

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Combix 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipientes: lactosa monohidrato, 67,50 mg por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos redondos, biconvexos, recubiertos con película, de color blanco o casi blanco, con la marca “ZE 57” en una de las caras y lisa la otra 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

Varones adultos incluyendo pacientes geriátricos:

Un comprimido (50 mg) una vez al día con o sin alimentos, administrado por vía oral. El tratamiento con bicalutamida debe iniciarse bien 3 días antes o al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños y adolescentes:

Bicalutamida está contraindicada en niños y adolescentes.

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. El medicamento puede acumularse en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a bicalutamida o a alguno de los excipientes.
- Bicalutamida está contraindicada en mujeres, en niños y en adolescentes.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 Combix.

El inicio del tratamiento debe ser supervisado por un médico especialista.

Bicalutamida se metaboliza ampliamente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática grave, y esto podría originar un aumento de la acumulación de bicalutamida. Por tanto, bicalutamida debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Debe considerarse 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 del tratamiento con bicalutamida.

Raramente se han observado cambios hepáticos graves y fallo hepático en pacientes tratados con bicalutamida. El tratamiento con bicalutamida debe interrumpirse si los cambios son graves (ver sección 4.8).

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

Se ha observado una reducción de la tolerancia a la glucosa en varones en tratamiento con agonistas de la LHRH. Puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en aquellos pacientes que ya sufren diabetes. Por tanto, debe considerarse la monitorización de la glucosa en sangre en pacientes en tratamiento con bicalutamida en combinación con agonistas de LHRH.

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Bicalutamida Combix 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 m (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.

No hay ninguna evidencia de interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas entre bicalutamida y análogos LHRH.

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

Aunque estos 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.

Aunque los estudios clínicos que utilizaron antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron ninguna evidencia de interacción medicamentosa potencial con bicalutamida, la exposición (AUC) media a midazolam aumentó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida durante 28 días. Para medicamentos con un estrecho margen terapéutico, este aumento podría ser relevante. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida (ver sección 4.3), y debe tenerse precaución cuando bicalutamida se administra conjuntamente con medicamentos como ciclosporina y bloqueantes de los canales del calcio. Puede ser necesario reducir la dosis de estos medicamentos, sobre todo si existe evidencia de potenciación o de reacciones adversas. En el caso de ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o interrupción del tratamiento con bicalutamida.

Debe tenerse precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros medicamentos que puedan inhibir la oxidación del medicamento como, por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. Puede originar un aumento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, que teóricamente podría producir un incremento 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 estén en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, se monitorice estrechamente el tiempo de protrombina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Bicalutamida está contraindicada en mujeres, y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que bicalutamida afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia. Los pacientes afectados deben tener precaución.

4.8 Reacciones adversas

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).

Clasificación por órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo

inmunológico		edema angioneurótico y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la libido, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Frecuentes	Mareo Somnolencia
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca, angina de pecho, alteraciones como el alargamiento de los intervalos PR y QT, arritmias y cambios no específicos del electrocardiograma.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas Dispepsia, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Raras	Hepatotoxicidad, niveles elevados de transaminasas, ictericia ¹ Fallo hepático ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, hirsutismo/renacimiento del pelo, sequedad de la piel, prurito, erupción
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes Frecuentes	Sensibilidad mamaria y ginecomastia ³ Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, dolor torácico, edema
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso

¹ Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con el tratamiento continuado o tras la interrupción del tratamiento.

² La insuficiencia hepática ha tenido lugar raramente en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha establecido con certeza una relación de causalidad. Debe considerarse la revisión periódica de la función hepática (ver sección 4.4).

³ Puede reducirse mediante la castración concomitante.

Además, en los ensayos clínicos se notificaron las siguientes experiencias adversas durante el tratamiento con bicalutamida con o sin análogos de LHRH (de acuerdo con la opinión de los investigadores, estas experiencias se consideraron posibles reacciones adversas con una frecuencia $\geq 1\%$):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia

Muy raras: trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: diabetes mellitus, aumento de peso

Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, pérdida de peso

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, insomnio

Poco frecuentes: somnolencia

Trastornos cardiacos

Muy raras: insuficiencia cardiaca, angina de pecho, alteraciones de la conducción incluida la prolongación de los intervalos PR y QT, arritmias y cambios ECG inespecíficos

-Frecuencia no conocida/rara/poco frecuente*: prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).
*la frecuencia que se obtenga de ensayos clínicos/estudios de seguridad, si no existen datos disponibles deberá ser frecuencia no conocida.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento

Poco frecuentes: sequedad de boca, dispepsia, flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción, sudoración, hirsutismo

Poco frecuentes: alopecia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: nicturia

Muy frecuentes: disminución de la libido, disfunción eréctil, impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema, dolor general, dolor pélvico, escalofríos

Poco frecuentes: dolor abdominal, dolor torácico, cefalea, dolor de espalda, dolor cervical

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 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 hay un antídoto específico, por lo que el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser útil ya que bicalutamida se une fuertemente a proteínas plasmáticas y no se recupera como medicamento inalterado 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, antiandrógenos.

Código ATC: L02B B03.

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. Esta inhibición causa la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento con este medicamento puede dar lugar clínicamente a un síndrome de retirada del anti-andrógeno.

En un amplio estudio clínico controlado con una mediana de seguimiento de 95 semanas, comparando bicalutamida a una dosis de 50 mg más análogo LHRH y flutamida más análogo LHRH, el tiempo hasta fallo del tratamiento no fue diferente entre ambas terapias.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bicalutamida se absorbe bien tras su administración oral. No existe ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

El enantiómero S sufre un aclaramiento rápido en comparación con el enantiómero R, que tiene una semivida de eliminación plasmática de una semana, aproximadamente.

Con la administración diaria regular de bicalutamida, la concentración plasmática del enantiómero R es, aproximadamente 10 veces superior, debido a la prolongada semivida de eliminación.

Las concentraciones plasmáticas del enantiómero R alcanzan, aproximadamente, 9 microgramos/ml en el caso de una dosis diaria de 50 mg de bicalutamida. Del número total de enantiómeros presentes en plasma en el estado de equilibrio, hay un 99% de enantiómero R, que tiene una participación dominante en el efecto terapéutico.

La farmacocinética del enantiómero R no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o hepática leve a moderada. Se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática grave el enantiómero R se elimina más lentamente del plasma.

Bicalutamida presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (racemato 96%, R-bicalutamida 99,6%) y se metaboliza ampliamente (por oxidación y glucuronidación). Sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales. Tras la excreción biliar se produce la hidrólisis de los glucurónidos. Raramente se presenta en la orina, bicalutamida metabolizada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un antagonista puro y potente de los receptores androgénicos en animales de experimentación y en humanos. La principal actividad farmacológica secundaria es la inducción de CYP450 dependiente de oxidasas de función mixta en el hígado. No se ha observado inducción enzimática en humanos. Los cambios en el órgano diana en animales, 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 antiandrógenos 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
Almidón glicolato de sodio de patata
Povidona K-25 (E1201)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento:

Opadry blanco 02B58839: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171) y macrogol.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30° C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/Al.
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2. Edificio 2.
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.275

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

Enero de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2014