

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIKADER 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 60,44 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 rotonda, biconvessa, di colore bianco, con impresso BCM 50 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma prostatico avanzato in associazione a terapia con analogo dell'ormone di liberazione dell'ormone luteinizzante (LHRH) o castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Maschi adulti, compresi gli anziani: 50 mg (una compressa) da assumere per via orale una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

La bicalutamide non è indicata nei bambini o negli adolescenti.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio. Non c'è esperienza con l'uso di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml / min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio. Un maggior accumulo può verificarsi in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4). Sebbene non vi sia alcuna esperienza, in teoria, si può considerare una dose di 1 compressa a giorni alterni.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido.

Il trattamento con bicalutamide deve essere iniziato almeno 3 giorni prima di cominciare il trattamento con un analogo LHRH, o contemporaneamente alla castrazione chirurgica.

4.3 Controindicazioni

La bicalutamide è controindicata nei soggetti di sesso femminile e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione diretta di uno specialista.

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Dati indicano che la sua eliminazione può risultare più lenta in soggetti con insufficienza epatica grave, il che può comportare un maggiore accumulo di bicalutamide. La bicalutamide deve quindi essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

Vista la possibilità di alterazioni della funzione epatica, è consigliabile effettuare controlli periodici sulla funzione del fegato. La maggior parte delle alterazioni si verifica nei primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate alterazioni epatiche gravi e insufficienza epatica e sono stati riportati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se tali alterazioni hanno carattere di gravità.

In maschi che ricevevano gli agonisti LHRH è stata osservata una riduzione della tolleranza al glucosio. Questa riduzione si può manifestare come diabete o come perdita del controllo glicemico nei soggetti con diabete preesistente. Nei pazienti che ricevono la bicalutamide in combinazione con gli agonisti LHRH è opportuno monitorare il glucosio nel sangue.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4): pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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 cambiamenti morfologici degli spermatozoi. Nonostante non sia stato valutato l'effetto di bicalutamide sulla morfologia dello sperma e non siano stati segnalati questi cambiamenti 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 (vedere paragrafo 4.6).

È stato segnalato un potenziamento degli effetti anticoagulanti dei cumarinici nei pazienti che ricevono in concomitanza la terapia con bicalutamide, che può portare ad un incremento del Tempo di Protrombina (PT) e del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Alcuni casi sono stato associati al

rischio di sanguinamento. È raccomandato un rigoroso monitoraggio della PT/INR e deve essere presa in considerazione una modifica della dose di anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non c'è evidenza di alcuna forma di interazione farmacodinamica o farmacocinetica tra bicalutamide e analoghi LHRH.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'enantiomero R della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 con effetti inibitori più deboli sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno impiegato antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano evidenziato alcuna potenziale interazione con la bicalutamide, la l'esposizione media (AUC) del midazolam ha avuto un incremento fino all'80%, in seguito alla somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci caratterizzati da un indice terapeutico ristretto, tale incremento può essere rilevante: pertanto, la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3) e la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio deve essere effettuata con cautela. Per questi farmaci può essere indicata una riduzione della dose, in particolare se si manifestano reazioni avverse o se queste peggiorano. Per quanto riguarda la ciclosporina, si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche del paziente vengano mantenute sotto stretto controllo in seguito all'inizio o al termine della terapia con bicalutamide.

La somministrazione di bicalutamide con altri medicinali che possono inibire l'ossidazione del farmaco, per esempio cimetidina e ketoconazolo, deve essere effettuata con cautela. In teoria, questo può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che, sempre in via teorica, può comportare un incremento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame sulle proteine. Sono stati segnalati effetti potenziati sul Tempo di Protrombina (PT) e Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) quando co-somministrato con bicalutamide. È pertanto raccomandato che, se la bicalutamide è somministrata in pazienti che ricevono in concomitanza anticoagulanti cumarinici, PT/INR siano attentamente monitorati e una modifica della dose sia presa in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 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, moxifloxacin, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere dato alle donne in gravidanza .

Allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere dato alle donne che allattano al seno.

