

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Bexal 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 63,875 mg de lactosa monohidrato
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos blancos, o casi blancos, redondos, convexos, con el símbolo “B” en una cara y “50” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 pacientes de edad avanzada:

Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con bicalutamida se debe iniciar 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Población pediátrica:

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

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

El comprimido debe tomarse entero, sin masticar, con ayuda de agua, e independientemente de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento 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 bicalutamida.

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 medicamento 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); el tratamiento con este medicamento se debe interrumpir 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 del tratamiento con bicalutamida.

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

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

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), este medicamento sólo debería usarse con precaución en estos pacientes.

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.

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 bicalutamida, 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.

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.

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, se debe monitorizar 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 medicamentos 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 mismo. Para ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese del tratamiento con bicalutamida.

Se debe tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros medicamentos que puedan inhibir la oxidación del medicamento 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.

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, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el período 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

Bicalutamida puede afectar las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, se debe considerar 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 sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Trastornos vasculares	Sofoco
	Trastornos renales y urinarios	Hematuria
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema
	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 del sistema nervioso	Somnolencia
	Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ^b , insuficiencia cardiaca ^b
	Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, flatulencia
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, exantema
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^c
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil
	Trastornos psiquiátricos	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 del sistema inmunológico	Reacción de fotosensibilidad
No conocida	Trastornos cardiacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

^a Puede reducirse mediante la castración concomitante.

^b 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.

^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 bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg.

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 se han notificado casos de sobredosis en humanos. 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 recomienda, 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, anti-andrógenos
Código ATC: L02BB03

Mecanismo de acción

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 medicamento puede dar lugar a un síndrome de retirada del anti-andrógeno.

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

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

Absorción

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

Distribución

Bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, enantiómero-(R) >99).

Metabolismo y Biotransformación

Bicalutamida se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación):

Eliminación

Los metabolitos de bicalutamida se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 9 microgramos/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 50 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 alteración 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 en los animales de experimentación y los seres humanos. Su principal acción farmacológica secundaria es la inducción de oxidasas de función mixta dependientes del CYP 450 en el hígado. No se ha observado inducción enzimática en humanos. En animales los cambios en el órgano diana, 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 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 la 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

Núcleo del comprimido:

Almidón Glicolato sódico (tipo A) de patata
Estearato magnésico
Lactosa monohidrato
Povidona
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido: Opadry II. Blanco compuesto por:

Dióxido de titanio (E 171)
Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Polietilenglicol
Triacetina

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

Se presenta en blísteres de PVC/PVDC/Aluminio conteniendo 30 y 500 comprimidos.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A
Avda Osa Mayor 4, área B
28032 Aravaca Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.:68457

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

Febrero 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2018

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/>