

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Bluefish 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de bicalutamida. Excipiente(s):  
Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 188,0 mg de lactosa monohidrato  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película  
Blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con capa entérica, con diámetro de 10.5mm, y ranurados en una cara. La ranura es sólo para facilitar la ruptura y facilidad de tragar y no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida Bluefish 150 mg está indicado 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).

También está indicada para el control del cáncer de próstata no metastásico localmente avanzado, cuando la castración quirúrgica u otra intervención médica no se consideran apropiadas o aceptables.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos varones incluyendo pacientes de edad avanzada:*

La dosis es un comprimido de 150 mg al día, por vía oral.

Bicalutamida debe tomarse continuamente al menos durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad.

*Poblaciones especiales*

*Insuficiencia renal:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

*Insuficiencia hepática:*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Puede producirse un aumento en la acumulación del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.4).

*Población pediátrica*

Bicalutamida 150 mg está contraindicada en niños (ver sección 4.3).

##### Forma de administración

Vía Oral

### 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 Bicalutamida con terfenadina, astemizol o cisaprida (ver sección 4.5).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Bicalutamida se metaboliza ampliamente en el hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en pacientes con disfunción hepática grave y esto podría conllevar un aumento de la acumulación de bicalutamida. Por consiguiente, Bicalutamida debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Se deberá considerar la realización periódica de análisis de la función hepática con motivo de los posibles cambios hepáticos. Los primeros cambios pueden ocurrir en los primeros 6 meses de tratamiento con Bicalutamida Bluefish.

Raramente se han observado cambios hepáticos graves y fallo hepático con la administración de Bicalutamida y se han notificado fallecimientos (ver sección 4.8).

Si se producen cambios graves debe interrumpirse el tratamiento con Bicalutamida.

Los pacientes que tienen una progresión objetiva de la enfermedad, junto con PSA elevado, la terapia de cese de Bicalutamida Bluefish 150 mg debe ser considerada.

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).

Raramente, se han comunicado casos de reacciones de fotosensibilidad en pacientes que toman Bicalutamida. Se debe aconsejar al paciente evitar la excesiva exposición directa a la luz solar o luz UV mientras tome Bicalutamida y considerar el uso de protector solar. En caso en que la reacción fotosensitiva persista o empeore, deberá iniciarse un tratamiento sintomático apropiado.

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 Torsades de Pointes antes de iniciar el tratamiento con Bicalutamida.

Bicalutamida Bluefish 150 mg 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.

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.

En pacientes que reciben tratamiento con bicalutamida, se ha observado una potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina, lo que resulta en un aumento del Tiempo de Protrombina (TP) y del Ratio

Internacional Normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con el riesgo de hemorragia por lo que se aconseja la monitorización temprana del TP/INR y el ajuste de la dosis de anticoagulante (ver secciones 4.5 y 4.8).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 150 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

Los estudios in vitro muestran que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con menores efectos inhibidores 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 interacción potencial de fármacos con bicalutamida, la exposición media de midazolam (AUC) se incrementó hasta en un 80%, después de la coadministración de bicalutamida durante 28 días. Este aumento podría ser de relevancia para fármacos con un estrecho margen terapéutico. Por ello, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado (ver sección 4.3) y se recomienda precaución con la administración simultánea de bicalutamida con compuestos como la ciclosporina y los antagonistas del calcio.

Puede ser necesaria la reducción de la dosificación de estos medicamentos, sobre todo si hay evidencias de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Para la ciclosporina, se recomienda supervisar atentamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o interrupción del tratamiento con Bicalutamida.

Se debe tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo, cimetidina y el ketoconazol. En teoría, esto podría causar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, que teóricamente, podrían conducir a un aumento de los efectos adversos.

Los estudios in vitro muestran que bicalutamida desplaza 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 bicalutamida. Por ello se recomienda que si se administra Bicalutamida Bluefish 150 mg en pacientes que ya están recibiendo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, debe monitorizarse estrechamente el PT/INR y deben considerarse ajustes de dosis del anticoagulante (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 ID (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

#### Población pediátrica

Sólo han sido realizados estudios de interacción en adultos

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

##### Embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe ser administrado en mujeres embarazadas

## Lactancia

Bicalutamida está contraindicada 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

Es poco probable que bicalutamida afecte a la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas. No obstante, se puede producir ocasionalmente somnolencia. Los pacientes afectados deberán actuar con cuidado.

### 4.8. Reacciones adversas

En esta sección, las reacciones adversas se definen de la siguiente manera: 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 ( $< 1/10.000$ ); Desconocidas (no pueden estimarse con los datos disponibles).

**Tabla 1: Frecuencia de Reacciones Adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Disminución de la libido, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos, somnolencia
Trastornos cardíacos	No conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Frecuente	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos:	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>e</sup> (se han notificado fallecimientos)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatotoxicidad, ictericia e hipetransaminasemia <sup>a</sup>
	Raro	Fallo hepático <sup>d</sup> (se han notificado fallecimientos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción cutánea.
	Frecuente	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento del pelo, sequedad de la piel <sup>c</sup> , prurito
	Rara	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Hematuria
	Muy frecuente	Ginecomastia y sensibilidad

		mamaria <sup>b</sup>
	Frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia,
	Frecuente	Dolor torácico, edema
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso

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

b. La mayoría de los pacientes que reciben Bicalutamida 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.

c. Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad de la piel” fueron codificados bajo el término COSTART de “erupción cutánea”. 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.

d. Recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de los datos post comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de reacciones adversas de fallo hepático notificadas en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg

e. Recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de los datos post comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de reacciones adversas de neumonía intersticial notificadas en el periodo de tratamiento aleatorio de los estudios EPC de 150 mg.

Incremento de PT/INR: Durante la experiencia poscomercialización 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 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](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

No existe experiencia humana de sobredosis. No existe un antídoto específico, por lo que el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda ya que bicalutamida presenta una elevada unión a las proteínas y no se recupera inalterada en la orina. Se recomiendan cuidados paliativos, incluyendo la supervisión frecuente de las constantes vitales.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiandrógenos, código ATC: L02BB03.

#### Mecanismo de acción

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, exento de cualquier otra actividad endocrina. Se une a los receptores androgénicos no mutados o normales, sin activar la expresión génica y por consiguiente inhibe el estímulo androgénico. Causando esta inhibición se consigue la regresión del tumor prostático.

Clínicamente, la interrupción del tratamiento con bicalutamida puede provocar síndrome de supresión del antiandrógeno en un subgrupo de pacientes.

## Eficacia clínica y seguridad

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 metastático en un análisis combinado de 3 ensayos doble ciego controlados con placebo en 8.113 pacientes, a los que se administró 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 9,7 años, el 36,6% y el 38,17% de todos los pacientes tratados con 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 9,7 años no se observó diferencia en la supervivencia global, con una mortalidad del 31,4% (HR= 1,01; IC95% 0,94 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 el tiempo, basado en el estimador de Kaplan-Meier, en pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

**Tabla 2 Proporción de pacientes con enfermedad localmente avanzada con progresión de la enfermedad en el tiempo por subgrupo de tratamiento**

Población de análisis	Brazo de tratamiento	Acontecimientos (%) a los 3 años	Acontecimientos (%) a los 5 años	Acontecimientos (%) a los 7 años	Acontecimientos (%) a los 10 años
"Esperar y ver" (n=657)	Bicalutamida 150 mg	19.7%	36.3%	52.1%	73.2%
	placebo	39.8%	59.7%	70.7%	79.1%
Radioterapia (n=305)	Bicalutamida 150 mg	13.9%	33.0%	42.1%	62.7%
	placebo	30.7%	49.4%	58.6%	72.2%
Prostatectomía radical (n=1719)	Bicalutamida 150 mg	7.5%	14.4%	19.8%	29.9%
	placebo	11.7%	19.4%	23.2%	30.9%

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

Población de análisis	Brazo de tratamiento	Acontecimientos (%) a los 3 años	Acontecimientos (%) a los 5 años	Acontecimientos (%) a los 7 años	Acontecimientos (%) a los 10 años
-----------------------	----------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------

"Esperar y ver" (n=657)	Bicalutamida 150 mg	14.2%	29.4%	42.2%	65.0%
	placebo	17.0%	36.4%	53.7%	67.5%
Radioterapia (n=305)	Bicalutamida 150 mg	8.2%	20.9%	30.0%	48.5%
	placebo	12.6%	23.1%	38.1%	53.3%
Prostatectomía radical (n=1719)	Bicalutamida 150 mg	4.6%	10.0%	14.6%	22.4%
	placebo	4.2%	8.7%	12.6%	20.2%

En los pacientes con enfermedad localizada en tratamiento sólo con bicalutamida, no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en pacientes con enfermedad localizada que recibieron bicalutamida como tratamiento adyuvante, tras recibir radioterapia (RR=0.98; 95% IC 0.80 a 1.20) o prostatectomía radical (RR=1.03; 95% IC 0.85 a 1.25). En pacientes con enfermedad localizada, que fueron controlados mediante "esperar y ver", hubo también una tendencia hacia una menor supervivencia en comparación con pacientes en tratamiento con placebo (RR=1.15; 95% IC 1.00 a 1.32), en base a lo cual la relación beneficio/riesgo para la utilización de bicalutamida 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 castración inmediata. A una mortalidad del 56% y una mediana de seguimiento de 6,3 años, no hubo diferencia global estadísticamente significativa en la supervivencia (RR=1,05 (IC 0,81 a 1,36) entre bicalutamida y la castración, sin embargo, la equivalencia de los dos tratamientos no se pudo concluir estadísticamente.

Un análisis combinado de 2 estudios clínicos en 805 pacientes con carcinoma de próstata metastásico (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 (RR=1,30 [IC 1,04 a 1,65]), con una diferencia estimada de 42 días (6 semanas) para un tiempo de supervivencia medio de 2 años.

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Bicalutamida es bien absorbida tras la administración oral. No hay evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

El enantiómero (S) se elimina relativamente deprisa en comparación con el enantiómero (R). Éste último presenta una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

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.

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

### Eliminación

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el semen de los pacientes en tratamiento con 150 mg 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 a 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 potente antiandrógeno y un inductor de las oxidasas de función mixta en animales, produciendo cambios en los órganos diana, incluido estimulación tumoral (células de Leydig, tiroide e hígado), 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 (rata y perro). La reversión completa de la atrofia testicular se observó 24 semanas después de un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 12 meses en ratas, aunque la reversión funcional fue evidente en los estudios de reproducción 7 semanas después del final de un período de dosificación de 11 semanas. Los cambios se observan en dosis que recuerdan a las dosis clínicas (dosis entre 0,6 y 2 veces mayores en ratas y 3 a 7 veces mayores en perros). En el hombre, debe suponerse un período de reducción de la fertilidad o infertilidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa (monohidrato)

Povidona K- 25

Glicolato sódico de almidón de patata (Tipo A)

Estearato magnésico

#### Película de recubrimiento

Opadry OY-S-9622 consistente en:

Hipromelosa 5 Cp (E464)

Dióxido de titanio (E 171)

Propilenglicol

## **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**

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio

Envases con 14, 28, 30, 90, 98 o 100 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna en especial.

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**

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013 100 28 Estocolmo

Suecia

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

Bicalutamida Bluefish 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71987

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

Marzo 2011

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

Enero 2024