

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Kabi 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 88,93 mg de lactosa monohidrato.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto biconvexo, redondo, blanco a blanquecino, de 7 mm de diámetro, marcado con “DB01” en una cara y liso en la otra 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 con 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 debe iniciarse al menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o simultáneamente a la castración quirúrgica.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Puede ocurrir acumulación incrementada en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica: Bicalutamida está contraindicada para su uso en niños.

4.3. Contraindicaciones

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y niños (ver sección 4.6).

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

La administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida está contraindicada (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El inicio del tratamiento debe realizarse bajo la supervisión directa de un especialista.

Bicalutamida se metaboliza en gran parte en el hígado. Los datos disponibles sugieren que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo cual puede contribuir a un aumento de la acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, bicalutamida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Debe considerarse realizar periódicamente un análisis de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios ocurran en los 6 primeros meses de tratamiento con bicalutamida.

Raramente se han observado cambios hepáticos graves y fallo hepático con el uso de bicalutamida y se han notificado casos con resultados mortales (ver sección 4.8). El tratamiento con bicalutamida deberá suspenderse si tales cambios son graves.

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 demostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo que se deberá tener precaución al administrarse concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por CYP 3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

La terapia de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con una historia de factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT y en pacientes recibiendo medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT concomitantemente (ver sección 4.5) los médicos deberán valorar el balance beneficio riesgo incluyendo el potencial de Torsade de pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre bicalutamida y análogos de LHRH.

Estudios *in vitro* han demostrado que R-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 con la administración concomitante de bicalutamida y compuestos como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Puede ser necesaria una disminución de la dosis para dichos fármacos, especialmente si se produce un efecto exacerbado o adverso del fármaco. Para la ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el comienzo y la finalización del tratamiento con bicalutamida.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida junto con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. Esto podría aumentar las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual en teoría podría dar lugar a un aumento de las reacciones adversas.

Estudios *in vitro* han demostrado que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de sus sitios de unión a proteínas. Por lo tanto, se recomienda que, si el tratamiento con bicalutamida se inicia en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, se monitorice estrechamente el tiempo de protrombina.

Dado que la deprivación androgénica puede provocar una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos, que se sabe alargan el intervalo QT o medicamentos que pueden inducir Torsade de pointes como los medicamentos antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. debe ser evaluados cuidadosamente.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

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

En esta sección, los efectos adversos se definen como sigue: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); muy raro ($\leq 1/10000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: frecuencia de las reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de 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 Frecuentes	Mareo Somnolencia
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Infarto de miocardio (se han

	Desconocida	notificados casos con resultados mortales) ⁴ , fallo cardíaco ⁴ lo Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4. y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial ⁵ (se han notificado casos con resultados mortales)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Frecuentes	Dispepsia, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ¹
	Raros	Fallo hepático ² (se han notificado casos con resultados mortales)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, hirsutismo/renacimiento del pelo, sequedad de la piel, prurito, erupción
	Raros	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a
	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 Clasificada como una reacción adversa al medicamento después de la revisión de los datos posteriores a la comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de reacciones adversas de fallo hepático notificadas en pacientes que recibieron tratamiento en el brazo abierto de bicalutamida de los estudios EPC para 150 mg.

³ Puede reducirse mediante la castración concomitante .

⁴ Observado en un estudio fármacoepidemiológico de agonistas de la LHRH y antiandrógenos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo parece ser mayor cuando bicalutamida 50 mg se utiliza en combinación con agonistas de la LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo cuando se administra bicalutamida 150 mg en monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

⁵ Clasificada como una reacción adversa al medicamento después de la revisión de los datos posteriores a la comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de neumonía intersticial notificados en el período de tratamiento aleatorio de los estudios EPC para 150 mg.

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 hay experiencia de sobredosis en humanos. No se dispone de antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático. No es probable que la diálisis sea útil ya que la bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera de forma inalterada en la orina. Se recomienda cuidados generales de mantenimiento, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes anti-andrógenos, código ATC: L02B B03.

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide, exento de otra actividad endocrina. Se une a los receptores de androgénicos sin activar la expresión genética, inhibiendo así el estímulo androgénico. De esta inhibición resulta una regresión del tumor prostático. Clínicamente, la interrupción del tratamiento con bicalutamida puede resultar en un síndrome de retirada del antiandrógeno en algunos pacientes.

Bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica está localizada casi exclusivamente en el (R)-enantiómero.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

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

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 µg/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 (R)-enantiómero no se ve afectada por la edad, la insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Existen evidencias de que en pacientes con insuficiencia hepática grave, la eliminación plasmática del (R)-enantiómero es más lenta.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un potente anti-andrógeno y en animales un inductor del enzima oxidasa de función mixta. Los cambios en el órgano diana en animales incluyendo inducción de tumores están relacionados con estas actividades. No se ha observado ninguno de estos hallazgos en estudios preclínicos, que se consideran relevantes para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata
Sílice coloidal anhidra
Povidona K30
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Opadry Blanco Y-1-7000 que consiste en:
Hípromelosa 5 CP (E464)
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)

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

Blister de PVC/aluminio transparente en formatos de 14 (1 x 14), 28 (2 x 14), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10), 56 (4 x 14), 60 (6 x 10), 90 (9 x 10) y 100 (10 x 10) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente 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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España SAU
Marina 16-18
08005 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2016 / Enero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2017