

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BICALUTAMIDA 150 mg
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 1 blíster de PVC/AL con 28 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:	002-24D2
Fecha de Inscripción:	1 de marzo de 2024.
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 la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad.

Bicalutamida 150 mg también está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, no metastásico, en los que la castración quirúrgica u otras intervenciones médicas no se consideran apropiadas o aceptables.

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.

La administración conjunta de terfenadina, astemizol o cisaprida con Bicalutamida está contraindicada.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El inicio del tratamiento debe realizarse 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 conducir a una mayor acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, la bicalutamida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Debe considerarse la realización periódica de pruebas de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios se produzcan en los primeros 6 meses de tratamiento con bicalutamida.

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

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

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

En raras ocasiones, se han notificado reacciones de fotosensibilidad en pacientes que toman Bicalutamida 150 mg. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición directa a la luz solar excesiva o a los rayos UV mientras estén tomando Bicalutamida 150 mg y se puede considerar el uso de protectores solares. En los casos en los que la reacción de fotosensibilidad sea más persistente y/o grave, debe iniciarse un tratamiento sintomático adecuado.

La terapia de privación de andrógenos 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 beneficio-riesgo, incluido el potencial de Torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

La terapia con antiandrógenos puede provocar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque no se ha evaluado el efecto de la bicalutamida sobre la morfología del espermatozoide y no se han informado tales cambios en pacientes que recibieron bicalutamida, los pacientes y/o sus parejas deben seguir un método anticonceptivo adecuado durante y durante 130 días después del tratamiento con bicalutamida.

Se ha informado una potenciación de los efectos anticoagulantes cumarínicos en pacientes que reciben tratamiento concomitante con bicalutamida, lo que puede provocar un aumento del tiempo de protrombina (PT) y del índice internacional normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda una estrecha vigilancia del PT/INR y se debe considerar un 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 malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Efectos indeseables:

En esta sección los efectos indeseables se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raro ($\leq 1/10.000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órganos del sistema	Frecuencia	Efecto indeseable
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria.
Trastornos del metabolismo y 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 QT
Trastornos vasculares	Común	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Poco común	Enfermedad pulmonar intersticial ^a (resultados fatales)
Desórdenes gastrointestinales	Común	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas.
Trastornos hepatobiliares	Común	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^b .
	Extraño	Insuficiencia hepática (se han reportado ^c resultados mortales)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Muy común	Erupción
	Común	Alopecia, hirsutismo/crecimiento del cabello, piel seca, prurito
	Extraño	reacción de fotosensibilidad ^d ,
Trastornos renales y urinarios.	Común	Hematuria
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.	Muy común	Ginecomastia y sensibilidad en los senos
	Común	Disfunción eréctil
Desordenes generales y condiciones	Muy común	Astenia
administrativas del sitio	Común	Dolor torácico, edema
Investigaciones	Común	Aumento de peso

^a Incluido como reacción adversa al medicamento luego de la revisión de los datos poscomercialización. La frecuencia se determinó a partir de la incidencia de eventos adversos informados de neumonía intersticial en el período de tratamiento aleatorio de los estudios de EPC de 1150 mg.

^b Los cambios hepáticos rara vez son graves y con frecuencia fueron transitorios y se resolvieron o mejoraron con terapia continuada o después del cese de la terapia.

^c Está catalogado como una reacción adversa al medicamento después de la revisión de los datos poscomercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de eventos adversos de insuficiencia hepática informados en pacientes que reciben tratamiento en el grupo abierto de bicalutamida de los estudios de EPC de 1150 mg.

d Debido a las convenciones de codificación utilizadas en los estudios 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 1150 mg de bicalutamida; sin embargo, se supone la misma frecuencia que la dosis de 150 mg.

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

C^aPT/INR elevado: En la vigilancia poscomercialización se han informado casos de anticoagulantes cumarínicos que interactúan con bicalutamida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento.

Permite un seguimiento continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento.

Posología y modo de administración:

Hombres adultos, incluidos los ancianos:

Un comprimido al día.

El comprimido debe tragarse entero con líquido.

Los comprimidos de 150 mg de bicalutamida deben tomarse de forma continuada durante al menos 2 años o hasta la progresión de la enfermedad.

Población pediátrica

La bicalutamida no está indicada en niños y adolescentes.

Deterioro 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 del CYP 3A4, con efectos inhibitorios menores sobre la actividad de los CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque los estudios clínicos en los que se utilizó antipirina como marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron indicios de un potencial de interacción farmacológica con la bicalutamida, la exposición media al midazolam (AUC) aumentó hasta un 80 %, tras la administración conjunta de bicalutamida durante 28 días. En el caso de fármacos con un índice terapéutico estrecho, dicho aumento podría ser relevante. Por ello, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida, y debe tenerse precaución con la coadministración de bicalutamida con compuestos como ciclosporina y antagonistas del calcio. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de estos fármacos, especialmente si hay evidencia de un efecto adverso o potenciado por el

fármaco. En el caso de la ciclosporina, se recomienda vigilar estrechamente 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 puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo que teóricamente podría provocar un aumento de los efectos secundarios.

Estudios in vitro han demostrado que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de sus sitios de unión a proteínas. Se han notificado casos de aumento del efecto de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se coadministran con bicalutamida. Por lo tanto, se recomienda que si se administra Bicalutamida 150 mg a pacientes que reciben concomitantemente anticoagulantes cumarínicos, se vigile estrechamente la PT/INR y se considere la posibilidad de ajustar 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 se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes como los de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. deben evaluarse cuidadosamente.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

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

Amamantamiento

Bicalutamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

En estudios con animales se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina. En el hombre se debe suponer un período de subfertilidad o infertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Es poco probable que bicalutamida afecte la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, cabe señalar que ocasionalmente puede producirse somnolencia. Cualquier paciente afectado debe tener precaución.

Sobredosis:

No existe experiencia humana de sobredosis. 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: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02: Terapia endocrina, L02B: Antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas, L02BB: Antiandrógenos.

Mecanismo de acción

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, desprovisto de otra actividad endocrina. Se une al receptor de andrógenos normal o de tipo salvaje sin activar la expresión genética y, por lo tanto, inhibe el estímulo androgénico. La regresión de los tumores prostáticos resulta de esta inhibición. Clínicamente, la interrupción de bicalutamida puede provocar el síndrome de abstinencia de antiandrógenos en un subconjunto 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; T1-T2, N+, M0) en un análisis combinado de tres estudios doble ciego controlados con placebo en 8113 pacientes, donde se administró bicalutamida como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a la prostatectomía radical o radioterapia (principalmente radiación de haz externo). Tras 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 contexto adyuvante después de una prostatectomía radical, puede ser diferir la terapia hormonal hasta que haya signos de que la enfermedad está progresando.

No se observó ninguna diferencia en la supervivencia general a una mediana de seguimiento de 9,7 años 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 exploratorios de subgrupos. En las siguientes tablas se resumen 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:

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

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%
Prostatectomía radical (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 diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión. No hubo diferencias significativas en la supervivencia general en pacientes con enfermedad localizada que recibieron bicalutamida como terapia adyuvante, después de la radioterapia (HR = 0,98; IC 95% 0,80 a 1,20) o prostatectomía radical (HR=1,03; IC 95% 0,85 a 1,25). En pacientes con enfermedad localizada, que de otro modo habrían sido tratados mediante 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 del 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 con cáncer de próstata no metastásico no tratados previamente (M0) cáncer de próstata. Con una mortalidad del 56 % y una mediana de seguimiento de 6,3 años, no hubo diferencias significativas entre bicalutamida y castración en la supervivencia (cociente 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) no tratados previamente y con una mortalidad del 43 %, se demostró que bicalutamida 150 mg es menos efectiva que la castración en el tiempo de supervivencia (cociente de riesgo = 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 y su actividad antiandrógena 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

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 las proteínas (racemato 96 %, enantiómero (R) >99 %) y se metaboliza ampliamente (oxidación y glucuronidación); sus metabolitos se eliminan a través de los riñones y la bilis en proporciones aproximadamente iguales.

Biotransformación

El enantiómero (S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero (R), teniendo este último una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Tras la administración diaria de 150 mg de bicalutamida, el enantiómero (R) se acumula aproximadamente 10 veces en plasma como consecuencia de su larga vida media.

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

Eliminación

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el semen de hombres que recibieron bicalutamida 1150 mg fueron 4,9 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida que potencialmente se administra a una pareja femenina durante el coito es baja y equivale aproximadamente a 0,3 microgramos/kg. Esto está por debajo de lo necesario 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 de seguridad preclínicos

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 previsto con los antiandrógenos y se ha observado en todas las especies examinadas.

La reversión de la atrofia testicular se produjo 4 meses después de completar la dosificación en un estudio de 6 meses en ratas (a dosis de aproximadamente 0,6 veces las concentraciones terapéuticas humanas a la dosis recomendada de 1150 mg). No se observó recuperación 24 semanas después de completar la dosis en un estudio de 12 meses en ratas (a dosis de aproximadamente 0,9 veces las concentraciones terapéuticas humanas a la dosis humana recomendada de 1150 mg). Después de 12 meses de dosificación repetida en perros (en dosis de aproximadamente 3 veces las concentraciones terapéuticas humanas a la dosis humana recomendada de 1150 mg), la incidencia de atrofia testicular fue la misma en los perros tratados y en los perros 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 humanas a la dosis humana recomendada de 1150 mg), las ratas macho tuvieron un mayor tiempo hasta el apareamiento exitoso inmediatamente después de 11 semanas de administración; la reversión se observó después de 7 semanas sin dosis.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 1 de marzo de 2024.