

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BICALUTAMIDA 150 mg
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 3 blisters de PVC/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	MANA PHARMA S.L., Madrid, España.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	KWALITY PHARMACEUTICAL LIMITED, Kangra, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	058-22D2
Fecha de Inscripción:	28 de octubre de 2022.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Bicalutamida	150,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 20 °C a 25 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Bicalutamida 150 mg está indicada sola o como adyuvante de la prostatectomía radical o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad.

Bicalutamida 150 mg también está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico localmente avanzado para quienes la castración quirúrgica u otra intervención médica no se considera apropiada o aceptable.

Contraindicaciones:

La bicalutamida está contraindicada en mujeres y niños.

Bicalutamida no debe administrarse a ningún paciente que haya mostrado una reacción de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Está contraindicada la coadministración de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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

La bicalutamida se metaboliza ampliamente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y esto podría dar lugar a una mayor acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, bicalutamida se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se deben considerar pruebas periódicas de función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios ocurran dentro de los primeros 6 meses de la terapia con bicalutamida.

En raras ocasiones se han observado cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática con bicalutamida y se han notificado desenlaces mortales. El tratamiento con bicalutamida debe interrumpirse si los cambios son graves.

Para los pacientes que tienen una progresión objetiva de la enfermedad junto con un PSA elevado, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bicalutamida.

Se ha demostrado que la bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP3A4), se debe tener precaución cuando se administre junto con fármacos metabolizados predominantemente por CYP3A4.

En casos raros, se han notificado reacciones de fotosensibilidad en pacientes que toman bicalutamida 150 mg. Se debe advertir a los pacientes que eviten la exposición directa a la luz solar excesiva o a la luz ultravioleta mientras toman Bicalutamida 150 mg y se puede considerar el uso de protectores solares. En los casos en que la reacción de fotosensibilidad sea más persistente y/o grave, se debe iniciar un tratamiento sintomático adecuado.

La terapia antiandrogénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluido el potencial de Torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

La terapia antiandrogénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque no se ha evaluado el efecto de bicalutamida en la morfología de los espermatozoides y no se han informado dichos cambios en pacientes que recibieron bicalutamida, los pacientes y/o sus parejas deben seguir un método anticonceptivo adecuado durante y durante los 130 días posteriores al tratamiento con bicalutamida.

Se ha notificado la potenciación de los efectos anticoagulantes cumarínicos en pacientes que reciben tratamiento concomitante con bicalutamida, lo que puede dar lugar a un aumento del tiempo de protrombina (PT) y del índice internacional normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con riesgo de sangrado. Se recomienda una estrecha monitorización del PT/INR y se debe considerar el ajuste de la dosis de anticoagulante.

Bicalutamida contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Efectos indeseables:

En esta sección, los efectos adversos se definen de la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo (clase) de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Efecto adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Común	Disminución de la libido, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común	Mareos, somnolencia
Trastornos cardíacos	No conocida	Prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Común	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco común	Enfermedad pulmonar intersticial (se han informado desenlaces fatales)
Trastornos gastrointestinales	Común	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Común	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia
	Extraña	Insuficiencia hepática (se han informado desenlaces fatales)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Sarpullido
	Común	Alopecia, hirsutismo/crecimiento de vello, piel seca, prurito
	Extraña	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy común	Ginecomastia y sensibilidad mamaria
	Común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Muy común	Astenia
	Común	Dolor torácico, edema
Investigaciones	Común	Aumento de peso

^a Includido 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 eventos adversos informados de neumonía intersticial en el período de tratamiento aleatorizado de los estudios de EPC de 150 mg.

^b Los cambios hepáticos rara vez son graves y con frecuencia fueron transitorios, resolviéndose o mejorando con la terapia continua o después de la interrupción de la terapia.

^c Includido 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 eventos adversos informados de insuficiencia hepática en pacientes que reciben tratamiento en el brazo abierto de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg.

^d Debido a las convenciones de codificación utilizadas en los estudios de EPC, los eventos adversos de "piel seca" se codificaron bajo el término COSTART de "erupción". Por lo tanto, no se puede determinar un descriptor de frecuencia separado para la dosis de bicalutamida de 150 mg; sin embargo, se asume la misma frecuencia que la dosis de 50 mg.

^e La mayoría de los pacientes que reciben bicalutamida 150 mg como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor en las mamas. En los estudios, estos síntomas se consideraron graves en hasta el 5 % de los pacientes. Es posible que la ginecomastia no se resuelva espontáneamente tras la interrupción del tratamiento, especialmente tras un tratamiento prolongado.

Aumento de PT/INR: Se han informado relatos de anticoagulantes cumarínicos que interactúan con bicalutamida en la vigilancia posterior a la comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Posología y modo de administración:

Hombres adultos, incluidos los ancianos:

Una tableta diaria.

La tableta debe tragarse entera con líquido.

Las tabletas de Bicalutamida USP 150 mg deben tomarse de forma continua durante al menos 2 años o hasta la recesión de la enfermedad.

Población pediátrica

Bicalutamida no está indicado en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal

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

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. El medicamento puede acumularse en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los estudios in vitro han demostrado que la R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con menores efectos inhibidores sobre la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque los estudios clínicos que utilizaron antipirina como marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una posible interacción farmacológica con bicalutamida, la exposición media de midazolam (AUC) aumentó hasta en un 80 %, después de la administración conjunta de bicalutamida durante 28 días. Para medicamentos con un índice terapéutico estrecho, dicho aumento podría ser relevante. Como tal, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado y se debe tener precaución con la administración conjunta de bicalutamida con compuestos como ciclosporina y bloqueadores de los canales de calcio. Es posible que se requiera una reducción de la dosis para estos medicamentos, particularmente si hay evidencia de un efecto adverso o potenciado por el fármaco. Para la ciclosporina, se recomienda controlar de cerca las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese del tratamiento con bicalutamida.

Se debe tener precaución al prescribir bicalutamida con otros fármacos que pueden inhibir la oxidación del fármaco, p. ej. cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo que teóricamente podría provocar un aumento de los efectos secundarios.

Los estudios in vitro han demostrado que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico, la warfarina, de sus sitios de unión a proteínas. Ha habido informes de aumento del efecto de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran conjuntamente con bicalutamida. Por lo tanto, se recomienda que si se administra bicalutamida 150 mg en pacientes que reciben concomitantemente anticoagulantes cumarínicos, se debe controlar de cerca el PT/INR y se deben considerar los ajustes de la dosis del anticoagulante.

Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes como la clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o la clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., debe evaluarse cuidadosamente.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

El embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Lactancia

Bicalutamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina en estudios con animales. Debe suponerse en el hombre un período de subfertilidad o infertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Es improbable que bicalutamida afecte la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede presentarse somnolencia.

Cualquier paciente afectado debe tener precaución.

Sobredosis:

No hay experiencia humana de sobredosificación. No hay un antídoto específico; el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser útil, ya que la bicalutamida se une en gran medida a las proteínas y no se recupera sin cambios en la orina. Está indicada la atención general de apoyo, incluida la monitorización frecuente de los signos vitales.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BB03

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiandrógenos.

Mecanismo de acción

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, desprovisto de otra actividad endocrina. Se une al receptor de andrógenos de tipo salvaje o normal sin activar la expresión génica y, por lo tanto, inhibe el estímulo de andrógenos. La regresión de los tumores prostáticos resulta de esta inhibición. Clínicamente, la suspensión de bicalutamida puede provocar el síndrome de abstinencia de antiandrógenos en un subgrupo de pacientes.

