

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LUTAMID 50 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 56 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

LUTAMID 50 mg è una compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del tumore della prostata avanzato in associazione con la terapia con analogo dell'ormone che rilascia l'ormone luteinizzante (LHRH) oppure con la castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti maschi compresi gli anziani: una compressa una volta al giorno alla stessa ora (di solito al mattino o alla sera) con o senza l'assunzione di cibo.

Il trattamento con bicalutamide deve essere iniziato almeno tre giorni prima della somministrazione di un analogo del LHRH oppure nello stesso momento della castrazione chirurgica.

Bambini ed adolescenti: non esiste alcuna indicazione pertinente per l'impiego di bicalutamide nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale: non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza epatica: non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con lieve insufficienza epatica.

Un aumento dell'accumulo può verificarsi nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (vedere la sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

LUTAMID 50 mg è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

La bicalutamide è controindicata nelle donne e nei bambini (vedere la sezione 4.6)
È controindicata la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con bicalutamide (vedere la sezione 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La bicalutamide viene metabolizzata largamente nel fegato. I dati indicano che la sua eliminazione può essere rallentata nei soggetti con grave insufficienza epatica e ciò potrebbe determinare un aumento dell'accumulo di bicalutamide. Pertanto la bicalutamide deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

Un controllo periodico della funzionalità epatica deve essere preso in considerazione a causa della possibilità di alterazioni epatiche. Si prevede che la maggior parte dei casi si verifichi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate gravi alterazioni e insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere la sezione 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

Negli uomini che ricevono agonisti del LHRH è stata osservata una riduzione della tolleranza al glucosio. Questa può manifestarsi come diabete o, nei pazienti con pregresso diabete, come perdita del controllo glicemico. Quindi, nei pazienti che ricevono bicalutamide in combinazione con un agonista del LHRH, deve essere posta attenzione nel monitorare la glicemia.

Poiché non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), bicalutamide deve essere impiegato con cautela in questi pazienti.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4) e come tale, si deve adottare cautela nel caso in cui il medicinale venga somministrato contemporaneamente a farmaci metabolizzati principalmente dal CYP 3A4 (vedere le sezioni 4.3 e 4.5).

Il prodotto contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit congenito di lattasi (Lapp lattasi) o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esiste alcuna evidenza di eventuali interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra bicalutamide e analoghi di LHRH.

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

Sebbene gli studi clinici, che hanno utilizzato antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 (CYP), non abbiano dimostrato alcuna evidenza di una potenziale interazione farmacologica con bicalutamide, l'esposizione media del midazolam (AUC) è aumentata fino al 80%, dopo co-somministrazione di bicalutamide per 28 giorni.

Per farmaci con un ristretto indice terapeutico tale aumento potrebbe essere rilevante.

Pertanto è controindicato l'impiego concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride (vedere la sezione 4.3) e si deve prestare cautela nella somministrazione contemporanea della bicalutamide con composti quali la ciclosporina e i calcioantagonisti.

Una riduzione della dose può essere necessaria per questi farmaci, specialmente quando vi è un'evidenza di un aumento dell'effetto del farmaco o di un effetto avverso del farmaco. Per la ciclosporina si raccomanda di controllare attentamente le concentrazioni plasmatiche e la condizione clinica dopo l'inizio o la cessazione della terapia con la bicalutamide.

Si deve prestare cautela quando la bicalutamide viene prescritta con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, per es. cimetidina e ketoconazolo. In teoria ciò potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente potrebbe portare ad un aumento degli effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin, dai suoi siti di legame alle proteine. Pertanto si raccomanda di controllare accuratamente il tempo di protrombina se si inizia ad impiegare bicalutamide in pazienti che già ricevono anticoagulanti cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in gravidanza (vedere la sezione 4.3).

Allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in allattamento (vedere la sezione 4.3).

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

È improbabile che la bicalutamide comprometta la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia si deve notare che, occasionalmente, possono verificarsi capogiri o sonnolenza (vedere la sezione 4.8). In tal caso il paziente deve usare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli eventi avversi vengono 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 noto (non può essere stimato dai dati disponibili).

