

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Probic 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de bicalutamida

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes: cada comprimido contiene 191.62 mg de lactosa monohidrato
Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubiertos con película de color blanco, redondos y biconvexos, impresos por un lado con las siglas XL y por el otro con las siglas RG

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Probic está indicado en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad, bien solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Adultos varones incluyendo ancianos: Un comprimido (150 mg) una vez al día. El tratamiento con Probic debe tomarse durante al menos 2 años

Niños y adolescentes menores de 18 años: Probic 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 alteración hepática de moderada a grave (ver apartado 4.4.).

El comprimido debe tomarse con agua, independientemente de la comida, y no debe ser masticado.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Probic está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Probic es ampliamente metabolizada 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 Probic.

Se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático en pacientes tratados con bicalutamida (ver apartado 4.8.); no obstante, la terapia con este fármaco deberá interrumpirse si tales cambios se presentan.

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).

La interrupción del tratamiento con Probic deberá ser considerada, para los pacientes que padezcan una progresión de la enfermedad junto con un valor de PSA elevado.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardiaca en los pacientes con cardiopatías.

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), dicho fármaco 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 Probic.

Advertencias sobre excipientes:

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

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, esto 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 Probic con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torade del 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

Probic está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo ni 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 período de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que Probic 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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$ de los pacientes tratados), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes tratados), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ de

los pacientes tratados), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ de los pacientes tratados) o muy raras ($< 1/10.000$ de los pacientes tratados).

Frecuencia	Clasificación por órganos	Reacción adversa
Muy frecuentes	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a
Frecuentes	Exploraciones complementarias	Aumento de peso
	Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastorno del sistema nervioso	Mareo, somnolencia
	Trastorno gastrointestinal	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, diarrea, náuseas
	Trastorno renales y urinarios	Hematuria
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia
	Trastornos vasculares	Sofoco
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, edema
	Trastornos hepato biliares	Cambios hepáticos (incluyendo niveles elevados de transaminasas, ictericia)/trastornos hepato biliares ^b
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia
	Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión
Poco frecuentes	Trastornos respiratorios, torácicas y mediastínicas	Enfermedad pulmonar intersticial
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria
Raras	Trastornos hepato biliares	Fallo hepático ^c
	Trastornos gastrointestinales	Vómitos
No conocidas	Trastornos cardiacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

a. La mayoría de los pacientes que reciben Bicalutamida 150 mg como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor de mama. En los estudios, estos síntomas fueron considerados graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción de la terapia, particularmente después de un tratamiento prolongado.

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

c. El fallo hepático ha ocurrido raramente en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha establecido una relación causal con certeza. Se debe considerar una prueba periódica de función hepática (ver también sección 4.4).

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 $\geq 1\%$):

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: hipoglucemia, anorexia, pérdida de peso.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos, insomnio

Poco frecuentes: somnolencia.

Trastornos cardíacos:

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

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

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 frecuente: dolor abdominal, dolor torácico, cefaleas, dolor de espalda, dolor cervical

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 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: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados: antiandrógenos
Código ATC: L02BB03

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

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

Bicalutamida a dosis de 150 mg se ensayó como un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzado (T3-T4, cualquier N, M0; T1-T2, N+, M0), no metastásico en un análisis combinado de 3 ensayos doble ciego controlados con placebo en 8.113 pacientes, a los que se administró bicalutamida 150 mg como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia (principalmente radiación de haz externo). Tras una mediana de seguimiento de 7,4 años, el 27,4% y el 30,7% de todos los pacientes tratados con bicalutamida 150 mg y con placebo respectivamente, habían experimentado progresión objetiva de la enfermedad.

En la mayoría de los grupos de pacientes, se observó una disminución en el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad, pero fue más evidente en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por ello, el médico podrá decidir si la estrategia óptima de tratamiento para un paciente con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, particularmente en el estadio adyuvante tras la prostatectomía radical, puede ser diferente a la terapia hormonal hasta que aparezcan signos de progresión de la enfermedad.

