

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BICARBEX 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de Bicalutamida

Excipientes: Cada comprimido contiene 60,44 mg de lactosa monohidrato. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo y biconvexo. En una de las caras está grabado con “BCM 50”

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida 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

Adultos varones incluyendo ancianos: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con Bicalutamida deberá iniciarse tres días antes o al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH o que la castración quirúrgica.

Niños y Adolescentes: Bicalutamida está contraindicado en niños y adolescentes.

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).

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.).

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Bicalutamida o a alguno de los excipientes.

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 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 se presentan.

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.

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 BICARBEX 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

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 sección 4.5)

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp 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, ésto 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 BICARBEX 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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

No procede ya que este medicamento no se utiliza en las mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia o mareos (ver sección 4.8). Los pacientes afectados deberán actuar con precaución.

4.8 Reacciones adversas

Frecuencia	Sistema orgánico	Acontecimiento
Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria ¹ Ginecomastia ¹
	Trastornos generales	Sofocos ¹
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	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 ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)	Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial
Raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)	Trastornos gastrointestinales	Vómitos
	Trastornos de la piel y del tejido	Sequedad cutánea

	subcutáneo	
	Trastornos hepato biliares	Fallo hepático ³
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	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 el tratamiento continuado o tras su interrupción (ver sección 4.4).
3. El fallo hepático ha ocurrido muy raramente en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha establecido con certeza una relación casual. Deberá considerarse el llevar a cabo un control periódico de la función hepática (ver sección 4.4)

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:

4.9 Sobre dosis

Frecuencia	Sistema Orgánico	Acontecimiento
Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Trastornos del Aparato reproductor y de la mama	Disminución de la libido, impotencia
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	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 del tejido subcutáneo	Rash, sudoración, hirsutismo
Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema, dolor general, dolor pélvico, escalofríos
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hiperglucemia, pérdida de peso
	Trastornos del Sistema nervioso	Somnolencia
	Trastornos respiratorios,	Disnea

	torácicos y mediastínicos	
	Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca, dispepsia, flatulencia
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia
	Trastornos renales y urinario	Nicturia
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor abdominal, dolor torácico, cefaleas
Muy Raras (<0,01%)	Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Trombocitopenia
	Trastornos cardíacos	Fallo cardíaco, angina pectoris, defectos de conducción incluyendo prolongaciones del intervalo PR y QT, arritmias y cambios del ECG no específicos

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: agentes anti-andrógenos
Código ATC: L02BB03

La 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

La 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.

La 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 biliar, tiene lugar la hidrólisis de los glucurónicos. En la orina apenas se encuentra Bicalutamida alterada.

Una administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida resulta en una concentración en estado de equilibrio de 9 µg/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.

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, 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.

En un ensayo clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el semen de los pacientes en tratamiento con 150 mg de Bicalutamida fue de 4,9 µg/ml y la cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa y equivale aproximadamente a 0,3 µg/kg; 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 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

BICARBEX 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene los siguientes excipientes:

Núcleo:

Lactosa monohidrato, Povidona, Crospovidona, Laurilsulfato sódico, Estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

BICARBEX 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en un envase que contiene 30 comprimidos de 50 mg de bicalutamida por comprimido.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere manipulación 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

Inibsa Hospital, S.L.U.
Ctra. Sabadell-Granollers, km. 14,5
08185-Lliçà de Vall (Barcelona)
Tel.: 93 860 95 00
Fax.: 93 843 96 95
e-mail: info_medica@inibsa.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.980

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

27 de Junio de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2007