

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido 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.

Los comprimidos son de color blanco, redondos, biconvexos, recubiertos con película, con la inscripción “BCM 50” en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Varones adultos incluyendo pacientes de edad avanzada:

La dosis es de un comprimido (50 mg de bicalutamida) una vez al día.

Los comprimidos deben tragarse enteros con algún líquido.

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

##### Niños y adolescentes:

Bicalutamida está contraindicada en niños y adolescentes menores de 18 años.

##### Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia en 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 un incremento de la acumulación en pacientes con alteración hepática de moderada a grave (ver sección 4.4.).

### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben ser tragados enteros con ayuda de un poco de agua

### **4.3 Contraindicaciones**

Bicalutamida está contraindicada en mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.6).

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

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento debe iniciarse bajo la directa supervisión de un especialista.

Bicalutamida es ampliamente metabolizada en el hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y esto podría conducir a un aumento de la acumulación de bicalutamida. Por tanto, la bicalutamida deberá emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

Raramente se han observado cambios hepáticos graves y fallo hepático en pacientes tratados con bicalutamida y se han notificado fallecimientos (ver sección 4.8.). La terapia con este medicamento deberá interrumpirse si los cambios son graves.

Deben realizarse controles periódicos de la función hepática para detectar posibles cambios en el hígado. Se espera que la mayoría de estos cambios ocurran en los 6 primeros meses de tratamiento con bicalutamida.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con bicalutamida (ver sección 4.8.). En este caso, la terapia con este medicamento deberá interrumpirse. 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 recomienda monitorizar periódicamente la función cardiaca de los pacientes con cardiopatías.

Se ha mostrado que la 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).

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardiaca en los pacientes con cardiopatías que estén siendo tratados con 150 mg de bicalutamida (3 comprimidos).

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.

La terapia de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade de pointes.

#### 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 problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No hay ninguna evidencia de interacción farmacológica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos LHRH.

Estudios *in vitro* han mostrado que el enantiómero R de bicalutamida es un inhibidor de CYP3A4, 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.

Estudios *in vitro* muestran que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de su lugar de unión a proteínas. Por tanto, se recomienda que si se inicia un 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 estrecho margen terapéutico un incremento como éste podría ser relevante; por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida (ver sección 4.3) y se debe tener precaución con la coadministración 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 debe tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco en el hígado por ej., cimetidina y ketoconazol. Esto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolonguen el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes tales como los medicamentos antiarrítmicos clase IA (p. ej. quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver sección 4.4).

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse a embarazadas o madres en 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

Es poco probable que la bicalutamida altere la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, debe considerarse que ocasionalmente puede producir somnolencia o mareos (ver sección 4.8), por lo que los pacientes afectados deben actuar con precaución.

#### 4.8 Reacciones adversas

En esta sección las reacciones adversas se definen como: 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).

Tabla 1: frecuencia de reacciones adversas

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la líbido, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo
	Frecuentes	Somnolencia
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) <sup>1</sup> , fallo cardíaco <sup>1</sup>
	Frecuencia no conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>2</sup> (se han notificado fallecimientos)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento,

		Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Dispepsia, flatulencia
	Frecuentes	Hepatotóxicidad, ictericia, hipertransaminasemia <sup>3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Fallo hepático <sup>4</sup> (se han notificado fallecimientos)
	Frecuentes	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, exantema
Trastornos renales y urinarios	Raras	Reacción de fotosensibilidad
	Muy frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria <sup>5</sup>
	Frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, edema
	Frecuentes	Dolor torácico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso

<sup>1</sup> Se observó en un estudio fármaco-epidemiológico de agonistas LHRH y anti-andrógenos utilizados en el tratamiento de cáncer de próstata. El riesgo parecía incrementarse cuando bicalutamida 50 mg se usó en combinación con agonistas LHRH, pero un no incremento del riesgo fue evidente cuando bicalutamida 150 mg se usó como monoterapia para el tratamiento de cáncer de próstata.

<sup>2</sup> Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos postcomercialización. 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 150 mg.

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos postcomercialización. 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.

<sup>5</sup> Puede reducirse mediante la castración concomitante.

Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término COSTART de “exantema”. Por lo tanto no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por separado, sin embargo se asume la misma frecuencia que para la dosis de 50 mg.

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.

Además, en ensayos clínicos tras la comercialización del producto se han recogido las siguientes reacciones adversas:

#### Trastornos del sistema linfático

Muy raros: Trombocitopenia.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Diabetes mellitus.  
Poco frecuentes: Anorexia, hiperglucemia, pérdida de peso.

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Insomnio.

#### Trastornos cardiacos

Muy raros: Angina pectoris, defectos de conducción incluyendo prolongaciones del intervalo PR, arritmias y cambios del ECG no específicos.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea.

#### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Sequedad de boca.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Sudoración.

#### Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Nicturia.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor general, dolor pélvico, escalofríos.

Poco frecuentes: Cefaleas.

#### 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](https://www.notificaram.es).

## **4.9 Sobredosis**

No existe experiencia de sobredosis en humanos. No se dispone de antídoto específico; el tratamiento debe 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 orina. Se recomienda cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antiandrogénicos, código ATC: L02BB03

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, no tiene ninguna actividad endocrina adicional. Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe la estimulación androgénica. El resultado de esta inhibición es la regresión del tumor prostático. A nivel clínico, la interrupción del tratamiento puede dar lugar a un síndrome de retirada del antiandrógeno en un subgrupo de pacientes.

Bicalutamida es un racemato con un efecto antiandrogénico, el cual esta presenta casi exclusivamente en su R-enantiómero.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La bicalutamida se absorbe bien después de la administración oral. No existe evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos en la biodisponibilidad.

El S-enantiómero se elimina rápidamente en comparación con el R-enantiómero, presentando este último una vida media de eliminación plasmática de alrededor de 1 semana.

La administración regular diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del R-enantiómero de aproximadamente diez veces, como consecuencia de su prolongada vida media.

Las concentraciones plasmáticas del R-enantiómero alcanzan aproximadamente 9 microgramos/ml en el caso de una dosificación de 50 mg diarios de bicalutamida. Del número total de enantiómeros presentes en el plasma en estado estacionario hay un 99% de R-enantiómeros, que tienen una acción dominante en el efecto terapéutico.

La farmacocinética del R-enantiómero no se ve afectada por la edad, alteración renal o alteración hepática leve o moderada. Se ha demostrado que el R-enantiómero se elimina más lentamente en plasma en pacientes con alteraciones hepáticas graves.

La bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas (racemato 96%, R-enantiómero 99,6%) y se metaboliza ampliamente (por oxidación y glucuronidación): sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales. Después de la excreción en la bilis, ocurre la hidrólisis de los glucurónidos. Raramente se encuentra en orina la bicalutamida metabolizada.

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 microgramos /ml y la cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa y equivale aproximadamente a 0,3 microgramos /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 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  
Crospovidona  
Laurilsulfato de sodio  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 4000.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Bicalutamida Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos en embalaje alveolar (blister) de PVC/PE/PVDC/Aluminio.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No requiere precauciones especiales de manipulación.

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

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praga 10  
República Checa

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

69.657

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

Marzo 2008



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

Octubre de 2015