

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Apotex 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 56 mg de lactosa monohidrato.

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

.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto blanco, redondo y biconvexo.

.

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

Varones adultos incluyendo ancianos: un comprimido diario a la misma hora cada día (normalmente por la mañana o por la noche), con o sin comida.

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

Niños y adolescentes: No hay ninguna indicación relevante para el uso de bicalutamida en niños y adolescentes.

Alteración 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.).

Alteración 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).

.

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 niños (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

El inicio del tratamiento debe ser realizado bajo 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 llevar a una acumulación aumentada 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 de la terapia con bicalutamida.

Raramente se han observado cambios hepáticos graves y fallo hepático con bicalutamida y se han notificado casos de muerte (ver sección 4.8). La terapia con bicalutamida deberá ser suspendida si tales cambios son graves.

En varones tratados con un análogo de LHRH se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en aquellos pacientes con diabetes pre-existente. Por tanto, debe considerarse controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes tratados con bicalutamida en combinación con agonistas de LHRH.

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

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

El tratamiento 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 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 Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. 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 demostrado 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 utilizan antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción de otros fármacos con bicalutamida, la exposición media (AUC) de midazolam se incrementó hasta en un 80%, tras la administración conjunta de bicalutamida durante 28 días. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho, tal incremento podría ser relevante. Por lo tanto, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado (ver

sección 4.3) y se deberá tener precaución con la co-administración de bicalutamida y 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 cuidado cuando se prescriba bicalutamida junto con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, podría resultar en un incremento en las concentraciones plasmática de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

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.

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 los medicamentos 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

Bicalutamida está contraindicada en mujeres: por lo tanto no debe administrarse a mujeres embarazadas o madres lactantes (ver sección 4.3).

.

Lactancia

Bicalutamida está contraindicada en mujeres: por lo tanto no debe administrarse a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

En estudios con animales se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Se debe asumir un periodo de baja fertilidad o infertilidad en el hombre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que bicalutamida afecte las habilidades de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, deberá considerarse que, ocasionalmente, pueden producirse mareos o somnolencia (ver sección 4.8). Cualquier paciente afectado deberá actuar con precaución.

4.8. Reacciones adversas

En esta sección, las reacciones adversas se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas.

Clasificación por órganos del	Frecuencia	Bicalutamida 50 mg (+)
-------------------------------	------------	------------------------

sistema		análogo de LRHR)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Frecuentes	Mareo Somnolencia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Dolor abdominal, Estreñimiento, Nauseas Dispepsia, Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Raras	Alopecia, Hirsutismo/crecimiento del pelo, Piel seca, Prurito, Sarpullido Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes Frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad en las mamas ^a . Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Frecuentes	Astenia, Edema Dolor de pecho
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la libido, Depresión
Trastornos cardíacos	Frecuentes Frecuencia no conocida	Infarto de miocardio (se han notificado casos de muerte), fallo cardíaco ^b Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Raros	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^c Fallo hepático ^d (Se han notificado casos de muerte)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso
Trastornos del sistema inmunológico	Raros	Hipersensibilidad (incluido angioedema y urticaria)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raros	Enfermedad pulmonar intersticial ^e . Se han notificado casos de muerte

^a Puede reducirse mediante la castración concomitante.

^b 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.

^c Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia fueron pasajeros, resolviéndose o mejorando con el tratamiento o tras interrumpir el tratamiento.

^d 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.

^{ed} 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.

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, www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Como la bicalutamida forma parte de los compuestos de anilida, existe un riesgo teórico de desarrollo de metahemoglobinemia. La metahemoglobinemia se ha observado en animales tras sobredosis. De acuerdo con esto, un paciente con una intoxicación aguda puede experimentar cianosis.

No se dispone de antídoto específico; el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no resulta útil debido a que la bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera de forma inalterada en 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 hormonales y agentes relacionados, anti-andrógenos
Código ATC: L02 B B03

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. De esta inhibición resulta la regresión del tumor prostático. Clínicamente, la interrupción del tratamiento con bicalutamida puede dar lugar a un síndrome de retirada del anti-andrógeno en algunos pacientes.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

El (S)-enantiómero se elimina rápidamente con respecto al (R)-enantiómero, presentando este último una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente una semana.

La administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del (R)-enantiómero de aproximadamente 10 veces en comparación con el (S)-enantiómero, como consecuencia de su prolongada vida media.

La administración diaria de 50 mg de bicalutamida producirá una concentración en estado estacionario del (R)-enantiómero de 9 microgramos/ml. En el estado estacionario, el (R)-enantiómero, predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La farmacocinética del (R)-enantiómero no se ve afectada por la edad, alteración renal o alteración hepática leve o moderada. Existen evidencias de que el (R)-enantiómero se elimina más lentamente del plasma en individuos con alteración hepática grave.

La bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas (racemato 96%, (R)-enantiómero >99%) y se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación). Sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el espermatozoides de hombres tratados con 150 mg de bicalutamida fue de 4,9 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida que potencialmente puede alcanzar a una pareja femenina durante el coito es baja y equivale a aproximadamente 0,3 microgramos/kg. Esta cantidad es inferior a la necesaria para inducir cambios en las crías de los animales de laboratorio.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La bicalutamida es un puro y potente antagonista de los receptores androgénicos en animales de experimentación y en humanos. Su principal actividad farmacológica secundaria es la inducción, en el hígado, del enzima CYP450 dependiente de oxidasas de función mixta. En el hombre no se ha observado inducción enzimática. Los cambios en el órgano diana en animales están claramente relacionados con la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida y comprenden la involución de los tejidos andrógeno-dependientes, tiroides, hiperplasia de las células de Leydig y hepáticas y neoplasias o cáncer; alteración de la diferenciación sexual de la descendencia masculina; alteración reversible de la fertilidad en hombres. La atrofia de los tubos seminíferos es un efecto de clase predecible con antiandrogénicos y ha sido observado en todas las especies investigadas. La reversión total de la atrofia testicular fue de 24 semanas después de 12 meses de exposición en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, aunque la reversión funcional fue evidente en los estudios de reproducción 7 semanas después de finalizar un periodo de 11 semanas de dosificación. En el hombre, debe asumirse un periodo de baja fertilidad o infertilidad.

Los estudios de genotoxicidad no mostraron ningún potencial mutagénico de bicalutamida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Glicolato sódico de almidón tipo A

Povidona

Crospovidona tipo B

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Macrogol 300

Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/aluminio.

Envases conteniendo: 28, 30 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg, 2

2333 CN Leiden

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bicalutamida Apotex 50 mg, comprimidos recubiertos con película EFG, n° reg. 70.077.

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

Septiembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2016