



## 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.

Eccipiente 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

Uomini adulti, compresi gli anziani: il dosaggio è una compressa da 150 mg da assumere per via orale una volta al giorno.

BICALUTAMIDE DOC Generici 150 mg compresse rivestite con film deve essere assunto in modo continuativo per almeno 2 anni o fino alla progressione della malattia.

##### Popolazioni speciali

##### Insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

##### 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).

##### Popolazione pediatrica

La bicalutamide è controindicata nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.3. Controindicazioni

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

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

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 clinici suggeriscono che la sua eliminazione possa risultare rallentata nei soggetti con grave compromissione epatica e che ciò può portare ad un aumento dell'accumulo di bicalutamide. BICALUTAMIDE DOC Generici deve quindi 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 ed insufficienza epatica sono state osservate raramente con la bicalutamide e sono stati riportati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con la bicalutamide deve essere sospesa se le alterazioni sono gravi.

Nei pazienti che presentano una progressione obiettiva di malattia insieme ad elevati livelli di PSA, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con BICALUTAMIDE DOC Generici.

E' stato dimostrato che bicalutamide è un inibitore del 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).

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

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 150 mg compresse rivestite con film.

Il 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**

Studi *in vitro* hanno indicato 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 impiegato 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 medicinali con un indice terapeutico ristretto, un simile aumento potrebbe essere rilevante. Per questo motivo, l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3). ed è necessaria cautela quando si somministra BICALUTAMIDE DOC Generici in concomitanza a sostanze quali ciclosporina e 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 si prescrive BICALUTAMIDE DOC Generici in concomitanza con farmaci che possono inibire l'ossidazione del medicinale, per esempio cimetidina e ketoconazolo. In teoria, 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 dai suoi siti di legame con le proteine. Pertanto, qualora il trattamento con la bicalutamide venga iniziato in pazienti che stanno già assumendo anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di monitorare attentamente il tempo di protrombina.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato 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 (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

La bicalutamide è controindicata nelle donne e non deve essere somministrata a donne in gravidanza.

##### Allattamento

La 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 comprometta la capacità dei pazienti di guidare o usare macchinari. Tuttavia, si deve tener presente che occasionalmente si può manifestare sonnolenza. I pazienti interessati devono prestare attenzione.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono 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  $< 1/1000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Evento</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anaemia
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	Comune	Capogiri, Sonnolenza
Patologie cardiache	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Disturbi vascolari	Comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare <sup>e</sup> (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale Costipazione Dispepsia Flatulenza, Nausea
Patologie epatobiliari	Comune  Rara	Epatossicità, Ittero, Ipertransaminasemia <sup>a</sup> Insufficienza epatica <sup>d</sup> (sono stati segnalati esiti fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune Comune  Rara	Eruzione cutanea Alopecia Irsutismo/ricrescita dei capelli Secchezza cutanea <sup>c</sup> Prurito Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria
Patologie dell'apparato produttivo e della mammella	Molto comune Comune	Ginecomastia e tensione mammaria <sup>b</sup> Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Comune	Astenia Dolore toracico Edema
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso

- Le alterazioni a livello epatico sono raramente gravi e sono frequentemente di natura transitoria; si risolvono o migliorano con il proseguire della terapia o a seguito della sua interruzione.
- Nella maggior parte dei pazienti che assumono bicalutamide 150 mg in monoterapia si verifica ginecomastia e/o dolore mammario. Negli studi questi sintomi sono considerati essere gravi fino al 5% dei pazienti. La ginecomastia può non risolversi spontaneamente a seguito d'interruzione della terapia, particolarmente dopo un trattamento prolungato.
- A causa del codice convenzionale utilizzato negli studi EPC, l'evento avverso 'secchezza cutanea' è stato codificato all'interno della codifica COSTART "eruzione cutanea". Nessuna frequenza distinta può pertanto essere determinante per il dosaggio di bicalutamide 150 mg, tuttavia è stata assunta la stessa frequenza del dosaggio di 50 mg.
- Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza dei casi di insufficienza epatica riportati in pazienti in trattamento con bicalutamide 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.
- Elencata come reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di post-commercializzazione. La frequenza è stata determinata in base all'incidenza dei casi di polmonite interstiziale riportati in pazienti nel periodo di trattamento randomizzato negli studi EPC con bicalutamide 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](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non c'è esperienza di sovradosaggio sull'uomo. Non è disponibile 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 frequente monitoraggio dei segni vitali.

## 5. PROPRIETA' 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 al recettore androgeno *wild-type* o normale senza attivarne l'espressione genica, inibendo così 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".

#### Efficacia e sicurezza clinica

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 tre 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 9.7 anni di follow up mediano, il 36.6% e il 38.17% di tutti i pazienti trattati rispettivamente con la bicalutamide e il placebo hanno 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 9.7 anni con il 31.4% di mortalità (HR= 1.01; 95% IC 0.94 – 1.09). Tuttavia, alcuni andamenti sono stati evidenziati in analisi esplorative per sottogruppi.

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

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

Popolazione analizzata	Gruppo di trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Vigile attesa (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	Gruppo di trattamento	Eventi (%) a 3 anni	Eventi (%) a 5 anni	Eventi (%) a 7 anni	Eventi (%) a 10 anni
Vigile attesa (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 la bicalutamide in monoterapia, non vi è stata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione. Non vi è alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale nei pazienti con malattia localizzata che hanno ricevuto bicalutamide come terapia adiuvante, dopo la 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 gestiti dalla vigile attesa, vi è stata una tendenza verso la riduzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR = 1.15; 95% CI 1,00-1,32). In base a ciò il profilo rischio-beneficio per l'uso di bicalutamide non viene considerato favorevole in pazienti con malattia localizzata.

In un programma separato, con l'analisi congiunta di due studi clinici con 480 pazienti precedentemente non trattati, affetti con cancro alla prostata non metastatico (M0), è stata dimostrata l'efficacia di bicalutamide 150 mg per il trattamento di pazienti con carcinoma della prostata localmente avanzato non metastatico, per i quali la castrazione immediata era indicata. Al 56% di mortalità e un follow-up medio di 6,3 anni, non vi era alcuna differenza significativa in

termini di sopravvivenza tra bicalutamide e la castrazione (hazard ratio = 1,05 [CI 0,81-1,36]); tuttavia, equivalenza dei due trattamenti non poteva essere concluso statisticamente.

Nell'analisi combinata di 2 studi clinici su 805 pazienti precedentemente non trattati con malattia metastatica (M1) con mortalità attesa del 43 %, è stato dimostrato che il trattamento con bicalutamide 150 mg è meno efficace della castrazione, come tempo di sopravvivenza (hazard ratio =1.30 [CI 1.04 to 1.65]) con differenza stimata in termini di tempo al decesso di 42 giorni (6 settimane) su un tempo di sopravvivenza medio di 2 anni.

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

#### Popolazione pediatrica

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

### **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 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.

#### 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 150 mg, l'enantiomero-(R) si accumula nel plasma circa 10 volte di più come conseguenza della sua lunga emivita. 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.

#### Eliminazione

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.

#### Popolazioni speciali

La farmacocinetica dell'enantiomero-(R) non è influenzata dall'età, dalla compromissione renale o dalla compromissione epatica lieve o 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**

Bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale è un induttore dell'enzima ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlate a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, incluso l'induzione di tumore (cellule di Leydig, tiroide, fegato). L'induzione enzimatica non è stata osservata nell'uomo e nessuno di questi risultati è considerato aver rilevanza nel trattamento di pazienti con carcinoma della prostata.

L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe previsto con antiandrogeni ed è stata osservata per tutte le specie esaminate. L'inversione completa dell'atrofia testicolare è avvenuta 24 settimane dopo uno studio di tossicità a dosi ripetute di 12 mesi nei ratti, sebbene l'inversione funzionale fosse evidente in studi di riproduzione 7 settimane dopo la fine di un periodo di somministrazione di 11 settimane. Nell'uomo si dovrebbe presupporre un periodo di sub-fertilità o infertilità.

## **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. Precauzioni particolari 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. 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 150 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC  
038534160

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Aprile 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2024