

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Teva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 35 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido redondo, recubierto con película, de color blanco o blanquecino grabado con “93” por una cara y con “220” por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos varones incluyendo varones de edad avanzada: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con Bicalutamida deberá iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH o que la castración quirúrgica.

Población pediátrica: Bicalutamida está contraindicado en niños y adolescentes.

Alteración renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal.

Alteración hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática leve. Puede producirse incremento de la acumulación de bicalutamida en pacientes con alteración hepática de moderada a grave (ver apartado 4.4.).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y en menores de 18 años (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 tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión directa de un especialista.

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

Se han observado raramente cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática en pacientes tratados con bicalutamida y se han notificado fallecimientos (ver apartado 4.8.); no obstante, la terapia con este fármaco deberá interrumpirse si tales cambios son graves.

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

El tratamiento de supresión androgénica puede prolongar el intervalo QT
En pacientes con antecedentes o factores de riesgo para la 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 de pointes antes de iniciar el tratamiento con Bicalutamida Teva.

En varones en tratamiento con agonistas LHRH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa. 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.

Advertencias sobre excipientes:

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

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 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; por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, deberá monitorizarse estrechamente el tiempo de protrombina.

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 bicalutamida, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de

bicalutamida 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 y se deberá tener precaución con la co-administración de bicalutamida 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 deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, ésto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Deberá evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Bicalutamida Teva 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 puede prolongar el intervalo QT

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que bicalutamida afecte las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria; no obstante, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deberán actuar con precaución.

4.8. Reacciones adversas

En general, bicalutamida ha sido bien tolerado y con pocas retiradas debidas a acontecimientos adversos.

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas

Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Bicalutamida 50 mg/día (+ análogos LHRH)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Somnolencia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Frecuentes	Dispepsia, flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes</i>	Alopecia, hirsutismo/re-crecimiento del pelo, piel seca, prurito,erupción
	<i>Raras</i>	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	<i>Muy frecuentes</i>	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Muy frecuentes</i>	Ginecomastia, sensibilidad mamaria ^b
	<i>Frecuentes</i>	Disfunción erectil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	<i>Muy frecuentes</i>	Astenia, edema
	<i>Frecuentes</i>	Dolor en el pecho
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes</i>	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuentes</i>	Disminución de la líbido, depresión
Trastornos cardiacos	<i>Frecuentes</i>	Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ^g , insuficiencia cardiaca ^g
	<i>Frecuencia no conocida</i>	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes</i>	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^c
	<i>Raras</i>	Insuficiencia hepática ^f (se ha notificado fallecimientos)
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes</i>	Aumento de peso
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes</i>	Enfermedad pulmonar intersticial ^e (se han notificado fallecimientos)

b. Puede reducirse mediante la castración concomitante.

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

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 neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg

f. 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 insuficiencia hepática notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg

g Se ha observado en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas LHRH y anti-andrógenos empleados en el tratamiento de cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo al emplear 150 mg de bicalutamida como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

Adicionalmente, en ensayos clínicos durante el tratamiento con bicalutamida junto con un análogo LHRH, se han comunicado las siguientes reacciones adversas (como posibles reacciones adversas al fármaco, según la opinión de los investigadores clínicos, con una frecuencia $\geq 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre estos acontecimientos y el tratamiento farmacológico; siendo algunos de los acontecimientos notificados, los que normalmente se presentan en pacientes geriátricos:

Trastornos cardíacos: Fallo cardíaco.

Trastornos gastrointestinales: Anorexia, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, flatulencia.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, insomnio, somnolencia, disminución de la libido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea.

Trastornos renales y urinarios: Nicturia

Trastornos del aparato reproductor: Impotencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, rash, sudoración, hirsutismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Diabetes mellitus, hiperglucemia, edema, aumento de peso, pérdida de peso.

Trastornos generales: Dolor abdominal, dolor torácico, cefaleas, dolor, dolor pélvico y escalofríos.

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 existe experiencia de sobredosis en humanos. No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento deberá 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 recomienda, cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes anti-andrógenos
Código ATC: L02BB03

La bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo, exento de otra actividad endocrina. La bicalutamida es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero-(R). 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.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La bicalutamida es bien absorbido después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

La bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, R-bicalutamida 99,6%) 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 dosis de 50 mg de bicalutamida se observó que en estado de equilibrio, el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media. El metabolismo y la eliminación son diferentes para cada enantiómero.

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, alteración renal o hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con alteración hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La bicalutamida es un potente anti-andrógeno y en animales un inductor del enzima oxidasa de función mixta. En animales los cambios en el órgano diana, incluyendo inducción del tumor, fueron identificados y atribuidos a la actividad anti-androgénica de Bicalutamida. En el hombre no se ha observado inducción enzimática. En estudios de toxicidad crónica en perros se detectó acortamiento del intervalo P-R. Se considera que ninguno de los hallazgos de los ensayos preclínicos tiene relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado. La bicalutamida no presenta actividad genotóxica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Bicalutamida Teva contiene los siguientes excipientes:

Celulosa microcristalina (Avicel PH-102), Povidona (PVP K-30), Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato sódico, Lactosa monohidrato, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio.

Recubrimiento: Opadry OY-GM-28900 blanco (Hipromelosa (E 464), Polidextrosa (E 1200), dióxido de titanio (E 171), Macrogol 4000) y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el embalaje original

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos de 50 mg de Bicalutamida por comprimido.

La naturaleza del envase es: blisters de PVC/PVdC transparentes – aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
Alcobendas, 28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

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/>