

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicalutamida KERN PHARMA 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg de bicalutamida.

Excipientes: cada comprimido contiene 191,625 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son de color blanco o casi blanco, redondos y biconvexos con película, un lado gravado con "XL" y el otro lado con "RG".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida Kern Pharma 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

Varones adultos incluyendo pacientes geriátricos: 150 mg una vez al día durante un periodo mínimo de 2 años.

Niños y adolescentes menores de 18 años: Bicalutamida está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

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.).

4.3 Contraindicaciones

Bicalutamida está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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 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.

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.

Con bicalutamida se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático (ver sección 4.8); no obstante, la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan.

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

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 recomienda monitorizar periódicamente la función cardiaca en los pacientes con cardiopatías.

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), dicho fármaco sólo debería 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 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 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 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 podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

4.6. Embarazo y lactancia

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo ni 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 improbable que bicalutamida afecte las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; no obstante, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, 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 frecuente ($\geq 1/10$ de los pacientes tratados), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes tratados), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ de los pacientes tratados), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ de los pacientes tratados) o muy raras ($< 1/10.000$ de los pacientes tratados).

Frecuencia	Clasificación por órgano y sistema	Reacción Adversa
Muy frecuentes	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a

Frecuentes	Exploraciones complementarias Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del sistema nervioso Trastornos gastrointestinales Trastornos renales y urinarios Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos del metabolismo y de la nutrición Trastornos vasculares Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Trastornos hepatobiliares Trastornos del aparato reproductor y de la mama Trastornos psiquiátricos	Aumento de peso Anemia Mareo, somnolencia Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, diarrea, náuseas Hematuria Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito Anorexia Sofoco Dolor torácico, edema Cambios hepáticos (incluyendo niveles elevados de transaminasas, ictericia)/trastornos hepatobiliares ^b Impotencia Disminución de la libido, depresión
Poco frecuentes	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad pulmonar intersticial Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo edema angioneurótico y urticaria)
Raras	Trastornos hepatobiliares Trastornos gastrointestinales	Fallo hepático ^c Vómitos

a. La mayoría de los pacientes que reciben 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.

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

c. El fallo hepático ha ocurrido raramente en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha establecido una relación causal con certeza. Se debe considerar una prueba periódica de función hepática (ver también sección 4.4).

Además, en los ensayos clínicos se notificaron las siguientes experiencias adversas durante el tratamiento con bicalutamida con o sin análogos de la LH-RH (de acuerdo con la opinión de los investigadores, estas experiencias se consideraron posibles reacciones adversas con una frecuencia $\geq 1\%$):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia

Muy raras: trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: diabetes mellitus, aumento de peso

Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, pérdida de peso

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, insomnio

Poco frecuentes: somnolencia

Trastornos cardíacos

Muy raras: insuficiencia cardíaca, angina de pecho, alteraciones de la conducción incluida la prolongación de los intervalos PR y QT, arritmias y cambios ECG inespecíficos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento

Poco frecuentes: sequedad de boca, dispepsia, flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción, sudoración, hirsutismo

Poco frecuentes: alopecia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: nicturia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: disminución de la libido, disfunción eréctil, impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema, dolor general, dolor pélvico, escalofríos

Poco frecuentes: dolor abdominal, dolor torácico, cefalea, dolor de espalda, dolor cervical

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dado que bicalutamida forma parte de los compuestos 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: antiandrógenos
Código ATC: L02BB03

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

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; 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 1 Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

Población de análisis	Acontecimientos (%) en pacientes con bicalutamida 150 mg	Acontecimientos (%) en pacientes con placebo	“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC95%)
“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

Población de análisis	Acontecimientos (%) en pacientes con bicalutamida 150 mg	Acontecimientos (%) en pacientes con placebo	“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC95%)
“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; IC95% 0,99 a 1,37), en base a lo cual la relación beneficio/riesgo para la utilización 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 bicalutamida 150 mg 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 bicalutamida 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 unos 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

Bicalutamida es adecuadamente absorbida después de su administración oral, no evidenciándose ningún efecto clínicamente importante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

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 bicalutamida se observan concentraciones plasmáticas en estado estable del enantiómero-(R) de aproximadamente 22 µg/ml. En estado estable, el enantiómero-(R) predominantemente activo representa 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.

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 µg/ml y la cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa y equivale aproximadamente a 0,3 µg/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 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.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron que bicalutamida presentase ningún potencial mutágeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Bicalutamida Kern Pharma comprimidos contiene los siguientes excipientes:

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Glicolato sódico de almidón (almidón de patata)
Povidona K-30 (E1201)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento:

Opadry II blanco:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Macrogol 3350
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Período de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de 30 comprimidos y envase clínico de 100 comprimidos en blísters de PVC/PVDC/aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Polígono Ind. Colón II,
Venus 72
08228 Terrassa (Barcelona)
España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO