

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Aristo 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de bicalutamida.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa monohidrato, 60 mg por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido de color blanco, redondo y biconvexo

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida Aristo está indicado en el tratamiento del cáncer de prostata avanzado en combinacion con análogos LHRH o castración quirúrgica.

#### 4.2. Posología y forma de administración

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

#### *Población pediátrica*

Bicalutamida esta contraindicado en niños y adolescentes (menores de 18 años).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteracion 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 hepatica*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepatica leve. Puede producirse incremento de la acumulacion en pacientes con insuficiencia hepatica de moderada a grave (ver seccion 4.4.).

#### Forma de administración

Vía oral.

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

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a bicalutamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bicalutamida está contraindicado 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

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.

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 en pacientes tratados con bicalutamida (ver sección 4.8.); no obstante, la terapia con este fármaco deberá 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).

#### 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 Torsades de 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.

#### **Bicalutamida Aristo 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

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; por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, deba 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 su oxidación 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 deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo ni durante el periodo 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**

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

#### **4.8. Reacciones adversas**

Estimación de las frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Órgano o sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia				
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad, angioedema, urticaria		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Disminución de la libido, depresión			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	Somnolencia			
<b>Trastornos cardiacos</b>		Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) <sup>a</sup> , insuficiencia cardiaca <sup>a</sup>			Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
<b>Trastornos vasculares</b>	Sofoco				
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Enfermedad pulmonar intersticial. Se han notificado fallecimientos <sup>b</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas	Dispepsia, flatulencia			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia <sup>c</sup>		Fallo hepático <sup>d</sup> . Se han notificado fallecimientos	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Alopecia, hirsutismo /recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, exantema			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Hematuria				
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Ginecomastia y sensibilidad mamaria <sup>e</sup>	Disfunción eréctil			

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia, edema	Dolor torácico			
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de peso			

- 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.
- 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.
- Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.
- 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.
- Puede reducirse mediante la castración concomitante.

Adicionalmente, en ensayos clínicos se ha comunicado insuficiencia cardiaca (como posible reacción adversa al fármaco, según la opinión de los investigadores clínicos, con una frecuencia > 1/100) durante el tratamiento con bicalutamida junto con un análogo LHRH. No hay evidencia de una relación causal con el tratamiento farmacológico.

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

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%, R-bicalutamida 99,6%) 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 que en estado de equilibrio, el enantiomero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

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

El enantiomero-(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 enantiomero-(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 enantiomero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

## 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 del comprimido:

Lactosa monohidrato

Povidona K-30

Almidón glicolato de sodio tipo A (de patata)

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa  
Dióxido de Titanio (E171)  
Macrogol 400

## **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

## **6.3. Periodo de validez**

36 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**

Blíster de PVC/Aluminio conteniendo 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **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 el, se realizara de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aristo Pharma Iberia, S.L.  
C/Solana, 26  
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

68.878

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

05/06/2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2017