

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida TecniGen 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Bicalutamida TecniGen contiene 50 mg de bicalutamida por comprimido recubierto
Excipientes: 62,25 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos oblongos y blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida TecniGen está indicado en el 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 ancianos: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con Bicalutamida TecniGen deberá iniciarse 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Población pediátrica: Bicalutamida TecniGen está contraindicado en niños.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática leve. Puede producirse incremento de la acumulación en pacientes con alteración hepática de moderada a grave (ver apartado 4.4.).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben ser tragados enteros con ayuda de un poco de agua.

4.3 Contraindicaciones

Bicalutamida TecniGen está contraindicado en mujeres y en niños.

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 TecniGen (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bicalutamida TecniGen es ampliamente metabolizado 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 Bicalutamida TecniGen.

Se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático en pacientes tratados con bicalutamida (ver apartado 4.8.); la terapia con este fármaco deberá interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida (ver sección 4.8.); la terapia con este fármaco 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 deberá tener precaución cuando se administre concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por tal CYP 3A4, (ver apartados 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), 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 Bicalutamida TecniGen.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp 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, 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 (ver sección 4.3) 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 TecniGen.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba Bicalutamida TecniGen 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 Bicalutamida TecniGen con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo: quinidina, disopramida) 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

Bicalutamida TecniGen 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 periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bicalutamida TecniGen podría afectar las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria; por lo tanto, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deberán actuar con precaución.

4.8 Reacciones adversas

En general, Bicalutamida TecniGen ha sido bien tolerado y con pocas retiradas debidas a acontecimientos adversos.

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas

Órgano o sistema	Muy frecuentes (≥1/10):	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia				

Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, angioedema, urticaria		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Somnolencia			
Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos), insuficiencia cardiaca ^a			Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Sofoco				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial. Se han notificado fallecimientos ^b		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas	Dispepsia, flatulencia			
Trastornos hepatobiliares		Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^c		Fallo hepático ^d . Se han notificado fallecimientos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, hirsutismo /recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, exantema			

Trastornos renales y urinarios	Hematuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^e	Disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema	Dolor torácico			
Exploraciones complementarias		Aumento de peso			

- 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.
- 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.
- Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.
- 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 Casodex de los estudios EPC de 150 mg.
- Puede reducirse mediante la castración concomitante.

Adicionalmente, en ensayos clínicos se ha comunicado insuficiencia cardiaca (como posible reacción adversa al fármaco, según la opinión de los investigadores clínicos, con una frecuencia > 1/100) durante el tratamiento con bicalutamida junto con un análogo LHRH. No hay evidencia de una relación causal con el tratamiento farmacológico.

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.com.

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, anti-andrógenos. Código ATC: L02BB03

Bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo, exento de otra actividad endocrina. Bicalutamida es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero-(R). 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.

En un amplio estudio clínico controlado con una mediana de seguimiento de 95 semanas, comparando bicalutamida a una dosis de 50 mg más análogo LHRH y flutamida más análogo LHRH, el tiempo hasta fallo del tratamiento no fue diferente entre ambas terapias.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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.

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

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida se observó que en estado de equilibrio, el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media. El metabolismo y la eliminación son diferentes para cada enantiómero.

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, alteración 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 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.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento: Opadry II 85F28751 (alcohol polivinílico, macrogol 3000, dióxido de titanio (E171) y talco)

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos.
Blisters de PVC/PVdC/Aluminio

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas. (Madrid) ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 75.737

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

Abril de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2014