

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BICALUTAMIDA NORMON 50 mg Comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de BICALUTAMIDA NORMON 50 mg Comprimidos recubiertos con película contiene:

Bicalutamida (DOE.) 50 mg

Excipientes:

Lactosa monohidrato.....63,875 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película de color blanco o casi blanco, redondo, biconvexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

BICALUTAMIDA NORMON 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

Adultos varones incluyendo ancianos: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con BICALUTAMIDA NORMON deberá iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH o que la castración quirúrgica.

Pediatría: BICALUTAMIDA NORMON está contraindicado en niños.

Alteración renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal.

Alteración 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 sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

BICALUTAMIDA NORMON está contraindicado en mujeres y en niños.

No debe ser administrado a pacientes que hayan presentado reacción de hipersensibilidad a este fármaco.

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bicalutamida 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.

Se han observado raramente cambios hepáticos graves (ver sección 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 secciones 4.3 y 4.5).

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), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con BICALUTAMIDA NORMON.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) 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 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 NORMON 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 NORMON 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) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6. Embarazo y lactancia

BICALUTAMIDA NORMON está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que BICALUTAMIDA NORMON 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

En general, bicalutamida ha sido bien tolerada y con pocas retiradas debidas a acontecimientos adversos.

Tabla 1:Frecuencia de las reacciones adversas

Frecuencia	Sistema orgánico	Acontecimiento
Muy frecuentes ($\geq 10\%$)	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria ¹ Ginecomastia ¹
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Trastornos generales Trastornos gastrointestinales Trastornos hepatobiliares Trastornos generales	Sofocos ¹ Diarrea Náuseas Cambios hepáticos (niveles elevados de transaminasas, ictericia) ² Astenia Prurito
Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)	Trastornos del sistema inmunitario Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria Enfermedad pulmonar intersticial
Raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)	Trastornos gastrointestinales Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vómitos Sequedad cutánea
Frecuencia no conocida/rara/poco frecuente*	Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

*la frecuencia que se obtenga de ensayos clínicos/estudios de seguridad, si no existen datos disponibles deberá ser frecuencia no conocida.

1. Puede reducirse mediante la castración concomitante.
2. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción (ver 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 $\geq 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre estos acontecimientos y el tratamiento farmacológico; siendo algunos de los acontecimientos notificados, los que normalmente se presentan en pacientes geriátricos:

Trastornos cardíacos: Fallo cardíaco.

Trastornos gastrointestinales: Anorexia, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, flatulencia.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, insomnio, somnolencia, disminución de la libido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea.

Trastornos renales y urinarios: Nicturia

Trastornos del aparato reproductor: Impotencia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, rash, sudoración, hirsutismo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Diabetes mellitus, hiperglucemia, edema, aumento de peso, pérdida de peso.

Trastornos generales: Dolor abdominal, dolor torácico, cefaleas, dolor, dolor pélvico y escalofríos.

4.9. Sobredosis

No existe experiencia de sobredosis en humanos. 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 se metaboliza ampliamente. Se recomienda cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes anti-andrógenos
Código ATC: L02BB03

Bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo, exento de otra actividad endocrina. La 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 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 absorbido después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un potente anti-andrógeno y en animales un inductor del enzima oxidasa de función mixta. En animales los cambios en el órgano diana, incluyendo inducción del tumor, fueron identificados y atribuidos a la actividad anti-andrógena de bicalutamida. En el hombre no se ha observado inducción enzimática. En estudios de toxicidad crónica en perros se detectó acortamiento del intervalo P-R. Se considera que ninguno de los hallazgos de los ensayos preclínicos tiene relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado. Bicalutamida no presenta actividad genotóxica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Carboximetilalmidón sódico (de patata sin gluten)

Povidona, estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

OPADRY II. WHITE compuesto por: lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), macrogol 3350, triacetina.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

BICALUTAMIDA NORMON 50 mg Comprimidos recubiertos con película se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos en embalaje alveolar (blister) de PVC/PVDC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

febrero 2015