

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida Normogen 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 56,25 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos blancos, redondos, biconvexos y marcados con “B” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de próstata avanzado

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o castración quirúrgica.

Cáncer de próstata localmente avanzado

En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo 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

Posología

Varones adultos incluyendo pacientes de edad avanzada:

Cáncer de próstata avanzado: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con bicalutamida deberá iniciarse 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Cáncer de próstata localmente avanzado: Tres comprimidos (150 mg) una vez al día durante un período mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese.

En el caso de esta última indicación (cáncer de próstata localmente avanzado) existe disponible en el mercado otra presentación (Bicalutamida Normogen 150 mg comprimidos) que facilita el cumplimiento terapéutico, ya que el paciente tomaría la dosis de 150 mg en un solo comprimido.

Población pediátrica

Bicalutamida Normogen está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

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 insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben ser tragados enteros con ayuda de un poco de agua, independientemente de la comida, y no deben ser masticados.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a bicalutamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bicalutamida está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años (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

Bicalutamida es ampliamente metabolizado en el hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por consiguiente, este fármaco debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Con bicalutamida se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

Se debe 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.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con bicalutamida (ver sección 4.8); en tales casos debe interrumpirse la terapia con este medicamento. 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 debe tener precaución cuando se administre concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por tal CYP 3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5)

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con 150 mg de bicalutamida en pacientes que presenten progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardiaca en los pacientes con cardiopatías que estén siendo tratados con 150 mg de bicalutamida (3 comprimidos).

El tratamiento de deprivación 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), antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida los médicos deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo la posibilidad de Torsade des Pointes

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), este medicamento sólo debe usarse con precaución en estos pacientes.

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

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, debe 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 debe tener precaución con la coadministración 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 debe 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 puede conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar 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 III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse 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 altere la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, debe considerarse que ocasionalmente puede producir somnolencia o mareos (ver sección 4.8), por lo que los pacientes afectados deben 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$ de los pacientes tratados), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$ de los pacientes tratados), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$ de los pacientes tratados), raras ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$ de los pacientes tratados), muy raras ($< 1/10.000$ de los pacientes tratados), 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	Bicalutamida 150 mg (monoterapia)	Bicalutamida 50 mg (+ análogos LHRH)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes		Anemia
	Frecuente	Anemia	
Trastornos del sistema Inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria.	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la libido, depresión	Disminución de la libido, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes		Mareos
	Frecuentes	Mareos, somnolencia	Somnolencia
Trastornos cardíacos	Frecuentes		Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ¹ , insuficiencia cardíaca ¹

	No conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes		Sofocos
	Frecuentes	Sofocos	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial ² (se han notificado fallecimientos)	Enfermedad pulmonar intersticial ² (se han notificado fallecimientos)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes		Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas	Dispepsia, flatulencia
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ³	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ³
	Raras	Fallo hepática ⁴ (se han notificado fallecimientos)	Fallo hepática ⁴ (se han notificado fallecimientos)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema	
	Frecuentes	Alopecia, hirsutismo/ recrecimiento de pelo, sequedad cutánea ⁵ , prurito	Alopecia, hirsutismo/ recrecimiento de pelo, sequedad cutánea ⁵ , prurito, exantema
	Raras	Reacción de fotosensibilidad	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y del sistema urinario	Muy frecuentes		Hematuria
	Frecuentes	Hematuria	
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ⁶	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ⁷
	Frecuentes	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia	Astenia, edema
	Frecuentes	Dolor torácico, edema	Dolor torácico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso	Aumento de peso

1. 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.

2. 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.

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

4. 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 bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg.

5. Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término COSTART de “exantema”. Por lo tanto no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por separado, sin embargo se asume la misma frecuencia que para la dosis de 50 mg.

6. La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de bicalutamida 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.

7. Puede reducirse mediante la castración concomitante.

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 <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dado que bicalutamida forma parte de los compuestos de derivados 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 debe 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 recomiendan 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: L02 BB03

Mecanismo de acción

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.

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

Eficacia clínica y seguridad

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.

La dosis de 150 mg de bicalutamida 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 150 mg de bicalutamida 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 150 mg de bicalutamida 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; IC95% 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 2 Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

<i>Población de análisis</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con bicalutamida</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (razón de riesgo) (IC95%)</i>
“Esperar y ver”	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	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 3 Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

<i>Población de análisis</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con bicalutamida 150 mg</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (razón de riesgo) (IC95%)</i>
“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 150 mg de bicalutamida, 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 150 mg de bicalutamida 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 150 mg de bicalutamida 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 150 mg de bicalutamida y la castración. Para el subgrupo de pacientes cuyos datos de Calidad de Vida estaban disponibles, existió una tendencia global a

favor de 150 mg de bicalutamida diarios, comparado con castración, con unos beneficios estadísticamente significativos demostrados en cuanto a interéssexual ($p=0,029$) y capacidad física ($p=0,046$).

Un análisis combinado de 2 estudios clínicos en 805 pacientes con carcinoma de próstata metastático (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

Biotransformación y Eliminación

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 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.

Absorción

Bicalutamida es adecuadamente absorbido después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

Distribución

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 una dosis de 50 mg 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 dosis de 50 mg y 150 mg de bicalutamida se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 9 microgramos/ml y 22 microgramos/ml respectivamente, en el estado estacionario. En dicho estado el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone 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.

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 del comprimido

Lactosa monohidrato
Almidón glicolato sódico (de patata)
Povidona K30
Crospovidona (Tipo B)
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 3mPas
Macrogol 300
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

48 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/aluminio.
Envases conteniendo: 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
– 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2015

FICHA TÉCNICA

1. Nombre del medicamento

Bicalutamida Normogen 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 150 mg de bicalutamida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 168,75 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos.

4. Datos clínicos

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida Normogen 150 mg 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

Posología

Varones adultos incluyendo pacientes de edad avanzada:

Cáncer de próstata avanzado: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con bicalutamida deberá iniciarse 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Cáncer de próstata localmente avanzado: Tres comprimidos (150 mg) una vez al día durante un período mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese.

En el caso de esta última indicación (cáncer de próstata localmente avanzado) existe disponible en el mercado otra presentación (Bicalutamida Normogen 150 mg comprimidos) que facilita el cumplimiento terapéutico, ya que el paciente tomaría la dosis de 150 mg en un solo comprimido.

Población pediátrica

Bicalutamida Normogen está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

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 insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse entero con ayuda de un poco de agua, independientemente de la comida, y no deben ser masticados.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a bicalutamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bicalutamida está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años (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

Bicalutamida es ampliamente metabolizada en el hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación. Por consiguiente, este fármaco deberá emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Con bicalutamida se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático (ver sección 4.8.); la terapia con bicalutamida debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

Se debe 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.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con bicalutamida (ver sección 4.8.); en tales casos debe interrumpirse la terapia con este medicamento. Se han notificado fallecimientos.

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)

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bicalutamida en pacientes que presentan progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardíaca en los pacientes con cardiopatías que estén siendo tratados con 150 mg de bicalutamida.

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), antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida los médicos deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo la posibilidad de Torsade des Pointes.

Dado que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 mg/ml), este medicamento sólo debe usarse con precaución en estos pacientes.

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 demostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibitorios 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, debe 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. Sin embargo, para los medicamentos con un índice terapéutico estrecho metabolizados en el hígado, la inhibición de CYP 3A4 causada por la bicalutamida podría ser relevante. Por tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida (ver sección 4.3) y se debe tener precaución con la co-administración de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y antagonistas del calcio. Puede ser necesario una 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 del tratamiento con bicalutamida.

Se debe 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 puede conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar 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 III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse 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 poco probable que bicalutamida altere la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria. No obstante, debe considerarse que ocasionalmente puede producir somnolencia o mareos (ver sección 4.8), por lo que los pacientes afectados deben 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$ de los pacientes tratados), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$ de los pacientes tratados), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$ de los pacientes tratados), raras ($\geq 1/10.000$, $1/1.000$ de los pacientes tratados), muy raras ($< 1/10.000$ de los pacientes tratados), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad, angioedema, urticaria

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: disminución de la libido, depresión

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, somnolencia

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: enfermedad pulmonar intersticial¹. Se han notificado fallecimientos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminemia²

Raras: fallo hepático³. Se han notificado fallecimientos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: exantema

Frecuentes: alopecia, hirsutismo / recrecimiento de pelo, sequedad cutánea⁴, prurito

Raras: Reacción de fotosensibilidad

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: sensibilidad mamaria y ginecomastias

Frecuentes: disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: dolor torácico, edema

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de peso

¹Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos postcomercialización. 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.

² Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.

³ Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos postcomercialización. 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 bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg.

⁴ Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término COSTART de “exantema”. Por lo tanto no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por separado, sin embargo se asume la misma frecuencia que para la dosis de 50 mg

⁵ La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de bicalutamida 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.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dado que bicalutamida forma parte de los compuestos derivados 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 la bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera de forma 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

Mecanismo de acción

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.

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

Eficacia clínica y seguridad

Bicalutamida a la 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 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 subgrupos.

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 subgrupos de tratamiento

<i>Población de análisis</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con bicalutamida</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (razón de riesgo) (IC95%)</i>
“Esperar y ver”	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	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

<i>Población de análisis</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con bicalutamida 150 mg</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (razón de riesgo) (IC95%)</i>
“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, 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; IC 95%,

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

En otro programa distinto, en un análisis combinado de dos estudios 480 pacientes con cáncer de próstata no metastático (M0) no tratados previamente, se evaluó la eficacia de bicalutamida 150 mg en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastático 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 bicalutamida diario, comparado con castración, con unas 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 metastático (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

Absorción

La bicalutamida es adecuadamente absorbida después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

Distribución

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 150 mg de bicalutamida se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 22 microgramos/ml en el estado estacionario. En dicho estado el enantiómero-(R) predominantemente activo supone 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. Hay evidencia de que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Metabolismo o Biotransformación

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 microgramos/ml: 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es antagonista puro y potente de los receptores de los andrógenos en los animales de experimentación y en 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 túmulos 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 período de dosificación de 11 semanas. En los hombres deber presumirse un período de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

6 . Datos farmacéuticos

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Almidón glicolato sódico (de patata)
Povidona K30
Crospovidona (Type B)
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 3mPas
Macrogol 300
Dióxido de titanio (E-171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

48 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/aluminio.
Envases conteniendo: 30 comprimidos y 150 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
– 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. Número(s) de autorización de comercialización

9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización

Agosto 2015

10. Fecha de la revisión del texto

Agosto 2015