

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Pensa 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de Bicalutamida
Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película
Comprimidos de color blanco, redondos y biconvexos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 deberá 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 alteración hepática de moderada a grave (ver apartado 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 a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bicalutamida está contraindicado en mujeres, 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 metabolizado en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con alteración hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por consiguiente, este fármaco deberá emplearse con precaución en pacientes con alteración hepática de moderada a grave.

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

Se debe 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 CYP 3A4, (ver secciones 4.3. y 4.5).

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.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no se ha establecido una relación causal con bicalutamida. 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 de Pointes antes de iniciar el tratamiento con Bicalutamida Pensa.

La terapia androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del esperma no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con bicalutamida, los pacientes y/o sus parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y durante 130 después de finalizar el tratamiento.

Se ha observado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con bicalutamida, que puede resultar en un incremento del Tiempo de Protrombina (TP) y del Índice Internacional Normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda una monitorización estrecha del TP/INR y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante en estos pacientes (ver secciones 4.5 y 4.8).

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.

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 CYP 3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios *in vitro* han sugerido un potencial de bicalutamida para inhibir 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. Se han notificado casos de efecto incrementado de warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran de forma concomitante con bicalutamida. Por tanto, se recomienda que si se administra bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, deberá monitorizarse estrechamente el PT/IMR y deben considerarse ajustes de dosis del anticoagulante (ver secciones 4.4 y 5.8).

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 y se debe tener precaución con la co-administración de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y antagonistas del calcio. Se puede requerir 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 deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir su oxidación por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, ésto 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 deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse 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 puede 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
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Trastornos vasculares	Sofocos
	Trastornos renales	Hematuria
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria ¹ Ginecomastia ¹
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Exploraciones complementarias	Aumento de peso
	Trastorno del sistema nervioso	Somnolencia
	Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ² insuficiencia cardíaca ²
	Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, flatulencia
	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 hepatobiliares	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ³
Trastornos del aparato	Disfunción eréctil	

	reproductor y de la mama Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos del sistema inmunitario	Enfermedad pulmonar intersticial ⁴ . Se han notificado fallecimientos Hipersensibilidad, angioedema, urticaria
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos hepatobiliares Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fallo hepático ⁵ . Se han notificado fallecimientos Reacción de fotosensibilidad
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.

Incremento de TP/IMR: Durante la experiencia postcomercialización se han notificado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos con bicalutamida (ver secciones 4.4 y 4.5)

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://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 deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda debido a que bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y se metaboliza ampliamente. Se recomienda, 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, anti-andrógenos
Código ATC: L02BB03

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 anti-andrógeno.

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Bicalutamida se absorbe bien después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

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 observó 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.

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.

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

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 alteración hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un antagonista potente de los andrógenos y en animales un inductor del enzima oxidasa de función mixta, produciéndose en éstos cambios en los órganos diana, incluido estimulación tumoral, que se relacionan con estas dos actividades. No se ha observado inducción enzimática en el hombre.

La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase de los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. En un estudio a dosis repetidas en ratas de 6 meses de duración a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó una reversión de la atrofia testicular a los 4 meses de finalizar el estudio; sin embargo esta reversión no fue observada a los 6 meses de finalizar un estudio de 12 meses de duración a una dosis que alcanzó aproximadamente 0,9 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada. En perros a una dosis que alcanzó aproximadamente 3 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, la incidencia de atrofia testicular fue la misma en perros tratados y no tratados después de un período de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática obtenida en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó después de 11 semanas de tratamiento que las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito. En este estudio se observó reversión tras 7 semanas sin tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Povidona K-30

Glicolato sódico de almidón de patata

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Macrogol

Dióxido de titanio

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

48 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No precisa condiciones de conservación especiales.

Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/Aluminio conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere manipulación especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Towa Pharmaceutical, S.A.

C/ de Sant Martí, 75-97

08107 Martorelles (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.057

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

Octubre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020