Tras una mediana de seguimiento de 7,4 años no se observó diferencia en la supervivencia global, con una mortalidad del 22,9% (HR= 0,99; IC 95% 0,91 a 1,09), aunque se observaron algunas tendencias en los análisis exploratorios por subgrupo.

Los datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1	Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento		
<i>Población de análisis</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con bicalutamida 150 mg</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC 95)</i>
“Esperar y ver”	193/335 (57,6)	222/322 (69,9)	0,60 (0,49 a 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 a 0,78)
Prostatectomía radical	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 a 0,91)
Tabla 2	Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento		
“Esperar y ver”	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 a 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 a 0,95)
Prostatectomía radical	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 a 1,39)

En los pacientes con enfermedad localizada en tratamiento sólo con bicalutamida 150 mg, no hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. En estos pacientes hubo una tendencia hacia una menor supervivencia en comparación con los pacientes en tratamiento con placebo (HR= 1,16;

IC95% 0,99 a 1,37), en base a lo cual la relación beneficio/riesgo para la utilización de bicalutamida 150 mg en este grupo de pacientes no se considera favorable.

En otro programa distinto, en un análisis combinado de dos estudios con 480 pacientes con cáncer de próstata no metastásico (M0) no tratados previamente, se evaluó la eficacia de bicalutamida 150 mg en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico en los que está indicada la terapia hormonal inmediata. A una mortalidad del 56%, no hubo diferencia global estadísticamente significativa en la supervivencia (RR=1,05 (IC 0,81 a 1,36) $p=0,699$) o tiempo hasta la progresión (RR=1,20 (IC 0,96 a 1,51) $p=0,107$) entre bicalutamida 150 mg y la castración. Para el subgrupo de pacientes cuyos datos de Calidad de Vida estaban disponibles, existió una tendencia global a favor de la bicalutamida 150 mg diario, comparado con castración, con unos beneficios estadísticamente significativos demostrados en cuanto a interés sexual ($p=0,029$) y capacidad física ($p=0,046$).

Un análisis combinado de 2 estudios clínicos en 805 pacientes con carcinoma de próstata metastásico (M1) que aún no habían recibido tratamiento, con una tasa de mortalidad esperada del 43%, ha mostrado que el tratamiento con bicalutamida 150 mg es menos eficaz que la orquiectomía en lo que se refiere al tiempo de supervivencia (razón de riesgo instantáneo=1,30 [intervalo de confianza 1,04 – 1,65]), con una diferencia estimada de 42 días para un tiempo de supervivencia medio de 2 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bicalutamida es adecuadamente absorbida después de la administración oral, no evidenciándose ningún efecto clínicamente importante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

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 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 bicalutamida 150 mg se observan concentraciones plasmáticas en estado estable del enantiómero-(R) de aproximadamente 22 $\mu\text{g/ml}$. En estado estable, el enantiómero-(R) predominantemente activo representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

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 insuficiencia hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

Bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, enantiómero-(R) >99%) y se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación); sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

En un ensayo clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el semen de los pacientes en tratamiento con bicalutamida 150 mg fue de 4,9 $\mu\text{g/ml}$ y la cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa y equivale aproximadamente a 0,3 $\mu\text{g/kg}$; 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 puro y potente de los receptores de los 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 los animales, los cambios en los órganos 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. 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.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron que bicalutamida presentase ningún potencial mutágeno.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Probic contiene los siguientes excipientes:

Nucleo

Lactosa monohidrato
Povidona K-30 (E1201)
Glicolato sódico de almidón (de patata)
Silice coloidal anhidra
Estearato magnésico (E470b)

Recubrimiento

Opadry blanco II:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Triacetin
Lactosa monohidrato

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Probic 150 mg comprimidos recubiertos con película.

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película.

La naturaleza del envase es: Blister PVC/PVDC/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No requiere manipulación especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Q Pharma, S.L.
C/ Moratín 15, Entlo, Oficinas 6-7
03008 – Alicante
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.709

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO