

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Casodex 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamida

Excipiente: 61 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido blanco, recubierto con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Casodex 50 mg 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 pacientes geriátricos: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con Casodex 50 mg debe iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH o que la castración quirúrgica.

Pediatría: Casodex 50 mg está contraindicado en niños.

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

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

Casodex 50 mg está contraindicado en mujeres y en niños.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con Casodex 50 mg (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg.

Con Casodex 50 mg 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.

En varones en tratamiento con agonistas LHRH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa, lo que puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Por lo tanto, debe considerarse monitorizar la glucosa en sangre en pacientes que estén recibiendo bicalutamida en combinación con agonistas LHRH.

Se ha mostrado que Casodex 50 mg 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).

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

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina, de sus lugares de unión a proteínas; por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg.

Se debe tener precaución cuando se prescriba Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

4.6 Embarazo y lactancia

Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg 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.

Tabla 1 Frecuencia de las Reacciones Adversas

Frecuencia	Clasificación por Órgano y Sistema	Reacción Adversa
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos del sistema nervioso	Mareos
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Trastornos vasculares	Sofocos
	Trastornos renales y urinarios	Hematuria
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, dolor torácico, edema
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Exploraciones complementarias	Aumento de peso
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia
	Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, flatulencia
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, rash

	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia
	Trastornos hepatobiliares	Cambios hepáticos (incluyendo niveles elevados de transaminasas, ictericia)/trastornos hepatobiliares ^b
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia
	Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial
	Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo edema angioneurótico y urticaria)
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos hepatobiliares	Fallo hepático ^c

a Puede reducirse mediante la castración concomitante.

b Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo 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).

Adicionalmente, en ensayos clínicos se ha comunicado insuficiencia cardiaca (como posible reacción adversa al fármaco, según la opinión de los investigadores clínicos, con una frecuencia $> 1/100$) durante el tratamiento con Casodex 50 mg junto con un análogo LHRH. No hay evidencia de una relación causal con el tratamiento farmacológico.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia de sobredosis en humanos. No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda debido a que Casodex 50 mg presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera inalterado en la orina. 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

Casodex 50 mg 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.

En un amplio estudio clínico controlado con una mediana de seguimiento de 95 semanas, comparando Casodex 50 mg más análogo LHRH y flutamida más análogo LHRH, el tiempo hasta fallo del tratamiento no fue diferente entre ambas terapias.

Casodex 50 mg es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero-(R).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Casodex 50 mg es bien absorbido después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

Casodex 50 mg 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 Casodex 50 mg 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, 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.

En un ensayo clínico, la concentración media de R-bicalutamida en el semen de los pacientes en tratamiento con 150 mg de bicalutamida 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

Casodex 50 mg 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. Casodex 50 mg no presenta actividad genotóxica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Carboximetil almidón sódico
Povidona
Estearato de magnesio

Hipromelosa
Macrogol 300
Dióxido de titanio.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/aluminio conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble
28033 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.055

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

19 Septiembre 1996 / Octubre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2009