

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Stada 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de bicalutamida

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 60 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, recubiertos con película

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de próstata avanzado

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos varones incluyendo pacientes de edad avanzada: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con bicalutamida debe iniciarse 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Población pediátrica: bicalutamida está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Puede producirse incremento de la acumulación en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4.).

Forma de administración

Vía oral

El comprimido debe tomarse con agua, independientemente de la comida, y no debe ser masticado

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

La bicalutamida está contraindicada en mujeres, en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.6).

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La bicalutamida es ampliamente metabolizada en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por consiguiente, este fármaco deberá emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático (ver sección 4.8.); la terapia con este medicamento debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

Se deberá considerar la realización periódica de pruebas de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de estos cambios ocurran en los primeros 6 meses de la terapia con bicalutamida.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

En varones en tratamiento con agonistas LHRH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa, lo que puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Por lo tanto, debe considerarse monitorizar la glucosa en sangre en pacientes que estén recibiendo bicalutamida en combinación con agonistas LHRH.

Se ha mostrado que la bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administre concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por tal CYP3A4, (ver secciones 4.3. y 4.5).

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

Dado que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), dicho fármaco sólo debería usarse con precaución en estos pacientes.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos LHRH.

Estudios *in vitro* han mostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios *in vitro* han sugerido la posibilidad de que bicalutamida inhiba el citocromo 3A4, algunos estudios clínicos muestran que, no es probable que la magnitud de cualquier inhibición sea de importancia clínica.

Los estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina, de sus lugares de unión a proteínas; por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, debe monitorizarse estrechamente el tiempo de protrombina.

Aunque estudios clínicos que utilizaron antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción de fármacos con bicalutamida, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida durante 28 días. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho, un incremento como éste podría ser relevante; por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida (ver sección 4.3) y se debe tener precaución con la co-administración de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y antagonistas del calcio. Se puede requerir la reducción de la dosis para dichos fármacos particularmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Para ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese de la terapia con bicalutamida.

Se debe tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

Fertilidad

En estudios realizados con animales, se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina (ver sección 5.3). En los hombres, debe presumirse un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bicalutamida podría afectar las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deben actuar con precaución.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

| Frecuencia | Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones adversas 50 mg/día de bicalutamida |
|--------------------------------|---|--|
| Muy frecuentes (≥ 1/10) | Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Sensibilidad mamaria ¹ Ginecomastia ¹ |
| | Trastornos vasculares | Sofocos |
| | Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal Estreñimiento Náuseas |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, edema |
| | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia |
| | Trastornos del sistema nervioso | Mareos |
| | Trastornos renales y urinarios | Hematuria |
| Frecuentes (≥1/100 a <1/10) | Exploraciones complementarias | Aumento de peso |
| | Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia |
| | Trastornos cardíacos | Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ² , insuficiencia cardíaca ² |
| | Trastornos gastrointestinales | Dispepsia, flatulencia, diarrea |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, exantema |
| | Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Dolor torácico |
| | Trastornos hepato biliares | Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ³ |

| | | |
|--|---|---|
| | Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Disfunción erectil |
| | Trastornos psiquiátricos | Disminución de la libido, depresión |
| Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100) | Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de Hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria |
| | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Enfermedad pulmonar intersticial ⁴ Se han notificado fallecimientos |
| Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000) | Trastornos gastrointestinales | Vómitos |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Sequedad cutánea Reacción de fotosensibilidad |
| | Trastornos hepatobiliares | Fallo hepático ⁵ . Se han notificado fallecimientos |
| Frecuencia no conocida | Trastornos cardíacos | Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5). |

¹ Puede reducirse mediante la castración concomitante.

² Se ha observado en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas LHRH y anti-andrógenos empleados en el tratamiento de cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo al emplear 150 mg de bicalutamida como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

³ Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción

⁴ Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg.

⁵ Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de fallo hepático notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dado que bicalutamida forma parte de los compuestos de la anilida, existe un riesgo teórico de desarrollar metahemoglobinemia. Se ha observado metahemoglobinemia en animales tras una sobredosis. Por consiguiente, un paciente con intoxicación aguda puede presentar cianosis. No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda debido a que bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera inalterada en la orina. Se recomiendan cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos, código ATC: L02BB03

Mecanismo de acción

Bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo exento de otra actividad endocrina. Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe el estímulo androgénico causando esta inhibición la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes a nivel clínico, la interrupción del tratamiento con este fármaco puede dar lugar a un síndrome de retirada del antiandrógeno.

Bicalutamida es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero-(R).

Eficacia clínica y seguridad

En un amplio estudio clínico controlado con una mediana de seguimiento de 95 semanas, comparando bicalutamida a una dosis de 50 mg más análogo LHRH y flutamida más análogo LHRH, el tiempo transcurrido hasta el fallo del tratamiento no fue diferente entre ambas terapias.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bicalutamida es adecuadamente absorbida después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

Distribución

Bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, enantiómero-(R) > 99%) y se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación); sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 9 microgramos/ml en el estado estacionario. En dicho estado el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

Metabolismo o Biotransformación

La administración diaria de una dosis de 50 mg de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media.

Eliminación

El enantiómero-(S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero-(R), presentando este último una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del enantiómero-(R) no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con insuficiencia hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

En un estudio realizado en pacientes tratados con 150 mg de bicalutamida, se ha determinado que la concentración media de R-bicalutamida en el semen y la cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa; siendo este valor inferior al requerido para inducir cambios en la descendencia en animales de laboratorio.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un antagonista puro y potente de los receptores de los andrógenos en los animales de experimentación y los seres humanos. Su principal acción farmacológica secundaria es la inducción de oxidasas de función mixta dependientes del CYP 450 en el hígado. No se ha observado inducción enzimática en humanos. En los animales, los cambios en los órganos diana, incluida la inducción tumoral (células de Leydig, tiroides, hígado), están claramente relacionados con la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida. No se ha observado inducción enzimática en los hombres y ninguno de estos hallazgos se considera relevante con respecto al tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase previsto con los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. La reversión total de la atrofia testicular se produjo 24 semanas después de un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 12 meses de duración en ratas, aunque en los estudios de reproducción la reversión funcional ya era evidente 7 semanas después del final de un periodo de dosificación de 11 semanas. En los hombres debe presumirse un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo comprimido

Lactosa monohidratada

Povidona K-30

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)(de patata).

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa,

dióxido de titanio (E171),

macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere precauciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos de 50 mg de Bicalutamida por comprimido.

La naturaleza del envase es: Blister PVC/ Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68040

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2017