

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Bluefish 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 contiene 62,7 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película blancos, redondos y biconvexos, con un diámetro de 6,5 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado, en uso concomitante con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) o con la eliminación quirúrgica de los testículos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos varones incluyendo pacientes de edad avanzada:* Un comprimido (50 mg) al día.

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

##### *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 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.

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 Bluefish.

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

#### 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.

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).

Bicalutamida Bluefish 50 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 puede resultar 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 50 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

No hay datos sobre interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre bicalutamida y los análogos de LHRH.

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 deberá tener precaución cuando se recete Bicalutamida Bluefish con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del medicamento, como por ejemplo la 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 inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo tratamiento con anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, debe monitorizarse estrechamente el PT/INR y deben considerarse ajuste 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 se han realizado estudios de interacción en adultos.

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

##### Embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe ser administrada 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 período 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	Muy 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	Muy frecuente	Mareos
	Frecuente	Somnolencia
Trastornos cardíacos	Frecuente	Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) <sup>4</sup> Insuficiencia cardíaca <sup>4</sup>
	No conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos:	Poco frecuente	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>5</sup> (se han notificado fallecimientos)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Frecuente	Dispepsia, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatotoxicidad, ictericia e hipetransaminasemia <sup>1</sup>
	Raro	Fallo hepático <sup>2</sup> (se han notificado fallecimientos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento del pelo, sequedad de la piel, prurito, erupción cutánea.

	Raro	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuente	Ginecomastia y sensibilidad mamaria <sup>3</sup>
	Frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia, edema
	Frecuente	Dolor torácico
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso

1. Los cambios hepáticos son raramente graves y con frecuencia han sido transitorios, resolviéndose o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.
2. 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
3. Puede reducirse mediante castración concomitante.
4. Observado en un estudio fármaco-epidemiológico de agonistas LHRH y antiandrógenos empleados en el tratamiento del cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear bicalutamida 50 mg en combinación con agonistas de LHRH, pero no hubo evidencias de aumento del riesgo al emplear bicalutamida 150 mg como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.
5. 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 uno a los receptores andrógenos 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.

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

## Eficacia clínica y seguridad

### **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 glucoronidación): Sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente equivalentes.

#### 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 bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media.

Durante la administración diaria de 50 mg de bicalutamida se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 9 microgramos/ml. En dicho estado, el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

#### Eliminación

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.

#### Poblaciones especiales

La farmacocinética del enantiómero (R) no se ve afectada por la edad, la insuficiencia renal o la disfunción hepática leve o moderada. Hay evidencias de que en los pacientes con disfunción hepática grave, el enantiómero (R) se elimina más lentamente de la sangre.

### **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, que se relacionan con éstas 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:

Hípromelosa 5 Cp (E464)

Dióxido de titanio (E 171)

Propilenglicol

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 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 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71986

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

Marzo 2011

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

Diciembre 2019