

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midelut 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di bicalutamide.

Eccipiente(i) con effetto noto: ogni compressa contiene 62,7 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, dal diametro di 6,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Il trattamento con Midelut va iniziato almeno 3 giorni prima di cominciare il trattamento con un analogo dell'LHRH, o in concomitanza con la castrazione chirurgica.

Danno renale: nei pazienti con danno renale non è necessario modificare il dosaggio.

Compromissione epatica: nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario modificare il dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave può verificarsi un aumento dell'accumulo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Midelut è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3)

Metodo di somministrazione

Via orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a ciascuno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Midelut 50 mg è controindicato nelle donne e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione concomitante di terfenadina, astemizolo o cisapride con Midelut 50 mg è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento va iniziato sotto la supervisione diretta di uno specialista. Midelut viene ampiamente metabolizzato nel fegato. Nei soggetti con grave compromissione epatica vi sono dati che indicano un rallentamento dell'eliminazione, con un conseguente maggiore accumulo della bicalutamide. Quindi Midelut deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave.

A causa delle possibili alterazioni della funzione epatica valutare l'opportunità di controllarla periodicamente. Si prevede che la maggior parte delle alterazioni avvenga nei primi 6 mesi di terapia con Midelut.

Raramente con bicalutamide sono state osservate gravi alterazioni della funzione epatica ed insufficienza epatica e sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La terapia con Midelut 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 con agonisti dell'LHRH.

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 Midelut i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di torsioni di punta. La 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 paragrafo 4.3 e 4.5).

Midelut 50 mg contiene lattosio. 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.

La terapia antiandrogena può causare cambi morfologici degli spermatozoi. Nonostante non sia stato valutato l'effetto di bicalutamide sulla morfologia dello sperma e non siano stati riportati questi cambi morfologici nei pazienti trattati con Midelut compresse, i pazienti e/o i loro partner devono effettuare un'adeguata contraccezione durante e nei 130 giorni successivi al termine della terapia con bicalutamide.

Il potenziamento degli effetti anticoagulanti cumarinici è stato riportato in pazienti in terapia concomitante con bicalutamide, che può determinare un aumento del tempo di protrombina (PT) e del rapporto normalizzato internazionale (INR). Alcuni casi sono stati associati al rischio di sanguinamento. Si consiglia un attento monitoraggio del PT/INR e si deve prendere in considerazione un aggiustamento della dose anticoagulante (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa da 50 mg, pertanto è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra bicalutamide e gli analoghi dell'LHRH.

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

Sebbene gli studi clinici che hanno utilizzato antipirina come marcatore di attività del citocromo P450 (CYP) non abbiano mostrato alcuna evidenza di potenziale interazione con bicalutamide, l'esposizione media al midazolam (AUC) è aumentata fino all'80%, dopo la somministrazione concomitante di bicalutamide per 28 giorni. Per i farmaci con un indice terapeutico stretto, un simile aumento potrebbe essere rilevante. Per questo l'uso concomitante di terfenadina, astemizolo e cisapride è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e richiede cautela la somministrazione concomitante di bicalutamide con composti come la ciclosporina e i calcioantagonisti. Per questi farmaci può essere necessario ridurre il dosaggio, soprattutto in presenza di segni di un maggiore effetto farmacologico o di effetti indesiderati. Nel caso della ciclosporina si consiglia un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e della condizione clinica dopo l'inizio e la fine della terapia con bicalutamide.

Procedere con cautela nel prescrivere Midelut con altri farmaci che possono inibire l'ossidazione dei farmaci, come la cimetidina e il ketoconazolo. In teoria ne può derivare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che teoricamente può indurre un aumento degli effetti indesiderati.

Studi in vitro hanno dimostrato che bicalutamide è in grado di spiazzare l'anticoagulante cumarinico, warfarin, dai suoi siti di legame con le proteine. Sono stati riportati casi di effetto accresciuto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici co-somministrati con bicalutamide. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio del tempo di protrombina/INR e un aggiustamento della dose di anticoagulante se la bicalutamide è somministrata a pazienti che ricevono un trattamento concomitante con anticoagulanti cumarinici (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 Midelut 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

Gli studi di interazione sono stati condotti solo su adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

La bicalutamide è controindicata durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi su animali è stata osservata una compromissione reversibile della fertilità nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si deve assumere un periodo di subfertilità o infertilità nell'uomo.

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

E' improbabile che Midelut di per sé influisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

Tuttavia va notato che occasionalmente può verificarsi sonnolenza. I pazienti che dovessero accusare tali sintomi devono fare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$); non nota (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 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)
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Malattia interstiziale polmonare ⁵ (sono stati segnalati esiti fatali)

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, costipazione, nausea
	Comune	Dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero e ipertransaminasemia ¹
	Raro	Insufficienza epatica ² (sono stati segnalati esiti fatali).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza cutanea, prurito
	Raro	Reazione di fotosensibilità
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ematuria
Patologie 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 toracico
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato

1. 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.

2. 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 negli studi EPC.

3. Possono essere ridotti dalla castrazione concomitante.

4. Osservata in uno studio farmaco-epidemiologico di agonisti dell'LHRH e antiandrogeni utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico. Il rischio appariva essere aumentato quando bicalutamide 50 mg veniva utilizzato in combinazione ad agonisti dell'LHRH ma nessun aumento del rischio era evidente quando bicalutamide 150 mg veniva utilizzato come monoterapia nel trattamento del carcinoma prostatico.

5. 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 segnalata in pazienti nel periodo di trattamento randomizzato negli studi clinici EPC con 150 mg.

Aumento del tempo di protrombina/INR: casi di interazione di anticoagulanti cumarinici con bicalutamide sono stati riportati durante la vigilanza 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 c'è esperienza di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico; il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi può non essere efficace, dal momento che bicalutamide è fortemente legata alle proteine e non si trova immodificata nelle urine. È indicata una terapia di supporto generale comprensiva di un monitoraggio frequente dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni, codice ATC: L02BB03.

Meccanismo d'azione

Bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, privo di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivare l'espressione genica e quindi inibisce lo stimolo androgenico. Tale inibizione induce la regressione dei tumori della prostata. Da un punto di vista clinico, in un sottogruppo di pazienti la sospensione di bicalutamide può dare luogo a una sindrome da astinenza da antiandrogeni.

Bicalutamide è un racemato la cui attività antiandrogena è dovuta quasi esclusivamente all'enantiomero (R).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di bicalutamide dopo somministrazione orale è buono. Non vi sono prove di un effetto clinicamente rilevante del cibo sulla biodisponibilità.

Distribuzione

La bicalutamide ha un elevato legame proteico (racemo: 96%; enantiomero (R): >99%) ed è estensivamente metabolizzata (via ossidazione e glucuronidazione). I suoi metaboliti sono eliminati attraverso i reni e la bile in proporzioni approssimativamente uguali.

Biotrasformazione

L'enantiomero (S) viene eliminato rapidamente rispetto all'enantiomero (R), che ha un'emivita di eliminazione plasmatica di circa 1 settimana.

Dopo somministrazione giornaliera di bicalutamide, l'enantiomero (R) si accumula circa 10 volte nel plasma come conseguenza della sua elevata emivita.

Dopo somministrazione di dosi giornaliere di 50 mg di bicalutamide sono state osservate concentrazioni allo stato stazionario dell'enantiomero (R) di circa 9 microgrammi/ml.

Allo stato stazionario l'enantiomero prevalentemente attivo (R) costituisce il 99% del totale degli enantiomeri circolanti.

Eliminazione

In uno studio clinico la concentrazione media di R-bicalutamide nel liquido seminale di uomini che avevano ricevuto bicalutamide 150 mg è stata di 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente trasmessa ad un partner femminile durante un rapporto sessuale è piccola e può stimarsi per estrapolazione essere uguale a circa 0,3 microgrammi/ml. Si tratta di una quantità inferiore a quella richiesta per indurre modifiche nella prole di animali da laboratorio.

Popolazioni speciali

La farmacocinetica dell'enantiomero (R) non è influenzata dall'età, dall'insufficienza renale o da un'insufficienza epatica lieve o moderata. Nei soggetti con grave insufficienza epatica risulta che l'enantiomero (R) venga eliminato dal plasma più lentamente.

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 le modifiche degli organi bersaglio, inclusa l'induzione di tumore.

L'atrofia dei tubuli seminiferi è un effetto di classe previsto per gli antiandrogeni ed è stato osservato in tutte le specie esaminate (ratto e cane). E' stata osservata una reversione completa della atrofia testicolare 24 settimane dal termine di uno studio di tossicità a dosi ripetute di 12 mesi nel ratto, sebbene il ripristino della funzione fosse evidente negli studi riproduttivi 7 settimane dopo la fine del periodo di trattamento di 11 settimane. I cambiamenti si osservano a dosi simili alle dosi cliniche (dosi da 0,6 a 2 volte superiori nel ratto e da 3 a 7 volte più elevate nel cane). Nell'uomo deve essere presupposto un periodo di subfertilità o infertilità. Non è stata osservata induzione enzimatica nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della compressa:

Lattosio monoidrato

Povidone K-25

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Opadry OY-S-9622 costituito da:

Ipromellosa 5 Cp (E364)

Titanio biossido (E171)

Propilenglicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio

14, 28, 30, 90, 98, 100 compresse contenute in un cartone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Sophos Biotech S.r.l.

Via Modica, 6

20143 Milano

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

50 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241017

50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241029

50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241031

50 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241043

50 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241056

50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al – AIC n. 039241068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2026