

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Accord 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 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 sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película. (Comprimidos)

Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, marcados con "B 50" en una cara y lisos en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

Varones adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada: un comprimido (50 mg) una vez al día.

El tratamiento con bicalutamida debe comenzarse al menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo de LHRH o simultáneamente a la castración quirúrgica.

#### *Población pediátrica*

Bicalutamida está contraindicada para su uso en niños (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia en el uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave puede producirse un aumento de la acumulación de bicalutamida. Teóricamente una dosis de 1 comprimido cada día siguiente puede considerarse en este caso, pero no hay experiencia en ello (ver sección 4.4).

#### 4.3. Contraindicaciones

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

Su uso en mujeres, niños y adolescentes está contraindicado (ver sección 4.6).

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

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

El inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

Bicalutamida se metaboliza extensivamente en el hígado. Los datos disponibles sugieren que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo cual puede contribuir a un aumento de la acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, bicalutamida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Debe realizarse periódicamente un análisis de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios ocurran en los 6 primeros meses de tratamiento con bicalutamida.

Raramente se han observado cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática con el uso de bicalutamida y se han notificado desenlaces mortales (ver sección 4.8).

El tratamiento con bicalutamida deberá suspenderse si tales cambios son graves.

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 demostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto, se deberá tener precaución al administrarse concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por CYP 3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

El tratamiento de privación 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 Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con Bicalutamida Accord.

La terapia antiandrogénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de la bicalutamida sobre la morfología de los espermatozoides no ha sido evaluado y no se han notificado cambios en los pacientes que recibieron comprimidos de Bicalutamida, los pacientes y/o sus parejas deben seguir anticoncepción adecuada durante el tratamiento y durante 130 días después del tratamiento con Bicalutamida (ver también sección 4.6).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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 estrecha vigilancia del PT / INR y se debe considerar el ajuste de la dosis de anticoagulantes (ver secciones 4.5).

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

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos de LHRH.

Estudios *in vitro* han demostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque los estudios clínicos utilizando antipirina como marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron ninguna evidencia de una interacción potencial con bicalutamida, la exposición media a midazolam (AUC) se incrementó hasta en un 80%, después de la co-administración de bicalutamida durante 28 días.

Para medicamentos con un índice terapéutico estrecho, tal aumento 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 administración concomitante de bicalutamida y compuestos como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Puede ser necesaria una disminución de la dosis para dichos fármacos, especialmente si se produce un efecto exacerbado o adverso del fármaco. Para la ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras del comienzo y la finalización del tratamiento con bicalutamida.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida junto con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría aumentar las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual en teoría podría dar lugar a un aumento de las reacciones adversas.

Estudios *in vitro* han demostrado que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de sus sitios de unión a proteínas. Se ha notificado un incremento del efecto de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran de forma concomitante con bicalutamida. Por lo tanto, se recomienda que, si el tratamiento con bicalutamida se administra en pacientes que están recibiendo de forma concomitante anticoagulantes cumarínicos, se monitorice estrechamente el TP/INR y se debe considerar el ajuste de la dosis de anticoagulantes (ver sección 4.4).

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Bicalutamida Accord 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.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones solamente se han realizado en adultos.

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

##### Embarazo

Bicalutamida Accord está contraindicado en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

### Lactancia

Bicalutamida está contraindicado durante el período de lactancia.

### Fertilidad

Se ha observado un daño reversible de la fertilidad masculina en estudios en animales (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 Bicalutamida reduzca la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, algunos pacientes pueden experimentar ocasionalmente somnolencia. En caso de que el paciente se vea afectado debe actuar con precaución.

### **4.8. Reacciones adversas**

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

**Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
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	Reducción del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la libido, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Somnolencia
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto de miocardio (se han notificado casos fatales) <sup>1</sup> Insuficiencia cardiaca <sup>1</sup>
	No conocida	Prolongación QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (se han notificado desenlaces mortales).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Frecuentes	Dispepsia, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia <sup>2</sup>
	Raros	Fallo hepático <sup>3</sup> (se han

		notificado desenlaces mortales).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia Hirsutismo/recrecimiento de pelo, erupción Sequedad cutánea Prurito
	Raros	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria <sup>4</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

1. Observado casos con agonistas LHRH y antiandrógenos usados para el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo pareció aumentar cuando bicalutamida 50 mg se usó junto con agonistas LHRH.

2. Los cambios hepáticos raramente son graves y frecuentemente han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.

3. En raras ocasiones se produjo insuficiencia hepática en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha establecido con certeza una relación causal. Debe considerarse la monitorización regular de la función hepática (ver también sección 4.4).

4. Puede reducirse por medio de castración concomitante.

#### **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 hay experiencia humana de sobredosis.

No se dispone de antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede que no sea útil ya 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 las constantes vitales.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos  
Código ATC: LO2BB03.

#### Mecanismo de acción

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide, exento de otra actividad endocrina. Se une a los receptores de androgénicos sin activar la expresión genética, inhibiendo así el estímulo androgénico. De esta inhibición resulta una regresión del tumor prostático. Clínicamente, la interrupción del tratamiento con bicalutamida puede resultar en un síndrome de retirada del antiandrógeno en algunos pacientes.

Bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica está localizada casi exclusivamente en el (R)-enantiómero.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Bicalutamida se absorbe bien pero lentamente tras la administración oral. No existe evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos en la biodisponibilidad.

#### Distribución

Bicalutamida está fuertemente unida a proteínas (racémico 96% (R)-enantiómero >99%) y ampliamente metabolizada (vía oxidación y glucuronidación): Sus metabolitos se eliminan a través de los riñones y la bilis en proporciones aproximadamente iguales. Después de la excreción vía biliar, tiene lugar la hidrólisis de glucuronidos. En orina apenas se encuentra bicalutamida no modificada.

#### Biotransformación

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

La administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del (R)-enantiómero de alrededor de 10 veces como consecuencia de su larga vida media.

La administración diaria de 50 mg de bicalutamida produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario del (R)-enantiómero de aproximadamente 9 microgramos/ml.

En el estado estacionario, el (R)-enantiómero, predominantemente activo, representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

#### Eliminación

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.

## Poblaciones especiales

La farmacocinética del (R)-enantiómero no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Existe evidencia de que para los sujetos con insuficiencia hepática grave, el (R)-enantiómero se elimina más lentamente del plasma.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un potente antiandrógeno e inductor del enzima oxidasa de función mixta en animales. Adicionalmente a los cambios en el órgano diana, se han observado tumores tiroideos en animales. Se desconoce la relevancia en humanos.

La atrofia de los túbulos seminíferos de los testículos es un efecto de clase predecible de los antiandrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. La reversión de la atrofia testicular se produjo 4 meses después de la finalización de un estudio de 6 meses en ratas con una exposición a la bicalutamida relevante para humanos. No se observó recuperación a las 24 semanas después de la finalización de un estudio de 12 meses. Sin embargo, la atrofia testicular se revirtió a los 6 meses tras un estudio de 12 meses en perros con una exposición entre 3 y 7 veces superior a la humana. En un estudio de fertilidad con exposición relevante para humanos a la bicalutamida, las ratas macho tuvieron un aumento del tiempo hasta el apareamiento exitoso a las 11 semanas de dosificación, la reversión se observó después de 7 semanas sin dosis.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Almidón glicolato sódico de patata (Tipo A)

Povidona K-30

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa (E 5)

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E-171)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVdC/ aluminio

Bicalutamida Accord se presenta en blísters de 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90, 98 ó 100 comprimidos. Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

#### **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 con la normativa local.

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

Accord Healthcare, S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6ª planta  
08039 Barcelona

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

70473

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

Octubre de 2009.

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

Noviembre 2022