RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bicalutamide Aurobindo 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, contrassegnata da BCM 50 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Maschi adulti, compresi i pazienti anziani: il dosaggio è di una compressa da 50 mg presa oralmente una volta al giorno.

Il trattamento con bicalutamide deve iniziare almeno 3 giorni prima di avviare la terapia con l'analogo LHRH o il giorno stesso dell'intervento di castrazione chirurgica.

Popolazioni speciali
Danno renale
Per i pazienti affetti da danno renale, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento del dosaggio.

Compromissione epatica

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Per i pazienti affetti da compromissione epatica lieve, non è necessario procedere ad alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica
La bicalutamide non è indicata nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione
La compressa deve essere ingerita intera con del liquido.

4.3 Controindicazioni

Bicalutamide Aurobindo è controindicata nei soggetti di sesso femminile e nei bambini (vedere paragrafo 4.6).

Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

La bicalutamide viene ampiamente metabolizzata nel fegato. Dati indicano che la sua eliminazione può risultare più lenta in soggetti con compromissione epatica grave e il che potrebbe comportare un maggiore accumulo della bicalutamide. Per tale motivo, la bicalutamide deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Per individuare eventuali alterazioni epatiche è richiesta la valutazione periodica dei test di funzionalità del fegato. Solitamente la maggior parte delle alterazioni si verifica nei primi 6 mesi di terapia con la bicalutamide.

In rari casi sono state osservate gravi alterazioni epatiche ed insufficienza epatica con la bicalutamide e sono stati segnalati casi fatali (vedere paragrafo 4.8). In caso di alterazioni gravi, ila terapia con la bicalutamide deve essere interrotta.

Una riduzione nella tolleranza al glucosio è stata osservata in maschi che ricevevano gli agonisti LHRH. Questa riduzione si può manifestare come diabete o 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.

E’ stato dimostrato che la bicalutamide inibisce il citocromo P450 (CYP 3A4): pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci metabolizzati

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

prevalentemente dal CYP 3A4 deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

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 Aurobindo, i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio, inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non esistono prove documentate 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 dotato di effetti inibitori più deboli anche 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 una potenziale interazione del farmaco con la bicalutamide, l'esposizione media (AUC) al 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 potrebbe essere rilevante: pertanto,l' uso concomitante di terfenidina, astemizolo e cisapride (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 manifesta un effetto potenziato o avverso del farmaco . 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 potrebbero inibire l'ossidazione del farmaco, per esempio cimetidina e ketoconazolo, deve essere effettuata con cautela. In teoria, questo potrebbe provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bicalutamide che, sempre in via teorica, potrebbe comportare un incremento degli effetti collaterali.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la bicalutamide è in grado di spostare l'anticoagulante cumarinico, il warfarin, dai suoi siti di legame con le proteine. Pertanto, se si somministra bicalutamide a pazienti già sottoposti

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

a terapia con anticoagulanti cumarinici, si raccomanda di monitorare attentamente il tempo di protrombina.

Poiche il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Bicalutamide Aurobindo 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 effettuati sono negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La bicalutamide è controindicata nei soggetti di sesso femminile e non deve essere somministrata a donne in gravidanza o a madri in allattamento.

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

E' improbabile che la bicalutamide influisca sulla capacità di guida di veicoli o sull'uso di macchinari.
Tuttavia, va notato che occasionalmente può verificarsi sonnolenza. I pazienti che presentano tale effetto devono prestare cautela.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo gli effetti indesiderati vengono definiti come segue:
Molto comune (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a <1/10); non comune (da ≥ 1/1000 a ≤1/100); raro (da ≥ 1/10.000 a ≤1/1.000); molto raro (≤ 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Disturbi psichiatrici	Comune	Diminuzione della libido, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Vertigini
	Comune	Sonnolenza
Patologie cardiache	Comune	Infarto del miocardio, (sono stai segnalati casi fatali)[4]. Insufficienzacardiaca [4]
	Non noto	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 polmonare interstiziale[5] (sono stati segnalati casi fatali)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, costipazione, nausea
	Comune	Dispepsia, flatulenza
Patologie epatobiliari	Comune	Epatotossicità, ittero, ipertransaminasemia[1]
	Raro	Insufficienza epatica [2](sono stati segnalati casi fatali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, irsutismo/ricrescita dei capelli, secchezza della pelle, eruzione cutanea
	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 al petto
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso

[1] Le alterazioni epatiche sono raramente gravi, e sono state erano spesso transitorie e si risolvono o migliorano con il proseguire della terapia o a seguito dell'interruzione della stessa.

[2] Elencata come una reazione avversa al farmaco a seguito della revisione di dati di postmarketing. La frequenza è stata determinata dall'incidenza degli eventi avversi segnalati di insufficienza epatica in pazienti in trattamento con bicalutamide 150 mg nel braccio in aperto degli studi EPC.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[3] Può essere ridotta in seguito a castrazione chirurgica concomitante.

[4] Osservato in uno studio farmaco-epidemiologico degli agonisti LHRH e anti-androgeni usati nel trattamento del cancro della prostata. Il rischio sembra essere aumentato quando Bicalutamide Aurobindo è stato usato in combinazione con agonisti LHRH, ma non c'è stato alcun aumento del rischio quando Bicalutamide Aurobindo è stato usato come monoterapia per il trattamento del cancro della prostata.
[5] Elencata come una reazione avversa al farmaco in seguito alla revisione dei dati di postmarketing. La frequenza è stata determinata dall'incidenza degli eventi avversi segnalati
di polmonite interstiziale durante il periodo di trattamento randomizzato con 150 mg negli
studi EPC.

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo. Non esiste un antidoto specifico: il trattamento deve essere sintomatico. La dialisi potrebbe 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

Meccanismo d'azione
La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, priva di altra attività endocrina. Si lega ai recettori per gli androgeni senza attivarne l'espressione genica e inibendo pertanto la stimolazione androgenica. La regressione dei tumori prostatici è il risultato di 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 con un'attività antiandrogena che viene esercitata quasi esclusivamente nella forma di enantiomero R.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Assorbimento
La bicalutamide è ben assorbita a seguito di somministrazione orale . Non ci sono segni di un effetto clinicamente rilevante del cibo sulla biodisponibilità.

Distribuzione
La bicalutamide è altamente legata alle proteine (racemato 96%, R-enantiomero 99%) e viene ampiamente metabolizzata (mediante ossidazione e glucuronidazione): i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e biliare in proporzioni pressoché analoghe.
Biotrasformazione
L'enantiomero (S) è eliminato rapidamente rispetto all'enantiomero (R), poiché quest'ultimo ha un'emivita di eliminazione di circa una settimana.

Con la somministrazione di bicalutamide, l'enantiomero (R) si accumula circa 10 volte nel plasma è circa 10 volte , in conseguenza della sua lunga emivita.
Allo stato stazionario sono state osservate concentrazioni di circa 9 microgrammi/ml dell'enantiomero (R) nel caso di un'assunzione giornaliera di 50 mg di bicalutamide. Allo stato stazionario l' enantiomero attivo predominante (R), rappresenta il 99% degli enantiomeri totali circolanti.

Eliminazione
In uno studio clinico la concentrazione media di (R) bicalutamide nel liquido seminale di uomini che assumevano 150 mg di bicalutamide era di 4,9 microgrammi/ml. La quantità di bicalutamide potenzialmente passata alla partner durante il rapporto è bassa e per estrapolazione è verosimilmente pari a 0,3 microgrammi/kg. Questa quantità è al sotto di quella necessaria per indurre cambiamenti nella prole di animali da laboratorio.

Popolazioni speciali
I parametri farmacocinetici dell'enantiometro (R) non sono influenzati dall'età, dal danno renale o dalla compromissione epatica da lieve a moderata. Vi è evidenza che nei soggetti con compromissione epatica grave l'enantiomero-R viene eliminato dal plasma più lentamente.
.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La bicalutamide è un potente antiandrogeno e nell'animale un induttore delle ossidasi a funzione mista. Nell'animale sono correlati a questa attività le modifiche degli organi bersaglio, incluso l'induzione di tumore. Nessuno dei risultati dei test preclinici è considerato aver rilevanza nel trattamento di pazienti con carcinoma della prostata in fase avanzata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Povidone K-29/32
Crospovidone
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Iitanio 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 condizione particolare 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

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – via S. Giuseppe 102 – 21047 Saronno (VA)

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

AIC n° 037791011 – 5 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791023 – 7 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791035 – 10 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791047 – 14 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791050 – 20 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791062 – 28 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791074 – 30 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791086 – 50 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791098 – 84 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791100– 90 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791112 – 98 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791124 – 100 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791136 – 140 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791148 – 200 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg
AIC n° 037791151 – 280 compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/AL da 50 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:10/10/2008
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).