 volte le concentrazioni umane alla dose umana raccomandata di 150 mg). Dopo 12 mesi di somministrazione ripetuta nei cani (a dosi di circa 3 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose umana raccomandata di 150 mg), l'incidenza dell'atrofia testicolare era la stessa nei cani trattati e di controllo dopo un periodo di recupero di 6 mesi. In uno studio sulla fertilità (a dosi di circa 0,6 volte la concentrazione terapeutica umana alla dose umana raccomandata di 150 mg), i ratti maschi hanno avuto un tempo maggiore per l'accoppiamento di successo subito dopo le 11 settimane di somministrazione; la reversione è stata osservata dopo 7 settimane di sospensione della dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Sodio amido glicolato Tipo A
Povidone.

Rivestimento della compressa

Opadry II bianco (33F28627) contenente:
Ipromellosa 6CP (E464)
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Macrogol 3000.

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.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio in confezioni da 28, 30 e 84 compresse.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

150 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 040072035

150 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 040072047

150 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 040072062

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02-02-2011

Data del rinnovo più recente: 21-06-2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco