

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Aurovitas Spain 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 60,44 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo, biconvexo, con la marca BCM 50 en una 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

Posología

Varones adultos incluyendo personas de edad avanzada: la dosis es de un comprimido de 50 mg una vez al día, administrado por vía oral.

El tratamiento con bicalutamida debe iniciarse al menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

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 de la acumulación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Bicalutamida no está indicada en niños y adolescentes.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con algún líquido.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Deben realizarse controles periódicos de la función hepática para detectar posibles cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de estos cambios ocurran en los 6 primeros meses del tratamiento con bicalutamida.

Raramente, se han observado cambios hepáticos graves y fallo hepático en pacientes tratados con bicalutamida y se han notificado fallecimientos (ver sección 4.8.). Debe interrumpirse el tratamiento con bicalutamida si los cambios son graves.

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 demostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP3A4), por lo que debe tenerse precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

Raramente, se han notificado reacciones de fotosensibilidad en pacientes que toman 50 mg de bicalutamida. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición directa a la luz solar excesiva o a la luz ultravioleta mientras toman 50 mg de bicalutamida y se puede considerar el uso de protectores solares. En los casos en que la reacción de fotosensibilidad sea más persistente y/o grave, se debe iniciar un tratamiento sintomático adecuado.

La terapia de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes de o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio/riesgo incluyendo el potencial para producir Torsade de 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 esperma 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 después de finalizar el tratamiento.

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

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 hay ninguna evidencia de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre bicalutamida y los análogos de LHRH.

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

Aunque los estudios clínicos usando antipirina como marcador de la actividad (CYP) del citocromo P450 no demostraron ninguna evidencia de interacción medicamentosa potencial con bicalutamida, la exposición media a midazolam (AUC) aumentó hasta un 80% tras la administración conjunta 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 canales de calcio. Puede ser necesario reducir la dosis de estos medicamentos, sobre todo si hay evidencia de potenciación o de reacciones adversas. En el caso de ciclosporina, se recomienda que se monitoricen 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 pueden inhibir la oxidación del medicamento, p. ej., cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar aumento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, que teóricamente podría producir un aumento de las reacciones adversas.

Estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de su lugar de unión a proteínas. Se han notificado casos de aumento del efecto de warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran junto con bicalutamida. Por lo tanto, se recomienda que si se administra bicalutamida en pacientes que ya estén en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, se debe monitorizar estrechamente el PT/INR (Tiempo de Protrombina/Índice Normalizado Internacional) y considerar los ajustes de la dosis del anticoagulante (ver las 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 Torsades de Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no se debe administrar a mujeres embarazadas.

Lactancia

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no se debe administrar en mujeres 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

Es poco probable que bicalutamida afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente, puede aparecer 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).

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, angioedema, 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	Mareo
	Frecuentes	Somnolencia
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ⁴ , insuficiencia cardiaca ⁴
	Frecuencia no conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial ⁵ (se han notificado fallecimientos)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Frecuentes	Dispepsia, flatulencia

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ¹
	Raros	Insuficiencia hepática ² (se han notificado fallecimientos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, hirsutismo/re-nacimiento del pelo, sequedad de la piel, prurito, erupción
	Raras	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ³
	Frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, edema
	Frecuentes	Dolor en el pecho
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso

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

² Se ha recogido como reacción adversa tras la revisión de los datos postcomercialización. La frecuencia se ha determinado 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.

³ Puede reducirse mediante la castración concomitante.

⁴ Observado en un estudio fármaco-epidemiológico de agonistas de LHRH y antiandrogénicos utilizados en el tratamiento de cáncer prostático. Parece ser que el riesgo aumentó cuando se utilizaron 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas de LHRH, pero no se evidenció un aumento del riesgo cuando se utilizaron 150 mg de bicalutamida en monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

⁵ Se ha recogido como reacción adversa tras la revisión de los datos postcomercialización. La frecuencia se ha determinado 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.

Incremento del TP/INR: durante la experiencia post-comercialización 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

4.9. Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en humanos. No hay un antídoto específico; 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. Están indicados cuidados de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiandrógenos, código ATC: L02BB03

Mecanismo de acción

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, desprovisto de otra actividad endocrina. Se une a los receptores de andrógenos sin activar la expresión génica, inhibiendo así el estímulo androgénico. De esta inhibición resulta una regresión del tumor prostático. Clínicamente, la interrupción del tratamiento puede dar lugar a un síndrome de retirada antiandrogénico en algunos pacientes.

Bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica corresponde casi exclusivamente al enantiómero (R).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bicalutamida se absorbe bien tras su administración oral. No existe evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

Distribución

La bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas (racemato 96%, enantiómero-(R) 99,6%) y se metaboliza ampliamente (por oxidación y glucuronidación). Sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

Biotransformación

El enantiómero (S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero (R), presentando este último una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente una semana.

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

La administración diaria de 50 mg de bicalutamida produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario del enantiómero (R) de aproximadamente 9 microgramos/ml. En el estado estacionario, el enantiómero (R), predominantemente activo, representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

Eliminación

En un ensayo clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el semen de los hombres 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 µg/kg; siendo este valor inferior al requerido para inducir cambios en la descendencia en animales de laboratorio.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del enantiómero (R) no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o 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

Bicalutamida es un potente antiandrógeno y en animales un inductor del enzima oxidasa de función mixta. En animales, los cambios en el órgano diana, incluyendo inducción del tumor (Células de Leydig, tiroides, hígado), están relacionados con estas actividades. La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase previsto de los antiandrógenos y se ha observado en todas las especies examinadas. La reversión de la atrofia testicular se produjo a los 4 meses después de completar la dosificación en un estudio de ratas de 6 meses (a dosis de aproximadamente 1,5 veces las concentraciones terapéuticas humanas a la dosis recomendada de 50 mg). Esta reversión no fue observada a las 24 semanas después de finalizar el tratamiento en un estudio de ratas de 12 meses de duración (a dosis de aproximadamente 2 veces las concentraciones humanas a la dosis humana recomendada de 50 mg). En perros, después de 12 meses de administración repetida (a dosis de aproximadamente 7 veces las concentraciones terapéuticas humanas a la dosis humana recomendada de 50 mg), la incidencia de atrofia testicular fue la misma en los perros tratados y de control después de un período de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad (a dosis de aproximadamente 1,5 veces las concentraciones terapéuticas humanas a la dosis humana recomendada de 50 mg), después de 11 semanas de tratamiento, las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito; se observó reversión tras 7 semanas sin tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Crospovidona
Povidona K-29/32
Estearato de magnesio
Laurilsulfato de sodio

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E 171)

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/PE/PVDC/Aluminio.

Los envases contienen 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 ó 280 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere precauciones especiales de manipulación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.971

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2007

Fecha de la renovación de la autorización: Agosto 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2024

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