Eficacia clínica y seguridad

Bicalutamida 150 mg se estudió como tratamiento para pacientes con cáncer de próstata no metastásico localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzado (T3-T4, cualquier N, M0; T1T2, N+, M0) en un análisis combinado de tres estudios doble ciego controlados con placebo en 8113 pacientes, en los que se administró bicalutamida como terapia hormonal inmediata o como adyuvante de la prostatectomía radical o radioterapia (principalmente radiación de haz externo). A una mediana de seguimiento de 9,7 años, el 36,6 % y el 38,17 % de todos los pacientes tratados con bicalutamida y placebo, respectivamente, habían experimentado una progresión objetiva de la enfermedad.

Se observó una reducción en el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad en la mayoría de los grupos de pacientes, pero fue más evidente en aquellos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los médicos pueden decidir que la estrategia médica óptima para un paciente con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, particularmente en el entorno adyuvante después de la prostatectomía radical, puede ser diferir la terapia hormonal hasta que haya señales de que la enfermedad está progresando.

No se observaron diferencias en la supervivencia general a los 9,7 años de mediana de seguimiento con una mortalidad del 31,4 % (HR = 1,01; IC del 95 %: 0,94 a 1,09). Sin embargo, algunas tendencias fueron evidentes en los análisis de subgrupos exploratorios.

Los datos sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general a lo largo del tiempo según las estimaciones de Kaplan-Meier para pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1 Proporción de pacientes con enfermedad localmente avanzada con progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo por subgrupo de tratamiento

Población de análisis	Brazo de tratamiento	Eventos (%) a los 3 años	Eventos (%) a los 5 años	Eventos (%) a los 7 años	Eventos (%) a los 10 años
Espera vigilante (n=657)	bicalutamida 150 mg	19.7%	36.3%	52.1%	73.2%
	placebo	39.8%	59.7%	70.7%	79.1%

Radioterapia (n=305)	bicalutamida 150 mg	13.9%	33.0%	42.1%	62.7%
	placebo	30.7%	49.4%	58.6%	72.2%
Radical prostatectomía (n=1719)	bicalutamida 150 mg	7.5%	14.4%	19.8%	29.9%
	placebo	11.7%	19.4%	23.2%	30.9%

Tabla 2 Supervivencia global en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

Población de análisis	Brazo de tratamiento	Eventos (%) a los 3 años	Eventos (%) a los 5 años	Eventos (%) a los 7 años	Eventos (%) a los 10 años
Espera vigilante (n=657)	bicalutamida 150 mg	14.2%	29.4%	42.2%	65.0%
	placebo	17.0%	36.4%	53.7%	67.5%
Radioterapia (n=305)	bicalutamida 150 mg	8.2%	20.9%	30.0%	48.5%
	placebo	12.6%	23.1%	38.1%	53.3%
Prostatectomía radical (n=1719)	bicalutamida 150 mg	4.6%	10.0%	14.6%	22.4%
	placebo	4.2%	8.7%	12.6%	20.2%

Para los pacientes con enfermedad localizada que recibieron bicalutamida sola, no hubo una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global en pacientes con enfermedad localizada que recibieron bicalutamida como tratamiento adyuvante, después de radioterapia (HR=0,98;

IC del 95 %: 0,80 a 1,20) o prostatectomía radical (HR=1,03; IC del 95 %: 0,85 a 1,25). En los pacientes con enfermedad localizada, que de otro modo habrían sido tratados con conducta expectante, también hubo una tendencia hacia una menor supervivencia en comparación con los pacientes que recibieron placebo (HR = 1,15; IC del 95 %: 1,00 a 1,32). En vista de esto, el perfil beneficio-riesgo para el uso de bicalutamida no se considera favorable en pacientes con enfermedad localizada.

En un programa separado, la eficacia de bicalutamida 150 mg para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico localmente avanzado para quienes estaba indicada la castración inmediata, se demostró en un análisis combinado de 2 estudios con 480 pacientes no tratados previamente con cáncer de próstata no metastásico (M0) cáncer de próstata. Con una mortalidad del 56 % y una mediana de seguimiento de 6,3 años, no hubo diferencias significativas entre la bicalutamida y la castración en la supervivencia (índice de riesgo = 1,05 [IC 0,81 a 1,36]); sin embargo, no se pudo concluir estadísticamente la equivalencia de los dos tratamientos.

En un análisis combinado de 2 estudios con 805 pacientes con enfermedad metastásica (M1) sin tratamiento previo con una mortalidad del 43 %, se demostró que bicalutamida 150 mg es menos eficaz que la castración en el tiempo de supervivencia (cociente de riesgos instantáneos = 1,30 [IC 1,04 a 1,65]), con una diferencia numérica en el tiempo estimado hasta la muerte de 42 días (6 semanas) durante una mediana de supervivencia de 2 años.

La bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica se encuentra casi exclusivamente en el enantiómero R.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

La bicalutamida se absorbe bien después de la administración oral. No hay evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

Distribución

La bicalutamida se une en gran medida a proteínas (racemato 96 %, enantiómero (R) >99 %) y se metaboliza extensamente (oxidación y glucuronidación); sus metabolitos se eliminan por los riñones y la bilis en proporciones aproximadamente iguales.

Biotransformación

El enantiómero (S) se elimina rápidamente en relación con el enantiómero (R), teniendo este último una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Con la administración diaria de 150 mg de bicalutamida, el enantiómero (R) se acumula unas 10 veces en el plasma como consecuencia de su larga semivida.

Se observan concentraciones plasmáticas en estado estacionario del enantiómero (R) de aproximadamente 22 microgramos/ml durante la administración diaria de 150 mg de bicalutamida. En estado estacionario, el enantiómero (R) predominantemente activo representa el 99% del total de enantiómeros circulantes.

Sus metabolitos son eliminados vía los riñones y la bilis en aproximadamente proporciones iguales.

Eliminación

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el semen de hombres que recibieron 150 mg de bicalutamida fue de 4,9 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida potencialmente administrada a una pareja femenina durante el coito es baja y equivale a aproximadamente 0,3 microgramos/kg. Esto está por debajo de lo requerido para inducir cambios en la descendencia de animales de laboratorio.

Poblaciones Especiales

La farmacocinética del enantiómero (R) no se ve afectada por la edad, la insuficiencia renal o la insuficiencia hepática de leve a moderada. Existe evidencia de que en sujetos con insuficiencia hepática grave, el enantiómero (R) se elimina más lentamente del plasma.

Datos preclínicos de seguridad

La bicalutamida es un potente antiandrógeno y un inductor de la enzima oxidasa de función mixta en animales. Los cambios en los órganos diana, incluida la inducción de tumores (células de Leydig, tiroides, hígado) en animales, están relacionados con estas actividades. No se ha observado inducción enzimática en el hombre. La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase predicho con antiandrógenos y se ha observado en todas las especies examinadas.

La reversión de la atrofia testicular ocurrió 4 meses después de completar la dosificación en un estudio de ratas de 6 meses (a dosis de aproximadamente 0,6 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis recomendada de 150 mg). No se observó recuperación a las 24 semanas después de completar la dosificación en un estudio de ratas de 12 meses (a dosis de aproximadamente 0,9 veces las concentraciones humanas a la dosis humana recomendada de 150 mg). Después de 12 meses de dosis repetidas en perros (a dosis de aproximadamente 3 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis humana recomendada de 150 mg), la incidencia de atrofia testicular fue la misma en los perros que recibieron la dosis y los de control después de un período de recuperación de 6 meses. En un estudio de fertilidad (a dosis de aproximadamente 0,6 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis humana recomendada de 150 mg), las ratas macho tuvieron un mayor tiempo para aparearse con éxito inmediatamente después de 11 semanas de administración; se observó reversión después de 7 semanas sin la dosis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ningún requerimiento especial.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de octubre de 2022.