

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BICALUTAMIDA 50 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	50,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 o 3 blísteres de PVC/PCTFE/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Sandoz GmbH, Austria.
<b>Fabricante, país:</b>	Salutas Pharma GmbH, Alemania.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-198-L02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	26 de septiembre 2014.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Bicalutamida micronizada	50,0 mg
Lactosa monohidratada	60,15 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Terapia combinada con bicalutamida de 50 mg

El tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con la terapia análoga de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o la castración quirúrgica.

Monoterapia con 3 tabletas debicalutamida de 50 mg (150 mg de bicalutamida)

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

### Contraindicaciones:

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y niños.

Bicalutamida no debe administrarse a cualquier paciente que haya demostrado una reacción de hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes de este producto.

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 estar bajo la supervisión directa de un especialista.

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, bicalutamida debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

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

Raramente se han observado cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática con bicalutamida y se han reportado resultados fatales (ver la sección 4.8). La terapia con bicalutamida debe suspenderse si los cambios son graves.

Se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa en los hombres que reciben agonistas de la LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida de control de la glucemia en aquellos con diabetes preexistente. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de monitorear la glucosa en sangre en pacientes que reciben bicalutamida en combinación con agonistas de la LHRH.

Se ha demostrado que la bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), como tal, se debe tener precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos metabolizados predominantemente por la CYP 3A4.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes de o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT los médicos deberían evaluar la relación riesgo beneficio incluyendo el potencial de Torsade de pointes antes de iniciar con bicalutamida.

Precauciones especiales correspondientes a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malaabsorción de glucosa-galactosa, no deberían tomar este medicamento.

### **Efectos indeseables:**

En esta sección los efectos no deseados se definen de la siguiente manera:

Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $\leq 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $\leq 1/1,000$ ); muy rara ( $\leq 1/10,000$ ), no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Anemia

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Muy común: Anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Poco común: Hipersensibilidad, angioedema y urticaria

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Poco común: Hipersensibilidad, angioedema y urticaria

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Disminución del apetito

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Común: Disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Disminución de la libido, depresión

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Común: Disminución de la libido, depresión

Trastornos del sistema nervioso

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Mareo, somnolencia

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Muy común: Mareo

Común: Somnolencia

Trastornos cardíacos

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

No conocida: Prolongación del QT

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Común: Infarto del miocardio (se han reportado resultados fatales)<sup>9</sup>, falla cardíaca<sup>9</sup>

No conocida: Prolongación del QT

Trastornos vasculares

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Sofocos

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Muy común: Sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Poco común: Enfermedad pulmonar intersticial<sup>9</sup>(se han reportado resultados fatales)

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Poco común: Enfermedad pulmonar intersticial<sup>9</sup>(se han reportado resultados fatales)

Trastornos gastrointestinales

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Muy común: Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas

Común: Dispepsia, flatulencia

Trastornos hepatobiliares

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia<sup>c</sup>

Rara: Insuficiencia hepática<sup>f</sup>(se han reportado resultados fatales)

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Común: Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia<sup>c</sup>

Rara: Insuficiencia hepática<sup>f</sup>(se han reportado resultados fatales)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Muy común: Sarpullido

Común: Alopecia, hirsutismo / pelo vuelva a crecer, piel seca<sup>d</sup>, prurito

Rara: Reacción de fotosensibilidad

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Común: Alopecia, hirsutismo / pelo vuelva a crecer, sarpullido, piel seca, prurito

Rara: Reacción de fotosensibilidad

Trastornos renales y urinarios

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Hematuria

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Muy común: Hematuria

Trastornos del aparato reproductor y mamario

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Muy común: Ginecomastia y sensibilidad en las mamas<sup>a</sup>

Común: Disfunción eréctil

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Muy común: Ginecomastia y sensibilidad en las mamas<sup>b</sup>

Común: Disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Muy común: Astenia

Común: Dolor de pecho, edema

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Muy común: Astenia, edema

Común: Dolor de pecho

Investigaciones

Bicalutamida de 150 mg (monoterapia)

Común: Aumento de peso

Bicalutamida de 50 mg (+ análogos de la LHRH)

Común: Aumento de peso

<sup>a</sup>La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de bicalutamida como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor de pecho. En los estudios se consideraron estos síntomas como graves en hasta el 5% de los pacientes. La ginecomastia no puede resolverse espontáneamente después de la interrupción del tratamiento, sobre todo después de un tratamiento prolongado.

<sup>b</sup>Puede ser reducido por la castración concomitante.

<sup>c</sup>Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia fueron transitorios, se resolvieron o mejoraron con la terapia continuada o tras la interrupción de la terapia.

<sup>d</sup>Debido a las convenciones de codificación utilizadas en los estudios de EPC, los eventos adversos de 'piel seca' fueron codificados bajo el término COSTART de 'sarpullido'. Por consiguiente, no se puede determinar un descriptor de frecuencia separado para la dosis de 150 mg de bicalutamida sin embargo se asume la misma frecuencia que la dosis de 50 mg.

<sup>e</sup>Catalogado como un evento adverso después de la revisión de los datos de post comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de eventos adversos reportados de neumonía intersticial en el período de tratamiento aleatorio de los estudios de EPC de 150 mg.

<sup>f</sup>Catalogado como un evento adverso después de la revisión de los datos de post comercialización. La frecuencia se ha determinado a partir de la incidencia de los eventos adversos reportados de insuficiencia hepática en pacientes que reciben tratamiento en el grupo de bicalutamida de etiqueta abierta de los estudios de EPC de 150 mg.

<sup>g</sup>Observado en un estudio de fármaco-epidemiología de agonistas de la LHRH y antiandrógenos utilizados en el tratamiento de cáncer de próstata. El riesgo parece estar aumentado cuando se utilizó bicalutamida de 50 mg en combinación con agonistas de la LHRH, pero no fue evidente el aumento en el riesgo cuando se utilizó bicalutamida de 150 mg como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

### **Posología y método de administración:**

Terapia combinada con bicalutamida de 50 mg

Adultos masculinos incluyendo adultos mayores:

Una tableta (50 mg) una vez al día con o sin alimentos.

El tratamiento con bicalutamida podrá iniciarse 3 días antes o al mismo tiempo que el comienzo del tratamiento con un análogo de LHRH, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Monoterapia con 3 tabletas de bicalutamida de 50 mg (150 mg de bicalutamida)

Adultos masculinos incluyendo adultos mayores:

Tres tabletas (150 mg) una vez al día con o sin alimentos.

La bicalutamida de 150 mg debe tomarse continuamente por al menos 2 años o hasta la progresión de la enfermedad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. El aumento de la acumulación puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No hay evidencia de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre bicalutamida y análogos de la LHRH.

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

Aunque los estudios clínicos con antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial de interacción farmacológica con la bicalutamida, la exposición media de midazolam (AUC) se incrementó hasta en un 80%, después de la administración conjunta de bicalutamida durante 28 días. Para los medicamentos con un estrecho índice terapéutico tal aumento podría ser de relevancia. Como tal, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado (ver la sección 4.3) y se debe tener precaución con la coadministración de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y bloqueadores del canal de calcio. Se puede requerir la reducción de la dosis de estos medicamentos en particular si hay evidencia de mejoría o de eventos adversos. Para ciclosporina, se recomienda que las concentraciones plasmáticas y la condición clínica estén estrechamente controladas tras la iniciación o la suspensión del tratamiento con bicalutamida.

Se debe tener precaución cuando se prescribe bicalutamida con otros medicamentos que puedan inhibir la oxidación de drogas p. ej. Cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida que teóricamente podrían conducir a un aumento de los efectos secundarios.

Los estudios *in vitro* han demostrado que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarina, warfarina, de sus sitios de unión de proteínas. Por ello se recomienda que si la bicalutamida se inicia en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de la protrombina debe vigilarse estrechamente.

Dado que el tratamiento de deprivación androgénica 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 el Torsade de pointes como medicamentos antiarrítmicos clase IA (p. ej. quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), la metadona, la moxifloxacina, antipsicóticos, entre otros, deben ser evaluados cuidadosamente.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

La bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe ser administrada a mujeres embarazadas o madres lactantes.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Es poco probable que la bicalutamida impida la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente, se puede producir somnolencia. Cualquier paciente afectado debe tener precaución.

#### **Sobredosis:**

No hay experiencia humana de sobredosis. No existe un antídoto específico; el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser útil, ya que la bicalutamida se une altamente a las proteínas y no se recupera sin cambios en la orina. Se indica cuidado de apoyo general, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos

Código ATC: L02BB03

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, carente de otra actividad endocrina. Se une a los receptores de andrógenos sin activar la expresión de genes, y por lo tanto inhibe el

estímulo de andrógenos. La regresión de los tumores prostáticos resulta de esta inhibición. Clínicamente, la interrupción de bicalutamida puede resultar en el síndrome de abstinencia de antiandrógenos en un subconjunto de pacientes.

La bicalutamida es una mezcla racémica con su actividad antiandrogénica siendo casi exclusivamente en el enantiómero (R).

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

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

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

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

Se observan concentraciones plasmáticas en estado estacionario del enantiómero (R) de aproximadamente 9 microgramos/ml durante la administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida. En el estado estacionario el predominantemente activo enantiómero (R) representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

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

Bicalutamida se une altamente a las proteínas (mezcla racémica 96%, enantiómero (R) > 99%) y es extensivamente metabolizada (a través de la oxidación y glucuronidación): Sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

Después de la excreción en la bilis, se lleva a cabo la hidrólisis de los glucurónidos. En la orina se encuentra la bicalutamida apenas alterada.

En un estudio clínico la concentración media de R-bicalutamida en el semen de los hombres que recibieron bicalutamida de 150 mg fue de 4.9 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida potencialmente entregada a una pareja femenina durante el coito es baja y por extrapolación posiblemente equivale a aproximadamente 0.3 microgramos/kg. Esto es inferior a lo necesario para inducir cambios en la descendencia de los animales de laboratorio.

**Datos preclínicos de seguridad**

La bicalutamida es un antiandrógeno potente y un inductor de función mixta de la enzima oxidasa en los animales. Los cambios en los órganos, incluyendo la inducción de tumores, en animales, están relacionados con estas actividades. Ninguno de los hallazgos en las pruebas preclínicas se considera con relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2015.