Tabella 1: frequenza delle reazioni avverse

System Organ Class	Frequenza	Bicalutamide 50 mg (+ analogo del LHRH)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comuni	Anemia
Disturbi del sistema nervoso	Molto comuni	Capogiri
	Comuni	Sonnolenza
Disturbi vascolari	Molto comuni	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Molto comuni	Dolore addominale, Stitichezza, Nausea
	Comune	Dispepsia, Flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni	Alopecia, Irsutismo/ricrescita dei capelli, Rash, Pelle secca, Prurito

Patologie renali e urinarie	Molto comuni	Ematuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comuni	Ginecomastia e dolorabilità mammaria ^(a)
	Comuni	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni	Astenia, Edema
	Comuni	Dolore al petto
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comuni	Riduzione della libido, Depressione
Disturbi cardiaci	Comuni	Infarto miocardico (sono stati segnalati esiti fatali) ^b insufficienza cardiaca ^b
Patologie epato-biliari	Comuni	Epatotossicità, Ittero, Ipertransaminasemia ^c ,
	Rari	Insufficienza epatica ^(d) . (sono stati segnalati esiti fatali)
Indagini	Comuni	Aumento di peso
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comuni	Malattia interstiziale polmonare ^e . (sono stati segnalati esiti fatali)

^aPuò essere diminuita dalla concomitante castrazione.

^bL'utilizzo di LHRH agonisti e anti-androgeni, nel trattamento del cancro prostatico, è stato valutato in uno studio farmaco-epidemiologico. Il rischio sembra aumenti quando bicalutamide 50 mg viene somministrato in concomitanza con LHRH agonisti, ma non è stato evidenziato alcun aumento del rischio quando bicalutamide 150 mg è stato somministrato in monoterapia per il trattamento del cancro prostatico.

^cAlterazioni epatiche raramente sono gravi e spesso transitorie, risolvibili o migliorabili continuando la terapia o con interruzione della terapia.

^dElencata come reazione avversa da farmaco in seguito alla revisione dei dati post-marketing. La frequenza è stata stabilita dall'incidenza degli eventi avversi, registrati negli studi EPC, di insufficienza epatica nei pazienti del gruppo trattato "in aperto" con 150 mg di bicalutamide.

^eElencata come reazione avversa da farmaco in seguito alla revisione dei dati post-marketing. La frequenza è stata stabilita dall'incidenza degli eventi avversi di polmonite interstiziale registrati negli studi EPC, nel periodo di trattamento randomizzato con 150 mg.

Segnalazione di sospette reazioni avverse.

È importante segnalare sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale. Questo permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare qualunque sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. Poiché la bicalutamide fa parte dei composti anilidici, vi è il rischio teorico che si possa sviluppare metaemoglobinemia. Casi di metaemoglobinemia sono stati osservati negli animali dopo un sovradosaggio. Di conseguenza un paziente con intossicazione acuta potrebbe risultare cianotico.

Non esiste alcun antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto, poiché la bicalutamide ha un elevato legame alle proteine e non viene recuperata imm modificata nelle urine. È indicata una cura di supporto generale, compreso il frequente monitoraggio dei parametri vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti ormonali ed agenti correlati, antiandrogeni.

Codice ATC L02BB03.

Bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altre attività endocrine. Si lega ai recettori degli androgeni senza attivare l'espressione del gene e, pertanto, inibisce lo stimolo androgeno. La regressione dei tumori prostatici è determinata da questa inibizione. Clinicamente la sospensione della bicalutamide può causare sindrome da sospensione di antiandrogeni in alcuni pazienti.

La bicalutamide è una miscela racemica ma la sua attività antiandrogenica è quasi totalmente da attribuire all'enantiomero (R).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La bicalutamide viene ben assorbita dopo somministrazione orale. Non esiste alcuna evidenza che il cibo influenzi in modo clinicamente rilevante la sua biodisponibilità.

L'enantiomero (S) viene rapidamente eliminato rispetto all'enantiomero (R), e quest'ultimo ha un'emivita di eliminazione dal plasma di circa 1 settimana.

Con la somministrazione giornaliera di bicalutamide l'enantiomero (R) si accumula nel plasma 10 volte di più rispetto all'enantiomero (S) come conseguenza della sua lunga emivita di eliminazione.

Allo stato stazionario sono state osservate concentrazioni plasmatiche dell'enantiomero (R) di circa 9 microgrammi/ml in seguito a somministrazione quotidiana di Bicalutamide 50 mg. Allo stato stazionario l'enantiomero (R), prevalentemente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri circolanti totali.

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

La bicalutamide ha un elevato legame alle proteine (racemo 96%, enantiomero (R) >99%) e viene ampiamente metabolizzata (per ossidazione e glucuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati attraverso i reni e la bile in percentuali approssimativamente uguali.

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nello sperma di uomini che ricevevano 150 mg di bicalutamide è stata 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide che potenzialmente viene trasferita al partner durante il rapporto è bassa ed equivale approssimativamente a 0,3 microgrammi/kg. Questa è inferiore a quella necessaria per indurre alterazioni nella prole di animali da laboratorio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide è un antagonista puro e potente dei recettori degli androgeni negli animali da esperimento e nell'uomo. La principale azione farmacologica secondaria è l'induzione delle ossidasi a funzione mista dipendente del CYP₄₅₀ nel fegato. L'induzione enzimatica non è stata

osservata nell'uomo. Le alterazioni degli organi-bersaglio negli animali sono chiaramente correlate all'azione farmacologica primaria e secondaria di bicalutamide e comprendono: involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti, iperplasie e neoplasie o tumori della tiroide, del fegato e delle cellule di Leydig; disturbo dello sviluppo sessuale maschile; riduzione reversibile della fertilità maschile. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe previsto con antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie studiate.

La totale scomparsa dell'atrofia testicolare si è verificata 24 settimane dopo uno studio di tossicità a dose ripetuta per 12 mesi sui ratti, anche se il ripristino funzionale si è evidenziato negli studi di riproduzione 7 settimane dopo la fine di un periodo di somministrazione di 11 settimane. Nell'uomo si deve prevedere un periodo di sub-fertilità o infertilità.

Studi di genotossicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno di bicalutamide

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Povidone

Crospovidone di tipo B

Magnesio stearato

Rivestimento di pellicola

Ipromellosa

Macrogol 300

Titanio diossido (E-171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio.

Confezioni: 28 e 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non è richiesta alcuna disposizione speciale 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

Biomedica Foscoma Group S.p.A.
Via degli Uffici del Vicario, 49
00186 Roma – (Italia)

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

28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 038530010/M
30 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 038530022/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 26 Settembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

LUTAMID 150 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 168,75 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

LUTAMID 150 mg è una compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LUTAMID 150 mg è indicato sia in monoterapia che come adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia in pazienti con cancro alla prostata in stato localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia (vedere la sezione 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti maschi compresi gli anziani

Il dosaggio è una compressa da 150 mg da assumere una volta al giorno alla stessa ora (di solito al mattino o alla sera) con o senza cibo.

LUTAMID 150 mg deve essere assunto in modo continuativo per almeno 2 anni o fino alla progressione della malattia.

Bambini ed adolescenti

Non esiste alcuna indicazione pertinente per l'impiego di bicalutamide nei bambini e negli adolescenti.

Insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve. Un aumento dell'accumulo può verificarsi nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (vedere la sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

LUTAMID 150 mg è controindicato nei pazienti ipersensibili al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

La bicalutamide è controindicata nelle donne e nei bambini (vedere la sezione 4.6).

È controindicata la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con bicalutamide (vedere la sezione 4.5).

4.6 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata nel fegato. I dati indicano che la sua eliminazione può essere rallentata nei soggetti con grave insufficienza epatica e ciò potrebbe determinare un aumento dell'accumulo di bicalutamide. Pertanto la bicalutamide deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

Un controllo periodico della funzionalità epatica deve essere preso in considerazione a causa della possibilità di alterazioni epatiche. Si prevede che la maggior parte dei casi si verifichi entro i primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate gravi alterazioni e insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere la sezione 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

Poiché non esiste alcuna esperienza nell'impiego di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), la bicalutamide deve essere impiegata con cautela in questi pazienti.

In pazienti che mostrano un'oggettiva progressione della malattia in associazione a un elevato PSA, deve essere considerata l'interruzione della terapia con bicalutamide.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4) e come tale, si deve adottare cautela nel caso in cui il medicinale venga somministrato contemporaneamente a farmaci metabolizzati principalmente da CYP 3A4 (vedere le sezioni 4.3 e 4.5).

Il prodotto contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit congenito di lattasi (Lapp lattasi) o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.7 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Sebbene gli studi clinici, che hanno utilizzato antipirina come marcatore del citocromo P450 (CYP), non abbiano dimostrato alcuna evidenza di una potenziale interazione farmacologica con bicalutamide, l'esposizione media del midazolam (AUC) è aumentata fino al 80%, dopo co-somministrazione di bicalutamide per 28 giorni.

