

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Casodex 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg de bicalutamida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 183 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 blancos, redondos, biconvexos, impresos con el logo de Casodex por un lado y con “Cdx 150” por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Cáncer de próstata localmente avanzado:

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad, bien solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Varones adultos incluyendo pacientes de edad avanzada

150 mg una vez al día durante un periodo mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese.

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia con 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 incremento de la acumulación en pacientes con insuficiencia 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

Casodex 150 mg está contraindicado 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 Casodex 150 mg (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bicalutamida es ampliamente metabolizado en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por consiguiente, este fármaco debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Con bicalutamida se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

Se debe 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.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

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

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bicalutamida en pacientes que presenten progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado.

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

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.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no se ha establecido una relación causal con Casodex. 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.

La terapia androgénica 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 Casodex, 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.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de total 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”.

Se ha observado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con Casodex, 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).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios “in vitro” han mostrado que R-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 un potencial de bicalutamida para inhibir el citocromo 3A4, algunos estudios clínicos muestran que no es probable que la magnitud de cualquier inhibición sea de importancia clínica.

Los estudios “in vitro” han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de sus lugares de unión a proteínas. Se han notificado casos de efecto incrementado de warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran de forma concomitante con Casodex. Por tanto, se recomienda que si se administra Casodex a pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, debe monitorizarse estrechamente el PT/IMR y deben considerarse ajustes de dosis del anticoagulante (ver secciones 4.4 y 5.8).

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 Casodex 150 mg, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de Casodex 150 mg 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 (ver sección 4.3) y se debe tener precaución con la co-administración de bicalutamida 150 mg 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 Casodex 150 mg con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

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 antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacin, 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

Embarazo

Casodex 150 mg está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Casodex 150 mg está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el periodo 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

Casodex 150 mg podría afectar a las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deben actuar con precaución.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Frecuencia de las Reacciones Adversas

| Frecuencia | Clasificación por órganos y sistemas | Reacciones Adversas |
|---|---|---|
| Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Exantema |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia |
| | Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a |
| Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Exploraciones complementarias | Aumento de peso |
| | Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia |
| | Trastornos del sistema nervioso | Mareos, somnolencia |
| | Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas |
| | Trastornos renales y urinarios | Hematuria |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea ^b , prurito |
| | Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito |
| | Trastornos vasculares | |
| | Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sofoco Dolor torácico, edema |
| | Trastornos hepato-biliares | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^c |
| | Trastornos psiquiátricos | Disfunción eréctil Disminución de la libido, |

| | | |
|---|---|--|
| | | depresión |
| Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Enfermedad pulmonar intersticial ^d . Se han notificado fallecimientos |
| | Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad, angioedema, urticaria |
| Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | Trastornos hepatobiliares | Fallo hepático ^e . Se han notificado fallecimientos |
| | Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Reacción de fotosensibilidad |
| No conocida | Trastornos cardíacos | Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5) |

^a. La mayoría de los pacientes que reciben Casodex 150 mg como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor de mama.

En los estudios, estos síntomas fueron considerados graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción de la terapia, particularmente después de un tratamiento prolongado.

^b. 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.

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

^d. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. 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 de 150 mg.

^e. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. 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 Casodex de los estudios EPC de 150 mg.

Incremento de TP/IMR: Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos con Casodex (ver secciones 4.4 y 4.5)

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dado que bicalutamida forma parte de los compuestos de la anilida, existe un riesgo teórico de desarrollar metahemoglobinemia. Se ha observado metahemoglobinemia en animales tras una sobredosis. Por consiguiente, un paciente con intoxicación aguda puede presentar cianosis.

No se dispone de antídoto específico, por lo que 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 la orina. Se recomiendan 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, agentes anti-andrógenos, código ATC: L02BB03

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.

Casodex 150 mg es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero (R).

La dosis de 150 mg de bicalutamida se ensayó como un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzado (T3-T4, cualquier N, M0; T1-T2, N+, M0), no metastásico en un análisis combinado de 3 ensayos doble ciego controlados con placebo en 8.113 pacientes, a los que se administró 150 mg de bicalutamida como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (principalmente radiación de haz externo). Tras una mediana de seguimiento de 7,4 años, el 27,4% y el 30,7% de todos los pacientes tratados con 150 mg de bicalutamida y con placebo respectivamente, habían experimentado progresión objetiva de la enfermedad.

En la mayoría de los grupos de pacientes, se observó una disminución en el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad, pero fue más evidente en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por ello, el médico podrá decidir si la estrategia óptima de tratamiento para un paciente con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, particularmente en el estadio adyuvante tras la prostatectomía radical, puede ser diferente a la terapia hormonal hasta que aparezcan signos de progresión de la enfermedad.

Tras una mediana de seguimiento de 7,4 años no se observó diferencia en la supervivencia global, con una mortalidad del 22,9% (HR= 0,99; IC95% 0,91 a 1,09), aunque se observaron algunas tendencias en los análisis exploratorios por subgrupo.

Los datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 2 Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

| <i>Población de análisis</i> | <i>Acontecimientos (%) en pacientes con Casodex 150 mg</i> | <i>Acontecimientos (%) en pacientes con placebo</i> | <i>“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC 95%)</i> |
|------------------------------|--|---|--|
| “Esperar y ver” | 193/335 (57,6) | 222/322 (68,9) | 0,60 (0,49 a 0,73) |
| Radioterapia | 66/161 (41,0) | 86/144 (59,7) | 0,56 (0,40 a 0,78) |
| Prostatectomía radical | 179/870 (20,6) | 213/849 (25,1) | 0,75 (0,61 a 0,91) |

Tabla 3 Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

| <i>Población de análisis</i> | <i>Fallecimientos (%) en pacientes con Casodex 150 mg</i> | <i>Fallecimientos (%) en pacientes con placebo</i> | <i>“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC 95%)</i> |
|------------------------------|---|--|--|
| “Esperar y ver” | 164/335 (49,0) | 183/322 (56,8) | 0,81 (0,66 a 1,01) |
| Radioterapia | 49/161 (30,4) | 61/144 (42,4) | 0,65 (0,44 a 0,95) |

En los pacientes con enfermedad localizada en tratamiento sólo con 150 mg de bicalutamida, no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. En estos pacientes hubo una tendencia hacia una menor supervivencia en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo (HR= 1,16; IC95% 0,99 a 1,37), en base a lo cual la relación beneficio/riesgo para la utilización de Casodex 150 mg en este grupo de pacientes no se considera favorable.

En otro programa distinto, en un análisis combinado de dos estudios con 480 pacientes con cáncer de próstata no metastásico (M0) no tratados previamente, se evaluó la eficacia de 150 mg de bicalutamida en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico en los que está indicada la terapia hormonal inmediata. A una mortalidad del 56%, no hubo diferencia global estadísticamente significativa en la supervivencia (RR=1,05 (IC 0,81 a 1,36) p=0,699) o tiempo hasta la progresión (RR=1,20 (IC 0,96 a 1,51) p=0,107) entre Casodex 150 mg y la castración. Para el subgrupo de pacientes cuyos datos de Calidad de Vida estaban disponibles, existió una tendencia global a favor de Casodex 150 mg diario, comparado con castración, con unos beneficios estadísticamente significativos demostrados en cuanto a interés sexual (p=0,029) y capacidad física (p=0,046).

Un análisis combinado de 2 estudios clínicos en 805 pacientes con carcinoma de próstata metastático (M1) que aún no habían recibido tratamiento, con una tasa de mortalidad esperada del 43%, ha mostrado que el tratamiento con bicalutamida 150 mg es menos eficaz que la orquiectomía en lo que se refiere al tiempo de supervivencia (razón de riesgo instantáneo=1,30 [intervalo de confianza 1,04 – 1,65]), con una diferencia estimada de 42 días para un tiempo de supervivencia medio de 2 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Bicalutamida es adecuadamente absorbida después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

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

Durante la administración diaria de Casodex 150 mg se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 22 mcg/ml en el estado estacionario. En dicho estado el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La administración diaria de una dosis de 150 mg de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media.

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, insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con insuficiencia 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 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 potente de los receptores de andrógenos y en animales un inductor de las oxidasas de función mixta, produciéndose en éstos cambios en los órganos diana, incluido estimulación tumoral, que se relacionan con estas dos actividades. No se ha observado inducción enzimática en el hombre.

La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase de los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. En un estudio a dosis repetidas en ratas de 6 meses de duración a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática en humanos a las dosis máxima recomendada, se observó una reversión de la atrofia testicular a los 4 meses de finalizar el estudio; sin embargo esta reversión no fue observada a los 6 meses de finalizar un estudio de 12 meses de duración a una dosis que alcanzó aproximadamente 0,9 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada. En perros a una dosis que alcanzó aproximadamente 3 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, la incidencia de atrofia testicular fue la misma en perros tratados y no tratados después de un período de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática obtenida en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó después de 11 semanas de tratamiento que las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito. En este estudio se observó reversión tras 7 semanas sin tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón glicolato sódico de patata
Povidona K-30 (E1201)
Estearato de magnesio (E470b)
Hipromelosa (E464)
Macrogol 300
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/aluminio conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.927

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

02 Marzo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

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