

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Probic 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de Bicalutamida

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipiente (s): Cada comprimido contiene 60 mg de lactosa.

Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubiertos con película de color blanco, redondos y biconvexos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Probic está indicado en el 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 de bicalutamida) una vez al día. El tratamiento con bicalutamida deberá iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH o que la castración quirúrgica.

Población pediátrica: Este medicamento está contraindicados 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

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.
Este medicamento está contraindicado en mujeres y varones menores de 18 años.

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con PROBIC 50 mg (Véase sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bicalutamida es ampliamente metabolizada 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.

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.

Se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático en pacientes tratados con bicalutamida (ver apartado 4.8.); no obstante, la terapia con este fármaco deberá interrumpirse si tales cambios se presentan.

Se ha mostrado que 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 apartados 4.3. y 4.5).

La interrupción del tratamiento con bicalutamida deberá ser considerada, para los pacientes que padezcan una progresión de la enfermedad junto con un valor de PSA elevado.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardiaca en los pacientes con cardiopatías.

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.

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

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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; por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, deberá 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 y se deberá 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 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 Probic con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torade del 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

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 período de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que Probic afecte las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria; no obstante, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deberán actuar con precaución.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$ de los pacientes tratados), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes tratados), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ de los pacientes tratados), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ de los pacientes tratados) o muy raras ($< 1/10.000$ de los pacientes tratados).

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas

Frecuencia	Sistema orgánico	Acontecimiento
Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Trastorno del aparato reproductor y de la mama Trastornos generales	Sensibilidad ginecomamaria ¹ Ginecomastia ¹ Sofocos ¹
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $\leq 10\%$)	Trastornos gastrointestinales Trastornos hepatobiliares Trastornos generales	Diarrea Nauseas Cambios hepáticos (niveles elevados de transaminasas, ictericia) ² Astenia Prurito
Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $\leq 1\%$)	Trastornos del sistema inmunitario Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria Enfermedad pulmonar intersticial
Raras ($\geq 0,01\%$ y $\leq 0,1\%$)	Trastornos gastrointestinales Trastornos de la piel y del tejido	Vómitos Sequedad cutánea
No conocidas	Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

1. Puede reducirse mediante la castración concomitante.

2. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción (ver apartado 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Adicionalmente, en ensayos clínicos durante el tratamiento con bicalutamida junto con un análogo LHRH, se han comunicado las siguientes reacciones adversas (como posibles reacciones adversas al fármaco, según la opinión de los investigadores clínicos, con una frecuencia $\geq 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre estos acontecimientos y el tratamiento farmacológico; siendo algunos de los acontecimientos notificados, los que normalmente se presentan en pacientes geriátricos:

Trastornos cardíacos:

Muy raras: Fallo cardíaco.

Frecuencia no conocida: prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: sequedad de boca

Poco frecuentes: dispepsia, estreñimiento, flatulencia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Mareos, insomnio.

Poco frecuentes: somnolencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Disnea.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Nicturia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy frecuentes: Disminución de la libido, disfunción eréctil e impotencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuente: Anemia.

Muy raras: Trombocitopenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Eritema, sudoración, hirsutismo.

Poco frecuentes: Alopecia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Diabetes mellitus y aumento de peso

Poco frecuentes: Anorexia, hiperglucemia, pérdida de peso.

Trastornos generales:

Frecuentes: Edema, malestar general, dolor pélvico y escalofríos.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dolor torácico, cefaléas, dolor en la espalda y en el cuello

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

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 no se recupera inalterada en la orina. 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: antiandrógenos

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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bicalutamida es adecuadamente absorbida después de la administración oral, no evidenciándose ningún efecto clínicamente importante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

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

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida se observó que en estado de equilibrio, el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

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.

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.

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.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron que bicalutamida presentase ningún potencial mutágeno.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Probic 50 mg comprimidos recubiertos con película contiene los siguientes excipientes:

Nucleo

Lactosa monohidrato

Povidona K-30

Almidón glicolato sódico de almidón (de patata)

Estearato magnésico

Recubrimiento

Opadry blanco Y-7-1000.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Probic 50 mg comprimidos recubiertos con película.

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

La naturaleza del envase es: Blister PVC/PVDC/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No requiere manipulación especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Q Pharma, S.L.
C/ Moratín 15, Entlo, Oficinas 6-7
03008 – Alicante
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.083

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

Octubre 2006/Abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2013