

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Mabo 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de bicalutamida

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 60,44 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 y biconvexos, en una de las caras está grabado con “BCM 50”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida MABO está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (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 tres días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática leve. Puede producirse incremento de la acumulación en pacientes con alteración 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 a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento 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

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 tratamiento con bicalutamida.

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

Dado que no hay experiencia del uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.), bicalutamida sólo deberá utilizarse con precaución en estos pacientes.

En pacientes con enfermedad cardíaca, se aconseja realizar una monitorización periódica de la función cardíaca.

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 CYP 3A4 (ver sección 4.5).

El tratamiento de privación 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 Torsades de Pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

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 el enantiómero R-de 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 la posibilidad de que bicalutamida pueda inhibir el citocromo 3A4, algunos estudios clínicos muestran que no es probable que la magnitud de esta inhibición para la mayoría de los fármacos metabolizados por el citocromo P450 sea clínicamente significativa.

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, se monitorice 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 del tratamiento con bicalutamida.

Se debe proceder con precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco como 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 incremento de las reacciones adversas

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o con medicamentos capaces de inducir Torsades de 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

Frecuencia	Sistema orgánico	Acontecimiento
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria ¹ Ginecomastia ¹
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sofocos ¹
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas

	Trastornos hepatobiliares	Cambios hepáticos (niveles elevados de transaminasas, colestasis e ictericia) ²
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Prurito
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
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos gastrointestinales	Vómitos
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sequedad cutánea
	Trastornos hepatobiliares	Fallo hepático ³
Frecuencia no conocida/rara/poco frecuente*	Trastornos cardiacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

¹Puede reducirse mediante la castración concomitante.

²Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con el tratamiento continuado o tras su interrupción (ver sección 4.4).

³El fallo hepático ha ocurrido muy raramente en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha establecido con certeza una relación causal. Deberá considerarse el llevar a cabo un control periódico de la función hepática (ver sección 4.4)

*La frecuencia que se obtenga de ensayos clínicos/estudios de seguridad, si no existen datos disponibles, deberá ser frecuencia no conocida.

Adicionalmente, en ensayos clínicos durante el tratamiento con bicalutamida junto con un análogo LHRH, se han comunicado las siguientes reacciones adversas. 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:

Frecuencia	Sistema Orgánico	Acontecimiento
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disminución de la libido, impotencia
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus, aumento de peso
	Trastornos del Sistema nervioso	Mareos, insomnio
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, sudoración, hirsutismo
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema, dolor general, dolor pélvico, escalofríos
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hiperglucemia, pérdida de peso
	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea
	Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca, dispepsia, flatulencia
	Trastornos de la piel y del tejido	Alopecia

	subcutáneo	
	Trastornos renales y urinarios	Nicturia
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor abdominal, dolor torácico, cefaleas.
Muy Raras (<1/10.000)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia
	Trastornos cardiacos	Fallo cardiaco, angina pectoris, defectos de conducción incluyendo prolongaciones del intervalo PR y QT, arritmias y cambios del ECG no específicos

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: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Debido a que bicalutamida pertenece a los compuestos anilida existe un riesgo teórico de desarrollo de metahemoglobinemia. Se ha observado metahemoglobinemia en animales después de la sobredosis. Por tanto un paciente con intoxicación aguda puede estar cianótico. 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 las constantes 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 anti-andrógeno. Bicalutamida es un racemato con actividad anti-androgénica, siendo el R- el enantiómero activo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Distribución

Bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, R-bicalutamida 99,6%) y se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación): sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en

proporciones aproximadamente iguales. Tras la excreción de la bilis, tiene lugar la hidrólisis de los glucurónidos. En la orina apenas se encuentra bicalutamida alterada.

Metabolismo o Biotransformación

Una administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida resulta en una concentración en estado de equilibrio de aproximadamente 9 microgramos/ml del enantiómero-(R) y como consecuencia una semivida mayor; el estado de equilibrio se alcanza aproximadamente tras un mes de tratamiento.

La administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media. El metabolismo y la eliminación son diferentes para cada enantiómero.

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, alteración 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 del receptor de andrógenos en animales de experimentación y humanos. Su segunda actividad principal es la inducción en el hígado del enzima CYP450 dependiente de oxidasas de función mixta. En el hombre no se ha observado inducción enzimática. En animales los cambios en el órgano diana, han sido claramente relacionados a la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida. Esto incluye complicaciones de los tejidos andrógeno-dependientes, adenomas folicular tiroideo, hiperplasia y neoplasia o cáncer de las células de Leydig y hepáticas; alteración de la diferenciación sexual masculina; insuficiencia reversible de la fertilidad en hombres. Estudios de genotoxicidad no mostraron ningún potencial mutagénico de bicalutamida. En estudios en animales todas las reacciones adversas observadas no tienen relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Núcleo:
 - Lactosa monohidrato
 - Povidona
 - Crospovidona
 - Lauril sulfato sódico
 - Estearato magnésico
- Recubrimiento:
 - Lactosa monohidrato
 - Hípromelosa
 - Dióxido de titanio (E171)
 - Macrogol
 - Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase que contiene 30 comprimidos recubiertos con película.

La naturaleza del envase es: Blister PVC/PE/PVDC/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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA S.A.
Calle Rejas 2, planta 1
28821 Coslada (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68764

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

Primera autorización Mayo 2007
Última revalidación quinquenal: Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020