

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Sandoz 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipiente(s) con efecto conocido: 57 mg de lactosa monohidrato y 0,0154 mmol (0,3528 mg) de sodio.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido redondo, recubierto con película, de color blanco con un diámetro de aproximadamente 7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento combinado con Bicalutamida Sandoz 50 mg:

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o castración quirúrgica.

Monoterapia con 3 comprimidos de Bicalutamida Sandoz 50 mg (150 mg de bicalutamida): Bicalutamida a dosis de 150 mg está indicado tanto como monoterapia como en terapia adyuvante en la prostasectomía radical o en radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo elevado de que la enfermedad progrese (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Tratamiento combinado con Bicalutamida Sandoz 50 mg:

Adultos varones incluyendo pacientes de edad avanzada: un comprimido (50 mg) una vez al día con o sin alimentos.

El tratamiento con bicalutamida deberá iniciarse bien 3 días antes o al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Alteración renal: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteraciones renal.

Alteración hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática leve. Puede aumentar la acumulación en pacientes con alteración hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Monoterapia con 3 comprimidos de Bicalutamida 50 mg (150 mg de bicalutamida):

Adultos varones incluidos pacientes de edad avanzada: tres comprimidos (150 mg) una vez al día con o sin alimentos. Los 150 mg de Bicalutamida se deben tomar de forma continuada durante al menos 2 años o hasta que haya una evolución en la enfermedad.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteraciones renales.

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteraciones hepáticas leves. Se produce un aumento de la acumulación en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y en niños (ver sección 4.6).

Está contraindicada la administración conjunta de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El comienzo del tratamiento se debe llevar a cabo bajo la supervisión directa de un especialista.

Bicalutamida es ampliamente metabolizado en el hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con alteración hepática grave y que podría conducir a un aumento de la acumulación de bicalutamida. Por consiguiente, bicalutamida 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 del tratamiento con bicalutamida. Raramente se han observado alteraciones hepáticas graves e insuficiencia hepática en pacientes tratados con bicalutamida y se han notificado casos de muerte (ver sección 4.8). El tratamiento con bicalutamida deberá interrumpirse si estas alteraciones son graves.

Se ha mostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administre concomitantemente con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP 3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

La terapia antiandrogénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del espermatozoide 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 días 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).

La terapia de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con historial de factores de riesgo en la prolongación del intervalo QT y en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que podrían prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), el médico debería valorar el beneficio riesgo, incluyendo el potencial para Torsade de pointes para iniciar el tratamiento con bicalutamida.

Tratamiento combinado con bicalutamida: Se ha observado una reducción en la tolerancia a glucosa en varones que recibían agonistas de la hormona luteinizante (LHRH). Esto se puede manifestar en diabetes o en una pérdida del control glucémico en aquellos pacientes con una diabetes pre-existente. Por lo tanto, se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre en aquellos pacientes que están siendo tratados con bicalutamida en combinación con agonistas LHRH.

Monoterapia con 3 comprimidos de bicalutamida 50 mg (150 mg de bicalutamida): Para pacientes que han tenido una evolución objetiva de la enfermedad junto con un elevado PSA, se debe considerar cesar 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 inhibitorios menores en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque los estudios clínicos que utilizaron antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción de medicamentos con bicalutamida, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida durante 28 días. Para medicamentos con un margen terapéutico estrecho un incremento como éste podría ser relevante. Como tal, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado (ver sección 4.3) y se deberá tener precaución con la administración concomitante con medicamentos tales como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Se puede requerir reducción de la dosis para dichos medicamentos particularmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del medicamento. Para ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese del tratamiento con bicalutamida.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros medicamentos que puedan inhibir la oxidación del medicamento como, por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar un aumento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un incremento de los efectos adversos.

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 a pacientes que están recibiendo anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, debe monitorizarse estrechamente el PT/IMR y deben considerarse ajuste de dosis del anticoagulante (ver secciones 4.4. y 4.8).

Dado que el tratamiento de privación puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes como los de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), deberían ser cuidadosamente evaluados al igual que los medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc...(Ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no se debe administrar a mujeres embarazadas.

Lactancia

Este medicamento está contraindicado en mujeres 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

No es probable que bicalutamida afecte a la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas. No obstante, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia o mareos. Los pacientes afectados deben actuar con precaución.

4.8. Reacciones adversas

En esta sección, las reacciones adversas se definen como sigue:

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 ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Bicalutamida 150 mg comprimidos recubiertos con película (monoterapia)	Bicalutamida 50 mg comprimidos recubiertos con película (combinada)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes		Anemia
	Frecuentes	Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria.	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la libido, depresión	Disminución de la libido, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes		Mareos
	Frecuentes	Mareos, somnolencia	Somnolencia
Trastornos cardiacos	Frecuentes		Infarto de miocardio (se han notificado casos de muerte) ¹ , insuficiencia cardiaca
	No conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes		Sofocos
	Frecuentes	Sofocos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial ² (se han notificado casos de muerte)	Enfermedad pulmonar intersticial ² (se han notificado casos de muerte)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes		Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia,	Dispepsia, flatulencia

		flatulencia, náuseas	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ³	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ³
	Raras	Insuficiencia hepática ⁴ (se han notificado casos de muerte)	Insuficiencia hepática ⁴ (se han notificado casos de muerte)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción	
	Frecuentes	Alopecia, hirsutismo/regeneración capilar, sequedad en la piel ⁵ , prurito	Alopecia, hirsutismo/regeneración capilar, sequedad en la piel, prurito, erupción
	Raras	Reacción de fotosensibilidad	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y del sistema urinario	Muy frecuentes		Hematuria
	Frecuentes	Hematuria	
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Sensibilidad mamaria, ginecomastia ⁶	Sensibilidad mamaria, ginecomastia ⁷
	Frecuentes	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	Astenia, edema
	Frecuentes	Dolor torácico, edema	Dolor torácico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de peso	Incremento de peso

¹ Observado en un estudio farmacoepidemiológico sobre el uso de agonistas LHRH y antiandrógenos en el tratamiento de cáncer de próstata. El riesgo pareció incrementarse cuando se usa en combinación con 50 mg bicalutamida y agonista LHRH, pero no hubo un aumento evidente cuando se usó 150 mg de bicalutamida en monoterapia para el tratamiento del cáncer de próstata.

² Incluido como reacción adversa del medicamento tras la revisión de los datos post-comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de las reacciones adversas notificadas de neumonía intersticial en el periodo de tratamiento con 150 mg en estudios de detección temprana de cáncer de próstata (EPC) aleatorizados.

³ Las alteraciones hepáticas son raramente graves y frecuentemente transitorias, resolviéndose o mejorando con el tratamiento continuado o al retirar el tratamiento (ver sección 4.4).

⁴ Incluido como reacción adversa del medicamento tras la revisión de los datos post-comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de las reacciones adversas notificadas de insuficiencia hepática en el periodo de tratamiento con el grupo de 150 mg de bicalutamida en estudios de detección temprana de cáncer de próstata (EPC) sin enmascaramiento.

⁵ Debido a las convenciones utilizadas en los estudios EPC, la reacción adversa “piel seca” se ha codificado según el Diccionario de terminología de efectos indeseados de medicamentos como “erupción”. Por tanto, no se puede determinar un descriptor de frecuencia para la dosis de 150 mg de bicalutamida. Sin embargo, se asume la misma frecuencia que con la dosis de 50 mg.

⁶ La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de bicalutamida en monoterapia experimentaron ginecomastia y/o dolor en el pecho. En estudios realizados, estos síntomas fueron considerados graves hasta en el 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción del tratamiento, particularmente tras el tratamiento prolongado.

⁷ Puede reducirse mediante castración concomitante.

Incremento del TP/INR

Durante la experiencia post-comercialización 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 las 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 existe experiencia en humanos de casos de sobredosis. 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 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: L02B B03.

Mecanismo de acción

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, exento de otra actividad endocrina. Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe el estímulo androgénico. Esta inhibición causa la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento con este medicamento puede dar lugar clínicamente a un síndrome de retirada del antiandrógeno.

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

Eficacia clínica y seguridad

Bicalutamida 150 mg se ha estudiado como tratamiento para pacientes con cáncer no metastásico de próstata localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzado (T3-T4, cualquier N, M0; T1-T2, N+, M0) en un análisis combinado de tres estudios controlados con placebo, doble ciegos, en 8.113 pacientes a los que se les administró 150 mg de bicalutamida como terapia hormonal inmediata o como tratamiento adyuvante para la protasectomía radical o radioterapia, (principalmente radiación externa). A los 7,4 años de media de seguimiento, el 27,4% y el 30,7% de todos los pacientes tratados con bicalutamida y placebo, respectivamente, habían experimentado una evolución objetiva de la enfermedad.

Se observó una reducción en el riesgo de una evolución objetiva de la enfermedad a través de la mayoría de los grupos de pacientes aunque fue más evidente en aquellos que tenían un riesgo mayor de una evolución de la enfermedad. Por lo tanto, los expertos clínicos decidieron que la estrategia médica óptima para un paciente con un bajo riesgo de evolución de la enfermedad, especialmente en el entorno adyuvante seguida de prostasectomía radical, puede ser aplazar el tratamiento hormonal hasta que se observen signos de que la enfermedad está progresando.

No se observaron diferencias en la supervivencia global a los 7,4 años de media de seguimiento con una tasa de defunciones del 22.9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 a 1,09). No obstante, algunas tendencias eran evidentes en análisis de subgrupos exploratorios.

Los datos referentes a la supervivencia sin progresión de la enfermedad y a la supervivencia general en pacientes con cáncer localmente avanzado se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1. Supervivencia sin progresión de la enfermedad en cáncer localmente avanzado por subgrupos de tratamiento

Análisis de la población	Casos (%) en pacientes tratados con bicalutamida	Casos (%) en pacientes tratados con placebo	Cociente de riesgos instantáneos (95% CI)
Expectación vigilada	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 – 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 – 0,78)
Prostatactomía radical	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 – 0,91)

Tabla 2. Supervivencia general en cáncer localmente avanzado por subgrupos de tratamiento

Análisis de la población	Defunciones (%) en pacientes tratados con bicalutamida	Defunciones (%) en pacientes tratados con placebo	Cociente de riesgo instantáneos (95% CI)
Expectación vigilada	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 – 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 – 0,95)
Prostatactomía radical	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 – 1,39)

En aquellos pacientes con la enfermedad localizada que recibieron bicalutamida como tratamiento único, no hubo una diferencia significativa en la supervivencia sin progresión de la enfermedad. En tales pacientes hubo también una tendencia hacia una disminución de la supervivencia en comparación con los pacientes tratados con placebo (HR=1,16; 95% CI 0,99 a 1,37). En vista de esto, el perfil beneficio-riesgo para el uso de bicalutamida no se ha considerado favorable en este grupo de pacientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

El enantiómero-(S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero-(R), presentando este último una semivida 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 semivida.

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida se observaron en el estado estacionario, concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 9 µg/ml. En el estado estacionario, 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, alteración renal o alteración hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con alteración hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

Biotransformación y Eliminación

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 en la bilis, tiene lugar la hidrólisis de los glucurónidos. En la orina apenas se encuentra bicalutamida alterada.

En un ensayo clínico la concentración media de bicalutamida-(R) en el esperma de un hombre tratado con 150 mg de bicalutamida fue de 4,9 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida potencialmente liberada a su pareja femenina durante las relaciones sexuales es baja y equivale a aproximadamente 0,3 microgramos/kg. Dicha cantidad está por debajo de la requerida para inducir cambios en las crías de los animales de laboratorio.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un potente antiandrógeno y en animales un inductor del enzima oxidasa de función mixta. En animales, los cambios en el órgano diana, incluyendo inducción del tumor, están relacionados con estas actividades. Se considera que ninguno de estos hallazgos de los ensayos preclínicos tiene relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Carboximetilalmidón de sodio tipo A
Povidona K30 (E1201)
Almidón de maíz
Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento del comprimido:

Metilcelulosa
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina (E1518)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Aclar//Al: 10, 28, 30, 56, 84, 90, ó 100 comprimidos recubiertos de película.
Blíster monodosis de PVC/Aclar//Al: 100 comprimidos recubiertos de película.

Los blísteres se envasan en cajas de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.088

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2007.
Fecha de la última revalidación: Marzo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>