Fertilità

In studi animali è stata osservata una compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Si dovrebbe considerare un periodo di subinferilità o infertilità nell'uomo.

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

È improbabile che bicalutamide influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia, va notato che occasionalmente può verificarsi sonnolenza. I pazienti che dovessero accusare tali sintomi devono prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati vengono definiti come segue:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comuni	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comuni	Diminuzione della libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comuni	Vertigini
	Comuni	Sonnolenza
Patologie cardiache	Comuni	Infarto del miocardio (sono stati riportati esiti fatali) ^a , insufficienza cardiaca ^a
	Non noti	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comuni	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comuni	Malattia interstiziale polmonare ^b (sono stati riportati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Molto comuni	Dolore addominale, costipazione, nausea
	Comuni	Dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comuni	Epatotossicità, itterizia, ipertransaminasemia ^c
	Rari	Insufficienza epatica ^d (sono stati riportati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza della pelle, prurito, eruzione cutanea
	Rari	Reazione di fotosensibilità

Patologie renali e urinarie	Molto comuni	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comuni	Ginecomastia e sensibilità mammaria ^e
	Comuni	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni	Astenia, edema
	Comuni	Dolore al petto
Esami diagnostici	Comuni	Aumento di peso

- a E' stato osservato in uno studio farmacoepidemiologico con LHRH agonisti e antiandrogeni utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico. Il rischio sembrava aumentare quando bicalutamide 50 mg veniva usata in combinazione con agonisti LHRH, ma non aumentava il rischio quando bicalutamide 150 mg veniva usata in monoterapia per trattamento del carcinoma prostatico.
- b Indicato come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione dei dati post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata dalla incidenza di eventi avversi riportati come polmonite interstiziale nel periodo di trattamento randomizzato con 150 mg negli studi EPC.
- c Le alterazioni epatiche raramente sono gravi e sono situazioni spesso transitorie, che si risolvono o migliorano con il proseguimento della terapia o dopo la cessazione della terapia.
- d Indicato come una reazione avversa al farmaco a seguito di revisione dei dati post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata dalla incidenza di eventi avversi riportati come insufficienza epatica in pazienti che ricevono un trattamento in aperto nel gruppo trattato con bicalutamide 150 mg negli studi EPC.
- e Questi effetti potrebbero ridursi in seguito a castrazione chirurgica concomitante.

Aumenti del PT/INR: i dati relativi all'interazione tra gli anticoagulanti cumarinici e bicalutamide sono stati segnalati nella sorveglianza post-marketing (vedere paragrafi 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico: il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può rivelarsi inutile, poiché la bicalutamide è fortemente legata alle proteine e non viene recuperata in forma immodificata nell'urina. Si raccomanda una terapia generale di supporto, che comprenda un frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni, codice ATC: L02 B B03

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori degli androgeni senza attivarne l'espressione genica e inibendo, pertanto la stimolazione androgenica. La regressione dei tumori prostatici deriva da questa inibizione. Clinicamente la sospensione di bicalutamide può determinare in alcuni pazienti la comparsa della "sindrome da sospensione di antiandrogeno".

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bicalutamide è ben assorbita a seguito della somministrazione orale. Non c'è evidenza di alcun effetto clinicamente rilevante del cibo sulla sua biodisponibilità.

Distribuzione

La bicalutamide si lega altamente alle proteine (racemato 96% enantiomero (R) > 99%). Negli studi animali è stato osservato passaggio dalla barriera ematoencefalica nel ratto. La bicalutamide è metabolizzata tramite ossidazione e glucuronazione. I suoi metaboliti sono eliminati tramite i reni e la bile approssimativamente in uguale proporzione. Dopo l'escrezione tramite la bile, avviene l'idrolisi dei glucuronidi. Difficilmente si ritrova bicalutamide immodificata nelle urine.

Biotrasformazione

L'enantiomero (S) è rapidamente eliminato rispetto all'enantiomero (R), avendo quest'ultimo un'emivita di eliminazione dal plasma di circa 1 settimana. Con la somministrazione quotidiana, l'enantiomero (R) si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Sono state osservate concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dell'enantiomero (R) di circa 9 microgrammi/ml durante la somministrazione quotidiana alla dose di 50 mg di bicalutamide. Lo stato stazionario è raggiunto dopo circa 1 mese dall'inizio della terapia. Allo stato stazionario l'enantiomero (R) principalmente attivo rappresenta il 99% di tutti gli enantiomeri circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel seme degli uomini che ricevevano bicalutamide 150 mg era 4,6 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa al partner femminile durante il rapporto è bassa e tramite estrapolazione probabilmente è pari a 0,3 microgrammi/ml. Questa è al di sotto della quantità necessaria per indurre cambiamento nella progenie degli animali da laboratorio.

Popolazioni speciali

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista.

Oltre ai cambiamenti negli organi bersaglio, sono stati osservati tumori alla tiroide negli animali. Non è nota la sua rilevanza nell'uomo. L'induzione degli enzimi non è stata osservata nell'uomo.

L'atrofia dei tubuli seminiferi nei test è un effetto di classe atteso con gli antiandrogeni e è stato osservato in tutte le specie esaminate. Il recupero dall'atrofia testicolare si è verificata 4 mesi dopo uno studio di 6 mesi nei ratti, con un'esposizione alla bicalutamide rilevante per l'uomo, ma non dopo 24 settimane dopo uno studio di 12 mesi. Sei mesi dopo uno studio di 12 mesi nei cani con un'esposizione da 3 e 7 volte più alta rispetto all'uomo, si è verificato il recupero dell'atrofia testicolare.

Dopo 11 settimane, i ratti maschio hanno mostrato un aumento del tempo per ottenere un accoppiamento efficace, con un'esposizione corrispondente a quella nell'uomo. Il recupero è stato osservato dopo 7 settimane dalla sospensione del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Povidone K-29/32
Crospovidone
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Diossido di titanio (E171)
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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 in PVC/PE/PVDC/alluminio, scatola.

L'astuccio contiene 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 o 280 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ecupharma S.r.l. Via Mazzini 20 20123 Milano (Italia).

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

A.I.C. 038959019 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 5 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959021 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959033 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959045 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959058 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959060 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959072 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959084 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 40 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959096 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959108 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959110 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 80 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959122 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959134 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959146 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959159 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959161 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 140 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959173 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 200 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959185 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 30 ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BIKADER 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 181,32 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 rotonda, biconvessa, di colore bianco, con impresso BCM 150 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BIKADER 150 mg è indicato in monoterapia o come adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia in pazienti affetti da carcinoma della prostata localmente avanzato ad alto rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1.).

BIKADER 150 mg è indicato anche per la gestione dei pazienti con carcinoma della prostata localmente avanzato, non metastatico, per i quali la castrazione chirurgica o altro intervento medico non è considerato appropriato o accettabile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Maschi adulti, compresi gli anziani: 150 mg (una compressa) da assumere per via orale una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

La bicalutamide non è indicata nei bambini e negli adolescenti.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio. Non c'è esperienza con l'uso di bicalutamide in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml / min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio. Un maggior accumulo può verificarsi in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido.

La durata minima del trattamento è di due anni o finché la malattia progredisce.

4.3 Controindicazioni

La bicalutamide è controindicata nei soggetti di sesso femminile e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione diretta di uno specialista.

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Dati indicano che la sua eliminazione può risultare più lenta in soggetti con insufficienza epatica grave, il che potrebbe comportare un maggiore accumulo di bicalutamide. La bicalutamide deve quindi essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

Vista la possibilità di alterazioni della funzione epatica, è consigliabile effettuare controlli periodici sulla funzione del fegato. La maggior parte delle alterazioni si verifica nei primi 6 mesi di terapia con bicalutamide.

Raramente con la bicalutamide sono state osservate alterazioni epatiche gravi e insufficienza epatica e sono stati riportati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con bicalutamide deve essere interrotta se tali alterazioni hanno carattere di gravità.

Per i pazienti che presentano un'oggettiva progressione della malattia accompagnata da un elevato valore del PSA, bisogna prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bicalutamide.

È stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4), per cui è necessario prestare cautela durante la somministrazione contemporanea di farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

In rari casi sono state osservate reazioni di fotosensibilità nei pazienti in trattamento con bicalutamide 150 mg. I pazienti devono essere avvisati di evitare l'esposizione diretta all'eccessiva luce solare o luce UV mentre in trattamento con bicalutamide 150 mg e di prendere in considerazione l'uso di filtri solari. Nei casi in cui la reazione di ipersensibilità sia maggiormente persistente e/o grave, deve essere iniziato un trattamento sintomatico.

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 cambiamenti morfologici degli spermatozoi. Nonostante non sia stato valutato l'effetto di bicalutamide sulla morfologia dello sperma e non siano stati segnalati questi cambiamenti 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 (vedere paragrafo 4.6).

È stato segnalato un potenziamento degli effetti anticoagulanti dei cumarinici nei pazienti che ricevono in concomitanza la terapia con bicalutamide, che può portare ad un incremento del Tempo di Protrombina (PT) e del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Alcuni casi sono stato associati al rischio di sanguinamento. È raccomandato un rigoroso monitoraggio della PT/INR e deve essere presa in considerazione una modifica della dose di anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'enantiomero R della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4 con effetti inibitori più deboli sull'attività del CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Sebbene gli studi clinici che hanno impiegato antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano evidenziato alcuna potenziale interazione con la bicalutamide, l'esposizione media (AUC) del midazolam ha avuto un incremento fino all'80%, in seguito alla somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci caratterizzati da un indice terapeutico ristretto, tale incremento può essere rilevante. Pertanto, la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3) e la co-somministrazione di bicalutamide con composti quali ciclosporina e bloccanti del canale del calcio deve essere effettuata con cautela. Per questi farmaci può essere indicata una riduzione della dose, in particolare se si manifestano reazioni avverse o se queste peggiorano. Per quanto riguarda la ciclosporina, si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche del paziente vengano mantenute sotto stretto controllo in seguito all'inizio o al termine della terapia con bicalutamide.

La somministrazione concomitante di bicalutamide con altri medicinali che possono inibire l'ossidazione del farmaco, per esempio cimetidina e ketoconazolo, deve essere effettuata con cautela. In teoria, questo può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che, sempre in via teorica, può comportare un incremento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide può spiazzare l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame sulle proteine. Sono stati segnalati effetti potenziati sul Tempo

di Protrombina (PT) e Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) quando co-somministrato con bicalutamide. È pertanto raccomandato che, se la bicalutamide è somministrata in pazienti che ricevono in concomitanza anticoagulanti cumarinici, PT/INR siano attentamente monitorati e una modifica della dose sia presa in considerazione (vedere paragrafi 4.4 e 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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere dato alle donne in gravidanza.

Allattamento

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere dato alle donne che allattano al seno.

Fertilità

In studi animali è stata osservata una compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Si dovrebbe considerare un periodo di subinfertilità o infertilità nell'uomo.

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

È improbabile che bicalutamide influisca sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Tuttavia va notato che occasionalmente può verificarsi sonnolenza. I pazienti che dovessero accusare questi sintomi devono prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati vengono definiti come segue:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comuni	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni	Riduzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comuni	Diminuzione della libido,

		depressione
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Vertigini, sonnolenza
Patologie cardiache	Non noti	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Comuni	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comuni	Malattia interstiziale polmonare ^e (sono stati riportati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comuni	Dolore addominale, costipazione, dispepsia, flatulenza, nausea
Patologie epatobiliari	Comuni Rari	Epatotossicità, itterizia, ipertransaminasemia ^a Insufficienza epatica ^d (sono stati riportati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comuni Comuni Rari	Eruzione cutanea Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza della pelle ^c , prurito Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Comuni	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comuni Comuni	Ginecomastia e sensibilità mammaria ^b Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni Comuni	Astenia Dolore al petto, edema
Esami diagnostici	Comuni	Aumento di peso

- a Le alterazioni epatiche raramente sono gravi e sono situazioni spesso transitorie, che si risolvono o migliorano con il proseguimento della terapia o dopo la cessazione della terapia.
- b La maggior parte dei pazienti trattati con bicalutamide 150 mg in monoterapia avverte ginecomastia e/o dolore al seno. In studi questi sintomi sono stati considerati essere gravi fino al 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente dopo la sospensione della terapia, in particolare dopo un trattamento prolungato.
- c A causa delle convenzioni di codifica utilizzate negli studi EPC, eventi avversi relativi a 'secchezza della pelle' sono stati codificati con la terminologia COSTART 'eruzione cutanea'. Nessun descrittore di frequenza separato può essere quindi determinato per la dose di bicalutamide 150 mg, comunque è presunta la stessa frequenza relativa alla dose da 50 mg.
- d Indicato come una reazione avversa al farmaco a seguito di revisione dei dati post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata dalla incidenza di eventi avversi riportati come insufficienza epatica in pazienti che ricevono un trattamento in aperto nel gruppo trattato con bicalutamide 150 mg negli studi EPC.
- e Indicato come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione dei dati post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata dalla incidenza di eventi avversi riportati come polmonite interstiziale nel periodo di trattamento randomizzato con 150 mg negli studi EPC.

Aumenti del PT/INR: i dati relativi all'interazione tra gli anticoagulanti cumarinici e bicalutamide sono stati segnalati nella sorveglianza post-marketing (vedere paragrafi 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico: il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può rivelarsi inutile, poiché la bicalutamide è fortemente legata alle proteine e non viene recuperata in forma immodificata nell'urina. Si raccomanda una terapia generale di supporto, che comprenda un frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni, codice ATC: L02BB03

Meccanismo d'azione

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori degli androgeni senza attivarne l'espressione genica e, in questo modo, inibisce la stimolazione androgena. La regressione dei tumori prostatici è il risultato di questa inibizione. In alcuni pazienti, la sospensione del trattamento può determinare la comparsa della "sindrome da sospensione di antiandrogeno".

Sicurezza ed efficacia clinica

Bicalutamide 150 mg è stato studiato come trattamento di pazienti con carcinoma della prostata localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, qualsiasi N, M0; T1-T2, N+, M0) non metastatico, in un'analisi congiunta di tre studi controllati verso placebo in doppio cieco su 8113 pazienti, nei quali il prodotto è stato somministrato come terapia ormonale di prima scelta o come trattamento adiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia (irradiazione principalmente esterna). Al follow-up mediano di 9,7 anni, il 36,6% e il 38,17% di tutti i pazienti trattati con bicalutamide e con placebo hanno mostrato, rispettivamente, una progressione obiettiva della malattia.

Una riduzione del rischio di progressione obiettiva della malattia è stata osservata nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stata 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 con un basso rischio di progressione della malattia, particolarmente nel contesto di terapia adiuvante a seguito di prostatectomia radicale, può essere quella di rimandare la terapia ormonale fino alla comparsa di segnali di progressione della malattia.

Non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale al follow-up mediano di 9,7 anni, con il 31,4% di mortalità (HR= 1,01; 95% IC 0,94-1,09). Tuttavia, dall'analisi esplorativa di sottogruppi è stata evidenziata qualche tendenza.

I dati sulla sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale nel corso del tempo in base alle stime di Kaplan-Meier per i pazienti con malattia localmente avanzata sono riportati nelle tabelle seguenti:

Tabella 2: Proporzioni di pazienti con malattia localmente avanzata in progressione nel tempo per sottogruppo di terapia

Popolazione analizzata	Braccio di trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Attesa vigile (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 analizzata	Braccio di trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Attesa vigile (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 trattati con bicalutamide in monoterapia, non è stata riscontrata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione.

Non vi è stata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale di pazienti con malattia localizzata che hanno ricevuto bicalutamide come terapia adiuvante, in seguito a radioterapia (HR = 0,98; IC 95% 0,80-1,20) o prostatectomia radicale (HR = 1,03; IC 95% 0,85-1,25). Nei pazienti con malattia localizzata, che altrimenti sarebbero stati seguiti con vigile attesa, vi è stata inoltre una tendenza verso una ridotta sopravvivenza in confronto ai pazienti trattati con placebo (HR= 1,15; 95% IC 1,00-1,32). In base a ciò, il profilo rischio-beneficio per l'utilizzo della bicalutamide non viene considerato favorevole in pazienti con malattia localizzata.

In un'analisi congiunta di 2 studi con 805 pazienti, non precedentemente trattati, con malattia metastatica (M1) al 43% di mortalità, è stato dimostrato che bicalutamide 150 mg era meno efficace rispetto alla castrazione in termini di sopravvivenza (hazard ratio = 1,05 [CI 0,81 to 1,36]).

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

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bicalutamide è ben assorbita in seguito a somministrazione orale. Non c'è evidenza di alcun effetto clinicamente rilevante del cibo sulla sua biodisponibilità.

Distribuzione

La bicalutamide si lega altamente alle proteine (racemato 96% entantiomero (R) > 99%). Negli studi animali è stato osservato passaggio dalla barriera ematoencefalica nel ratto. La bicalutamide è metabolizzata tramite ossidazione e glucuronazione. I suoi metaboliti sono eliminati tramite i reni e la bile approssimativamente in uguale proporzione. Dopo l'escrezione tramite la bile, avviene l'idrolisi dei glucuronidi. Difficilmente si ritrova bicalutamide immodificata nelle urine.

Biotrasformazione

L'enantiomero (S) è rapidamente eliminato rispetto all'enantiometro (R), avendo quest'ultimo un'emivita di eliminazione dal plasma di circa 1 settimana. Con la somministrazione quotidiana di bicalutamide, l'enantiomero (R) si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua lunga emivita.

Sono state osservate concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dell'enantiometro (R) di circa 9 microgrammi/ml durante la somministrazione quotidiana alla dose di 50 mg di bicalutamide. Lo stato stazionario è raggiunto dopo circa 1 mese dall'inizio della terapia. Allo stato stazionario l'enantiometro (R) principalmente attivo rappresenta il 99% di tutti gli enantiomeri circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel seme degli uomini che ricevevano bicalutamide 150 mg era 4,6 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa al partner femminile durante il rapporto è bassa e tramite estrapolazione probabilmente è pari a 0,3 microgrammi/ml. Questa è al di sotto della quantità necessaria per indurre cambiamento nella progenie degli animali da laboratorio.

Popolazioni speciali

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bicalutamide è un potente antiandrogeno ed un induttore delle ossidasi a funzione mista negli animali.

Oltre ai cambiamenti negli organi bersaglio, sono stati osservati tumori alla tiroide negli animali. Non è nota la sua rilevanza nell'uomo. L'induzione degli enzimi non è stata osservata nell'uomo.

L'atrofia dei tubuli seminiferi nei test è un effetto di classe atteso con gli antiandrogeni e è stato osservato in tutte le specie esaminate. Il recupero dall'atrofia testicolare si è verificata 4 mesi

dopo uno studio di 6 mesi. Nei ratti, con un'esposizione alla bicalutamide rilevante per l'uomo, ma non dopo 24 settimane dopo uno studio di 12 mesi. Sei mesi dopo uno studio di 12 mesi nei cani con un'esposizione da 3 e 7 volte più alta rispetto all'uomo, si è verificato il recupero dell'atrofia testicolare.

Dopo 11 settimane, i ratti maschio hanno mostrato un aumento del tempo per ottenere un accoppiamento efficace, con un'esposizione corrispondente a quella nell'uomo. Il recupero è stato osservato dopo 7 settimane dalla sospensione del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monidrato
Povidone K-29/32
Crospovidone
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento:

Lattosio monidrato
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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 in PVC/PE/PVDC/alluminio, scatola.

L'astuccio contiene 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 o 280 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ecupharma S.r.l. Via Mazzini 20 20123 Milano (Italia).

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

A.I.C. 038959197 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 5 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959209 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959211 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959223 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959235 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959247 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959250 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959262 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 40 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959274 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959286 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959298 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 80 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959300 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959312 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959324 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959336 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959348 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 140 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959351 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 200 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
A.I.C. 038959363 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 30 ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO