



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipiente con effetti noti: ciascuna compressa contiene 64,4 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 "L" su un lato e "RG" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione con analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH) o con castrazione chirurgica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uomini adulti, compresi gli anziani: una compressa (50 mg) una volta al giorno.

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

Compromissione renale: non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica: non sono necessarie modifiche della dose in pazienti affetti da compromissione epatica lieve. Un aumentato accumulo può verificarsi in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica: l'uso della bicalutamide è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

4.3. Controindicazioni

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

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

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'inizio del trattamento deve avvenire sotto la diretta supervisione di uno specialista.

La bicalutamide è ampiamente metabolizzata nel fegato. I dati indicano che la sua eliminazione può risultare più lenta nei soggetti con grave compromissione epatica e che ciò può portare ad un aumento dell'accumulo di bicalutamide. Pertanto BICALUTAMIDE DOC Generici deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Il monitoraggio periodico della funzionalità epatica deve essere preso in considerazione per la possibile insorgenza di alterazioni epatiche. Ci si aspetta che la maggior parte delle alterazioni si verifichino entro i primi 6 mesi di terapia con la bicalutamide.

Gravi alterazioni epatiche e insufficienza epatica sono state osservate raramente con la bicalutamide e sono stati riportati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8).

La terapia con BICALUTAMIDE DOC Generici deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

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

E' stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4), si raccomanda pertanto cautela quando somministrata in concomitanza a farmaci metabolizzati prevalentemente dal CYP 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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 Torsione di punta prima di iniziare il trattamento con BICALUTAMIDE DOC Generici.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con 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 di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non ci sono evidenze di alcuna interazione farmacodinamica o farmacocinetica tra la bicalutamide e gli analoghi 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.

Nonostante le sperimentazioni cliniche, che hanno utilizzato antipirina come marcatore dell'attività del citocromo P450 (CYP), non abbiano dimostrato alcuna potenziale interazione farmacologica con la bicalutamide, l'esposizione media (AUC) al midazolam è aumentata fino all'80% dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per farmaci con un indice terapeutico ristretto, un simile aumento potrebbe essere rilevante.

Di conseguenza, la somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3) ed è necessaria cautela nella co-somministrazione di bicalutamide con composti come ciclosporina o bloccanti dei canali del calcio. Per questi prodotti, può rendersi necessaria una riduzione della dose, in particolare in caso di effetti potenziati o avversi.

Per la ciclosporina, si raccomanda di controllare strettamente le concentrazioni plasmatiche e le condizioni cliniche dopo l'inizio o l'interruzione della terapia con bicalutamide.

Occorre prestare cautela durante la somministrazione concomitante di bicalutamide con altri medicinali che possono inibire l'ossidazione del medicinale, ad esempio cimetidina e ketoconazolo. Ne potrebbe derivare una maggior concentrazione plasmatica di bicalutamide che potrebbe teoricamente indurre un aumento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide è in grado di rimuovere l'anticoagulante cumarinico warfarin dai suoi siti di legame con le proteine. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio del tempo di protrombina nei pazienti che sono già sottoposti a terapia con anticoagulanti cumarinici e che iniziano il trattamento con bicalutamide.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di BICALUTAMIDE DOC Generici 50 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).

Popolazione pediatrica:

Sono stati condotti studi di interazione solo su pazienti adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere somministrato in gravidanza.

Allattamento

Bicalutamide è controindicata durante l'allattamento.

Fertilità

In studi sugli animali è stata osservata una compromissione reversibile della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo si può presupporre un periodo di sub-fertilità o infertilità.

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

E' improbabile che BICALUTAMIDE DOC Generici comprometta la capacità dei pazienti di guidare o usare macchinari. Tuttavia, si deve tener presente che occasionalmente può manifestarsi sonnolenza. I pazienti interessati devono prestare cautela.

4.8. Effetti indesiderati

In questa sezione gli effetti indesiderati sono classificati 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 $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10.000$), non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili).

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Evento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, angioedema e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiri
	Comune	Sonnolenza
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio (sono stati segnalati esiti fatali) ⁴ , Insufficienza cardiaca ⁴
	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Disturbi vascolari	Molto comuni	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia polmonare interstiziale ⁵ (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, stitichezza, nausea
	Comune	Dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia ¹
	Rara	Insufficienza epatica ² (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, irsutismo / ricrescita dei capelli, pelle secca, prurito, rash
	Rara	Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto comune	Ginecomastia e dolorabilità mammaria ³
	Comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia, edema
	Comune	Dolore al petto
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso

¹ Le alterazioni epatiche raramente sono gravi e sono risultate spesso transitorie, risolvendosi o migliorando nel corso della terapia o dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.4).

² Elencata come una reazione avversa da farmaco in seguito alla revisione dei dati postmarketing. 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 bicalutamide 150 mg.

³ Può essere diminuita dalla concomitante castrazione.

⁴ Osservato in uno studio farmaco-epidemiologico degli agonisti LHRH e anti-androgeni usati nel trattamento del cancro prostatico. 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.

⁵ Elencata 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 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Non esiste esperienza di sovradosaggio sull'uomo. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere 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 monitoraggio frequente dei parametri vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni.

Codice ATC: L02BB03.

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. Dal punto di vista clinico, in alcuni pazienti, alla sospensione della bicalutamide consegue la "sindrome da sospensione dell'antiandrogeno".

La bicalutamide è un racemo, la cui attività antiandrogena è quasi esclusivamente dovuta all'enantiomero-(R).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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.

Biotrasformazione

L'enantiomero-(S) è escreto rapidamente rispetto all'enantiomero-(R), la cui emivita plasmatica è di circa 1 settimana. Con la somministrazione giornaliera di bicalutamide l'enantiomero (R) si accumula nel plasma 10 volte di più come conseguenza della sua lunga emivita.

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

Eliminazione

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.

Popolazioni speciali

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.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, incluso l'induzione di tumori. L'atrofia dei tubuli seminiferi dei testicoli è un effetto di classe previsto con gli antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie studiate.

L'inversione dell'atrofia testicolare si è verificata 4 mesi dopo il completamento della somministrazione in uno studio di 6 mesi sui ratti (a dosi pari a circa 1,5 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose raccomandata di 50 mg). Nessun recupero è stato osservato a 24 settimane dopo il completamento della somministrazione in uno studio di 12 mesi sui ratti (a dosi pari a circa 2 volte le concentrazioni umane alla dose umana raccomandata di 50 mg).

Dopo 12 mesi di somministrazioni ripetute nei cani (a dosi pari a circa 7 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose umana raccomandata di 50 mg), l'incidenza di atrofia testicolare è stata la stessa nei cani trattati e in quelli di controllo dopo un periodo di recupero di 6 mesi.

In uno studio sulla fertilità (a dosi pari a circa 1,5 volte le concentrazioni terapeutiche umane alla dose umana raccomandata di 50 mg), i ratti maschi hanno avuto un tempo maggiore per l'accoppiamento con successo immediatamente dopo 11 settimane di somministrazione; l'inversione è stata osservata dopo 7 settimane di sospensione della dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Silice colloidale anidra,
Magnesio stearato,
Povidone K-30,
Sodio amido glicolato (Tipo A),
Lattosio monoidrato.

Rivestimento della compressa:

Opadry II 33G28523 Bianco (Triacetina, Macrogol 3350, Lattosio monoidrato, Titanio diossido (E171), Ipromellosa).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 100, 140, 200, 280 compresse rivestite con film confezionate in blister (PVC/PVDC/Alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare precauzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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 50 mg compresse rivestite con film – 10 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534018

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534020

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 20 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534032

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534044

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534057

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 40 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534069

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 50 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534071

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 56 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534083

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 80 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534095

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 84 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534107

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534119

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 100 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534121

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 140 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534133

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 200 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534145

BICALUTAMIDE DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film – 280 compresse in blister Pvc/Pvdc/AI – AIC 038534158

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2024