



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 150 mg di bicalutamide.

Eccipienti con effetti noti: contiene 193,2 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 bianca o quasi bianca, rotonda, biconvessa, con inciso "XL" su un lato e "RG" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film è indicata sia da sola che come coadiuvante alla prostatectomia radicale o alla radioterapia nei pazienti con carcinoma della prostata in fase localmente avanzata ad elevato rischio di progressione della malattia (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Maschi adulti compresi gli anziani: Una compressa da 150 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

La bicalutamide è controindicata nei bambini e negli adolescenti.

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con compromissione renale. Non c'è esperienza nell'uso della bicalutamide nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con moderata compromissione epatica.

Il medicinale può accumularsi nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido.

BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film deve essere assunta in maniera continuativa per almeno 2 anni o fino alla progressione della malattia.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla bicalutamide o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La bicalutamide è controindicata nelle donne e nei bambini.

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

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto la diretta supervisione di uno specialista e successivamente i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza.

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

Nei pazienti con anamnesi positiva 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), i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta prima di iniziare il trattamento con BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film.

La bicalutamide è metabolizzata nel fegato. Risultati di ricerche suggeriscono che l'eliminazione della bicalutamide può risultare rallentata nei soggetti con grave compromissione epatica e che ciò può portare ad un aumento dell'accumulo di bicalutamide. La bicalutamide deve quindi essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Sono stati osservati raramente danni epatici gravi con la bicalutamide (vedere paragrafo 4.8). La terapia con la bicalutamide deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

Il monitoraggio periodico della funzionalità epatica è giustificato allo scopo di scoprire possibili alterazioni epatiche. Ci si aspetta che la maggior parte delle alterazioni si verifichino entro i primi 6 mesi di terapia con la bicalutamide.

Poiché non c'è esperienza nell'uso della bicalutamide nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la bicalutamide deve essere usata solo con cautela in questi pazienti.

Il monitoraggio periodico della funzione cardiaca è consigliabile nei pazienti con disturbi del cuore.

Si deve considerare l'interruzione della terapia con la bicalutamide nei pazienti con obiettiva progressione della malattia unitamente ad elevati livelli di PSA.

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

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno mostrato che l'enantiomero-(R) della bicalutamide è un inibitore del CYP 3A4, con minori effetti inibitori sull'attività di CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano indicato la possibilità che la bicalutamide inibisca il citocromo 3A4, alcuni studi clinici mostrano che l'entità di questa inibizione per la maggior parte dei farmaci metabolizzati dal citocromo P450 probabilmente non è clinicamente significativa.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film 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 deve essere attentamente valutato (vedere paragrafo 4.4).

Nonostante ciò, per i medicinali con indice terapeutico ristretto metabolizzati nel fegato, l'inibizione del CYP 3A4 causata dalla bicalutamide potrebbe essere rilevante. Per questo motivo, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato.

Bisogna fare attenzione quando la bicalutamide viene somministrata con sostanze quali la ciclosporina e gli antagonisti dei canali del calcio. Può essere necessaria la riduzione della dose di questi medicinali soprattutto se c'è evidenza di un effetto aumentato o avverso. Per la ciclosporina, si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche vengano attentamente monitorate dopo l'inizio o la fine del trattamento con la bicalutamide.

Bisogna fare attenzione quando la bicalutamide viene prescritta a pazienti che assumono medicinali che inibiscono i processi ossidativi nel fegato, per esempio cimetidina e ketoconazolo. Ciò potrebbe risultare nell'aumento delle concentrazioni plasmatiche della bicalutamide, cosa che teoricamente potrebbe portare ad un aumento degli effetti indesiderati.

Studi *in vitro* hanno mostrato che la bicalutamide può spostare l'anticoagulante cumarinico warfarin dal suo sito di legame con le proteine. Se il trattamento con la bicalutamide viene iniziato nei pazienti che stanno già assumendo anticoagulanti cumarinici, si raccomanda quindi di monitorare attentamente il tempo di protrombina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente, dato che il medicinale non è usato nelle donne.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, si deve tener presente che occasionalmente si possono verificare vertigini o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). I pazienti interessati devono fare attenzione.

4.8. Effetti indesiderati

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 $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10.000$), non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema e orticaria

Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: malattia polmonare interstiziale

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea, nausea

Rari: vomito

Patologie epatobiliari

Comuni: alterazioni epatiche (livelli elevati di transaminasi, colestasi e ittero) ¹

Molto rari: insufficienza epatica ²

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: prurito

Rari: cute secca

Patologie renali e urinarie

Non comuni: ematuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comuni: tensione mammaria ³, ginecomastia ³

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: vampate di calore ³

Comuni: astenia

¹ Le alterazioni epatiche sono osservate raramente e sono risultate frequentemente transitorie, risolvendosi o migliorando nel corso del trattamento o dopo la fine della terapia (vedere paragrafo 4.4).

² L'insufficienza epatica si è verificata molto raramente nei pazienti trattati con la bicalutamide, ma non è stata stabilita con certezza la relazione causale. Si deve tenere in considerazione il monitoraggio periodico della funzione epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

³ Possono essere ridotti dalla contemporanea castrazione.

Inoltre, i seguenti eventi avversi sono stati riportati negli studi clinici durante il trattamento con la bicalutamide con/senza un analogo LHRH:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comuni: anemia

Molto rari: trombocitopenia

Alterazioni metaboliche e nutrizionali

Comuni: diabete mellito, aumento di peso

Non comuni: anoressia, iperglicemia, perdita di peso

Patologie del sistema nervoso

Comuni: vertigini, insonnia

Non comuni: sonnolenza

Patologie cardiache

Molto rari: insufficienza cardiaca, angina, difetti della conduzione che includono prolungamenti dell'intervallo PR e QT, aritmie e alterazioni non specifiche dell'ECG

Non noti: prolungamento dell'intervallo QT (vedere sezioni 4.4 e 4.5)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comuni: costipazione

Non comuni: bocca secca, dispepsia, flatulenza

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash, sudorazione, irsutismo

Non comuni: alopecia

Patologie renali e urinarie

Non comuni: nocturia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comuni: diminuzione della libido, disfunzione erettile, impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: edema, dolore generale, dolore pelvico, brividi

Non comuni: dolore addominale, dolore toracico, cefalea, dolore alla schiena, dolore al collo

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Dato che la bicalutamide appartiene ai composti anilidici, c'è un rischio teorico di sviluppare metaemoglobinemia. La metaemoglobinemia è stata osservata negli animali dopo sovradosaggio. Di conseguenza, un paziente con intossicazione acuta può essere cianotico. Non c'è un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. È improbabile che la dialisi sia d'aiuto, poiché la bicalutamide è altamente legata alle proteine e non è recuperata immodificata nelle urine. Sono indicate misure di supporto generale, incluso il frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni.

Codice ATC: L02BB03.

Meccanismo d'azione

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica e in questo modo inibisce lo stimolo androgenico. Da questa inibizione deriva la regressione dei tumori prostatici. Clinicamente, in alcuni pazienti, la sospensione della bicalutamide può risultare nella "sindrome da sospensione dell'antiandrogeno".

BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film (bicalutamide) è stata valutata come trattamento nei pazienti con carcinoma della prostata non metastatico localizzato (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzato (T3-T4, nessun N, M0; T1-T2, N+, M0) in un'analisi congiunta di 3 studi controllati verso placebo in doppio cieco su 8113 pazienti, nei quali la bicalutamide è stata data come terapia ormonale di prima scelta o come adiuvante alla prostatectomia o nella radioterapia, (principalmente radiazione esterna). A 7,4 anni di follow up mediano, il 27,4% e il 30,7% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con la bicalutamide e il placebo ha avuto esperienza di progressione obiettiva della malattia.

La riduzione del rischio di progressione obiettiva della malattia è stata vista nella maggior parte dei gruppi di pazienti, ma è stata più evidente in quelli con il più alto rischio di progressione della malattia. Di conseguenza, i medici possono decidere che la strategia medica ottimale per un paziente con basso rischio di progressione della malattia, particolarmente nel contesto di terapia adiuvante a seguito di prostatectomia radicale, possa 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 7,4 anni con il 22,9% di mortalità (HR= 0,99; 95% IC 0,91-1,09). Tuttavia, alcuni andamenti sono stati evidenziati in analisi esplorative per sottogruppi.

I dati di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale per i pazienti con malattia localmente avanzata sono riportati nelle tabelle qui di seguito:

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

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

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

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

Nei pazienti con malattia localizzata trattati con la bicalutamide in monoterapia, non vi è stata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. In questi pazienti vi è stata inoltre una tendenza verso una ridotta sopravvivenza confrontata con i pazienti trattati con placebo (HR= 1,16; 95% IC 0,99-1,37). In base a ciò, il profilo rischio-beneficio per l'uso della bicalutamide non viene considerato favorevole in questo gruppo di pazienti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

L'enantiomero-(S) è escreto rapidamente rispetto all'enantiomero-(R), la cui emivita plasmatica è di circa 1 settimana.

Dopo una somministrazione a lungo termine della bicalutamide, il picco della concentrazione dell'enantiomero-(R) nel plasma è di circa 10 volte, rispetto ai livelli misurati dopo una dose singola di 50 mg di bicalutamide.

Uno schema di dosaggio di 150 mg di bicalutamide al giorno risulterà in una concentrazione allo stato stazionario dell'enantiomero-(R) di 22 µg/ml e, come conseguenza della sua lunga emivita, lo stato stazionario viene raggiunto dopo approssimativamente 1 mese di terapia.

La farmacocinetica dell'enantiomero-(R) non è influenzata dall'età, dalla compromissione renale o dalla compromissione epatica lieve o moderata. Nei pazienti con insufficienza epatica grave è stato dimostrato che l'enantiomero-(R) viene eliminato più lentamente dal plasma.

La bicalutamide è altamente legata alle proteine (il racemo fino al 96%, l'enantiomero-(R) > 99%) e viene ampiamente metabolizzata (mediante ossidazione e glicuronidazione). I suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare all'incirca in uguale misura.

In studi clinici, la concentrazione media dell'enantiomero-(R) nel seme dei maschi che ricevevano 150 mg di bicalutamide era di 4.9 µg/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa alla partner durante l'amplesso è bassa ed equivalente a circa 0.3 µg/kg. Questa quantità è inferiore a quella richiesta per indurre alterazioni nella progenie negli animali di laboratorio.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un antagonista puro e potente del recettore per gli androgeni negli animali da esperimento e nell'uomo. La più importante azione secondaria farmacologica 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 nell'animale sono chiaramente correlate all'azione farmacologica primaria e secondaria della bicalutamide. Queste comprendono l'involutione dei tessuti androgeno-dipendenti; adenomi della tiroide follicolare, iperplasie delle cellule di Leydig e epatiche e neoplasie o cancro; disturbi nella differenziazione sessuale in senso maschile; compromissione reversibile della fertilità maschile. Gli studi di genotossicità non hanno rilevato alcun potenziale mutageno della bicalutamide. Tutti gli effetti avversi osservati negli studi sull'animale sono considerati non avere rilevanza nel trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata in fase avanzata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato,

Sodio amido glicolato (Tipo A),

Povidone K-30,

Silice colloidale anidra,

Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

Opadry II 33G28523 bianco (ipromellosa, titanio diossido (E171), lattosio monoidrato, macrogol 3350, triacetina).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

28 compresse rivestite con film confezionate in blister (PVC/PVDC/Alluminio).

6.6. Speciali precauzioni per l'eliminazione

Nessuna particolare precauzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40

20121 Milano

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

BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC
038534160

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2015