Per farmaci con un ristretto indice terapeutico tale aumento potrebbe essere rilevante.

Pertanto è controindicato l'impiego concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride (vedere la sezione 4.3) e si deve prestare cautela nella somministrazione contemporanea della bicalutamide con composti quali la ciclosporina e i calcio-antagonisti.

Una riduzione della dose può essere necessaria per questi farmaci, specialmente quando vi è un'evidenza di un aumento dell'effetto del farmaco o di un effetto avverso del farmaco. Per la ciclosporina si raccomanda di controllare attentamente le concentrazioni plasmatiche e la condizione clinica dopo l'inizio o la cessazione della terapia con la bicalutamide.

Si deve prestare cautela quando la bicalutamide viene prescritta con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione del farmaco, per es. cimetidina e ketoconazolo. In teoria ciò potrebbe

determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente potrebbe portare ad un aumento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico, warfarin, dai suoi siti di legame alle proteine. Pertanto si raccomanda di controllare accuratamente il tempo di protrombina se si inizia ad impiegare bicalutamide 150 mg in pazienti che già ricevono anticoagulanti cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in gravidanza (vedere la sezione 4.3).

Allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne: pertanto non deve essere somministrata a donne in allattamento (vedere la sezione 4.3).

Fertilità

Negli studi sugli animali è stata osservata una alterazione reversibile della fertilità maschile (vedere la sezione 5.3). Deve essere ipotizzato nell'uomo un periodo di sub fertilità o infertilità.

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

È improbabile che la bicalutamide comprometta la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia si deve notare che, occasionalmente, possono verificarsi capogiri o sonnolenza (vedere la sezione 4.8). In tal caso il paziente deve usare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli eventi avversi vengono 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 noto (non può essere stimato dai dati disponibili).

Tabella 1: frequenza delle reazioni avverse

System Organ Class	Frequenza	Bicalutamide 150 mg (monoterapia)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni	Anemia
Disturbi del sistema nervoso	Comuni	Capogiri, Sonnolenza
Disturbi vascolari	Comuni	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Comuni	Dolore addominale, Stitichezza, Dispepsia, Flatulenza, Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comuni	Rash
	Comuni	Alopecia, Irsutismo/ricrescita dei capelli, Pelle secca ^a , Prurito
Patologie renali e urinarie	Comuni	Ematuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comuni	Ginecomastia e dolorabilità mammaria ^b
	Comuni	Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni	Astenia
	Comuni	Dolore al petto, Edema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comuni	Riduzione della libido Depressione
Patologie epatobiliari	Comuni	Epatotossicità, Itteroipertransaminasemia ^c
	Rari	Insufficienza epatica ^d (sono stati segnalati esiti fatali)
Indagini	Comuni	Aumento di peso
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Ipersensibilità, angioedema e orticaria)
Disturbi del sistema respiratorio, toracico e mediastinico	Non comuni	Malattia interstiziale polmonare ^e (sono stati segnalati esiti fatali)

^aIn ottemperanza alle convenzioni di codifica utilizzate negli studi EPC, gli eventi avversi di "pelle secca", sono state codificate sotto il termine COSTART "rash". Quindi, non può essere determinato alcun indice separato di frequenza per il dosaggio di Bicalutamide 150 mg, perciò si assume la stessa frequenza del dosaggio di 50 mg

^bLa maggior parte dei pazienti che ricevono bicalutamide 150 mg in monoterapia manifestano ginecomastia e/o dolore alla mammella. Negli studi questi sintomi sono stati ritenuti gravi in una percentuale di pazienti fino al 5%. La ginecomastia potrebbe non risolversi spontaneamente in seguito all'interruzione della terapia, particolarmente dopo un trattamento prolungato.

^cAlterazioni epatiche raramente sono gravi e spesso transitorie, risolvibili o migliorabili continuando la terapia o con interruzione della terapia.

^dElencata come reazione avversa da farmaco in seguito alla revisione dei dati post-marketing. La frequenza è stata stabilita dall'incidenza degli eventi avversi, registrati negli studi EPC, di insufficienza epatica nei pazienti del gruppo trattato "in aperto" con 150 mg di bicalutamide.

^eElencata come reazione avversa da farmaco in seguito alla revisione dei dati post-marketing. La frequenza è stata stabilita dall'incidenza degli eventi avversi di polmonite interstiziale registrati negli studi EPC, nel periodo di trattamento randomizzato con 150 mg.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

È importante segnalare sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale.

Questo permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare qualunque sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. Poiché la bicalutamide fa parte dei composti anilidici, vi è un rischio teorico che si possa sviluppare metaemoglobinemia. Casi di metaemoglobinemia sono stati osservati negli animali dopo un sovradosaggio. Di conseguenza, un paziente con intossicazione acuta potrebbe risultare cianotico. Non esiste alcun antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere d'aiuto, poiché la bicalutamide ha un elevato legame alle proteine e non viene recuperata immodificata nelle urine. È indicata una cura di supporto generale, compreso il frequente monitoraggio dei parametri vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti ormonali ed agenti correlati, antiandrogeni.

Codice ATC L02 B B03.

Meccanismo d'azione

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega al recettore androgeno *wild-type* o normale senza attivarne l'espressione genica, inibendo così lo stimolo androgenico. La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente la sospensione della bicalutamide può causare sindrome da sospensione di antiandrogeni in alcuni pazienti.

Efficacia clinica e sicurezza

La bicalutamide 150 mg è stata studiata come trattamento per pazienti con cancro alla prostata non-metastatico localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, qualunque N, M0; T1-T2, N+, M0) in un'analisi combinata di 3 studi in doppio-cieco controllati verso placebo condotti su 8113 pazienti, dove la bicalutamide è stata somministrata come terapia ormonale immediata o come adiuvante per una radicale prostatectomia o radioterapia, (principalmente irradiazione con fasci esterni). In un follow-up mediano di 7,4 anni, rispettivamente il 27,4% e il 30,7% di tutti i pazienti trattati con bicalutamide e con placebo, hanno mostrato un'oggettiva progressione della malattia.

Una riduzione del rischio oggettivo di progressione della malattia è stato osservato nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stato più evidente nei gruppi che presentavano il rischio più elevato di progressione della malattia. Quindi, gli specialisti possono decidere che la miglior strategia medica per un paziente a basso rischio di progressione, particolarmente in un trattamento adiuvante dopo una radicale prostatectomia, possa essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segni di progressione della malattia.

Non è stata osservata una differenza nella sopravvivenza complessiva al follow-up mediano di 7,4 anni, con il 22,9% di mortalità (HR=0,9; IC al 95% da 0,91 a 1,09). Tuttavia, una tendenza si è intravista nelle analisi esplorative per sottogruppi.

La sopravvivenza libera da progressione e i dati complessivi di sopravvivenza per i pazienti con patologia localmente avanzata sono riassunti nelle tabelle sottostanti:

Tabella 2 - Sopravvivenza libera da progressione in patologia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Popolazione di riferimento	Eventi (%) nei pazienti trattati con bicalutamide	Eventi (%) nei pazienti trattati con placebo	Rapporto di rischio (IC al 95%)
Vigile attesa	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (da 0,49 a 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (da 0,40 a 0,78)
Prostatectomia radicale	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (da 0,61 a 0,91)

Tabella 3 - Sopravvivenza complessiva in patologia localmente avanzata per sottogruppo di terapia

Popolazione di riferimento	Decessi (%) nei pazienti trattati con bicalutamide	Decessi (%) nei pazienti trattati con placebo	Rapporto di rischio (HR) (IC al 95%)
Vigile attesa	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (da 0,66 a 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (da 0,44 a 0,95)
Prostatectomia radicale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (da 0,85 a 1,39)

Per i pazienti con patologia localizzata che ricevevano la bicalutamide in monoterapia, non ci sono state significative differenze nella sopravvivenza libera da progressione. In questi pazienti si è

evidenziata inoltre una tendenza verso la diminuzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR=1,16; IC al 95% da 0,99 a 1,37). In considerazione di questo aspetto, il profilo rischio-beneficio per l'uso della bicalutamide non è da considerarsi favorevole in questo gruppo di pazienti.

L'efficacia della bicalutamide 150 mg nel trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato senza metastasi, per i quali era indicato il trattamento primario con ormoni, è stato valutato separatamente usando la meta-analisi di due studi su 480 pazienti con carcinoma prostatico senza metastasi (M0) che non erano stati trattati in precedenza.

Non c'era una significativa differenza nella sopravvivenza (HR = 1,05 [CI 0,81 1,36], p = 0,669) o nell'intervallo alla progressione (HR = 1,20 [CI 0,96 1,51], p = 0,107) tra il gruppo trattato con bicalutamide 150 mg e il gruppo trattato con castrazione. È stata osservata una tendenza generale per quanto riguarda la qualità della vita, a favore della bicalutamide 150 mg rispetto alla castrazione; i sottogruppi che hanno evidenziato questi risultati hanno mostrato un desiderio sessuale e un senso di benessere significativamente più alti, (rispettivamente, p=0,029 e 0,046).

L'analisi combinata di 2 studi clinici su 805 pazienti con carcinoma metastatico della prostata, che non erano stati trattati in precedenza e con una mortalità attesa del 43 % hanno mostrato che il trattamento con bicalutamide 150 mg è meno efficace della castrazione, come tempo di sopravvivenza (HR = 1,30) (intervallo di confidenza 1,04 – 1,65). La differenza stimata è di 42 giorni mentre il tempo di sopravvivenza media è di 2 anni.

La bicalutamide è una miscela racemica ma la sua attività antiandrogenica è quasi totalmente da attribuire all'enantiomero (R).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La bicalutamide viene ben assorbita dopo somministrazione orale. Non esiste alcuna evidenza che il cibo influenzi in modo clinicamente rilevante la sua biodisponibilità.

L'enantiomero (S) viene rapidamente eliminato rispetto all'enantiomero (R), e quest'ultimo ha un'emivita di eliminazione dal plasma di circa 1 settimana.

Con la somministrazione giornaliera di bicalutamide 150 mg, l'enantiomero (R) si accumula nel plasma 10 volte di più rispetto all'enantiomero (S) come conseguenza della sua lunga emivita di eliminazione.

Allo stato stazionario sono state osservate concentrazioni plasmatiche dell'enantiomero (R) di circa 22 microgrammi/ml in seguito a somministrazione quotidiana di Bicalutamide 150 mg. Allo stato stazionario l'enantiomero (R), prevalentemente attivo, rappresenta il 99% degli enantiomeri circolanti totali.

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

La bicalutamide ha un elevato legame alle proteine (racemo 96%, enantiomero (R) >99%) e viene ampiamente metabolizzata (per ossidazione e glucuronidazione); i suoi metaboliti vengono eliminati attraverso i reni e la bile in percentuali approssimativamente uguali.

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nello sperma di uomini che ricevevano 150 mg di bicalutamide è stata 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide che potenzialmente viene trasferita al partner durante il rapporto è bassa ed equivale approssimativamente a 0,3 microgrammi/kg. Questa è inferiore a quella necessaria per indurre alterazioni nella prole di animali da laboratorio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide è un antagonista puro e potente dei recettori degli androgeni negli animali da esperimento e nell'uomo. La principale azione farmacologica secondaria è l'induzione delle ossidasi a funzione mista dipendenti dal CYP₄₅₀ nel fegato. L'induzione enzimatica non è stata osservata nell'uomo. Le alterazioni degli organi-bersaglio negli animali sono chiaramente correlate all'azione farmacologica primaria e secondaria di bicalutamide e comprendono: involuzione dei tessuti androgeno-dipendenti, iperplasie e neoplasie o tumori della tiroide, del fegato e delle cellule di Leydig; disturbo dello sviluppo sessuale maschile; riduzione reversibile della fertilità maschile. L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe previsto con antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie studiate.

La totale scomparsa dell'atrofia testicolare si è verificata 24 settimane dopo uno studio di tossicità a dose ripetuta per 12 mesi sui ratti, anche se il ripristino funzionale si è evidenziato negli studi di riproduzione 7 settimane dopo la fine di un periodo di somministrazione di 11 settimane. Nell'uomo si deve prevedere un periodo di sub fertilità o infertilità.

Studi di genotossicità non hanno rilevato alcun potenziale mutageno della bicalutamide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.2 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Povidone

Crospovidone di tipo B

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa

Macrogol 300

Biossido di titanio (E-171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio.

Confezioni: 28 e 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non è richiesta alcuna disposizione speciale 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

Biomedica Foscoma Group S.p.A.
Via degli Uffici del Vicario, 49
00186 Roma – (Italia)

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

28 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 038530034/M
30 compresse rivestite con film – A.I.C. n. 038530046/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 16 luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO