



FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BICALUTAMIDA MYLAN 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de bicalutamida
Excipientes: lactosa monohidratada

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo y biconvexo. En una de las caras está grabado "BIC 50" y en la otra "G".

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bicalutamida está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o la castración quirúrgica.

4.2. Posología y forma de administración

Pacientes adultos y ancianos

Un comprimido una vez al día.

Pacientes pediátricos y mujeres

Bicalutamida Mylan no está indicada en mujeres, niños y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal. Puesto que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), en estos pacientes debe utilizarse bicalutamida con precaución.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática leve. Se recomienda precaución si se administra bicalutamida en pacientes con alteración hepática de moderada a grave, ver sección 4.4.

El comprimido debe tomarse con agua sin ser masticado.

El medicamento puede tomarse con o sin alimentos. El cumplimiento de la posología mejora si el medicamento se toma todos los días a la misma hora.

El médico determinará la duración del tratamiento.

El tratamiento con Bicalutamida Mylan se debe iniciar al mismo tiempo que el tratamiento con un

análogo LHRH o con la orquiectomía

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Bicalutamida o a cualquiera de los excipientes.

Bicalutamida Mylan está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes.

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con Bicalutamida Mylan

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La bicalutamida es ampliamente metabolizada en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con alteración hepática grave y, en estos casos, se acumula bicalutamida. Este medicamento debe emplearse con precaución en pacientes con alteración hepática de moderada a grave. En estos casos, se debe considerar la realización periódica de pruebas de la función hepática (p. ej. bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina). En caso de insuficiencia hepática grave, se debe interrumpir el tratamiento con bicalutamida (ver sección 4.8).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción 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 bicalutamida y otros medicamentos comúnmente co-administrados (en particular los análogos de LHRH).

Se debe proceder con precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación hepática del fármaco como por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. Estos medicamentos pueden aumentar la concentración plasmática de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un incremento de la incidencia de reacciones adversas. Sin embargo, la experiencia con dosis superiores en monoterapia, no ha demostrado ningún cambio en la tolerabilidad.

Estudios *in vitro* han mostrado que el enantiómero R-de 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 la posibilidad de que bicalutamida pueda inhibir el citocromo 3A4, algunos estudios clínicos muestran que no es probable que la magnitud de esta inhibición para la mayoría de los fármacos metabolizados por el citocromo P450 sea clínicamente significativa. Sin embargo, en medicamentos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., terfenadina, astemizol, cisaprida y ciclosporina), el incremento en AUC puede ser clínicamente significativo.

Los estudios *in vitro* han demostrado que Bicalutamida Mylan puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina, de sus lugares de unión a proteínas. Por consiguiente, el tiempo de protrombina puede cambiar. Por lo tanto, el tiempo de protrombina se debe monitorizar estrechamente en pacientes que estén recibiendo concomitantemente anticoagulantes cumarínicos.

Hasta la fecha no existen indicios de que una dosis diaria de hasta 150 mg de Bicalutamida Mylan conduzca a la inducción de enzimas hepáticos.

4.6. Embarazo y lactancia

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe ser administrado a mujeres embarazadas o madres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bicalutamida Mylan tiene una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Bicalutamida Mylan puede causar mareos y somnolencia. Los pacientes afectados deberán actuar con precaución.

4.8. Reacciones adversas

Se utilizan las siguientes frecuencias para evaluar las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100, \leq 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$), Muy raras ($\leq 1/10,000$), incluyendo casos aislados.

En relación a Bicalutamida Mylan se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son sensibilidad mamaria, ginecomastia, y sofocos, que pueden ser reducidas por la castración simultánea. En la siguiente tabla se muestra una lista de las reacciones adversas.

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas

Sistema orgánico	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas		Vómitos
Trastornos hepatobiliares		Alteración hepática (incremento nivel transaminasas, ictericia) ²		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Sequedad cutánea
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria ¹ Ginecomastia ¹			

Sistema orgánico	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sofocos ¹	Astenia Prurito		

1. Puede reducirse mediante la castración concomitante.
2. En raras ocasiones se han observado alteraciones graves de la función hepática. Por lo general, estas alteraciones fueron temporales y mejoraron, o desaparecieron, incluso cuando se continuó el tratamiento o cuando se interrumpió (ver sección 4.4).

Además, se han observado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos en los que se administró bicalutamida en monoterapia o junto con un análogo LHRH:

Las reacciones adversas más comunes observadas fueron una disminución de la libido, estreñimiento y disminución de la potencia hasta el nivel de impotencia. En la siguiente tabla se muestra una lista de las reacciones adversas:

Tabla 2: Frecuencia de las reacciones adversas

Sistema Orgánico	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$)	Muy Raros ($\leq 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia		Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso, diabetes mellitus	Hiper glucemia, pérdida de peso	
Trastornos del sistema nervioso	Disminución de la libido	Mareos, somnolencia	Insomnio	
Trastornos cardiacos				Angina pectoris, arritmias, insuficiencia cardiaca, prolongaciones del intervalo PR y QT, y cambios del ECG no específicos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea	
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento	Anorexia, sequedad de boca, trastornos digestivos, dispepsia, flatulencia	

Sistema Orgánico	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$)	Muy Raros ($\leq 1/10.000$)
Trastornos hepatobiliares		Trastornos función hepática (ictericia colestásica, bilirrubinemia, hepatomegalia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas) ¹ .		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, rash maculopapular, sudoración, hirsutismo	Alopecia	
Trastornos renales y urinario			Nicturia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disminución de la libido, impotencia			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema (superficie corporal: cara extremidades/tronco), dolor pélvico, dolor general, escalofríos	Dolor estomacal, dolor de pecho, cefalea, dolor de cuello, dolor de espalda	

1. En general, éstos fueron de carácter temporal y desapareciendo o mejorando, incluso durante el tratamiento o tras su interrupción. En tales casos, se deben realizar regularmente pruebas de la función hepática (p. ej., bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina). En casos aislados, se han observado trastornos de la función hepática graves (ver sección 4.4).

4.9. Sobredosis

No se conocen casos de sobredosis con Bicalutamida Mylan con síntomas clínicos indicativos, o que se pudieran considerar potencialmente mortales.

No se dispone de antídoto específico. En casos de intoxicación el tratamiento deberá ser sintomático. Se recomienda cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales.

En pacientes que están conscientes, se debe inducir el vómito si no se produce automáticamente.

Debido a que la bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas, la diálisis no se considera una medida efectiva para contrarrestar el efecto.

La diálisis no puede ser de ayuda debido a que bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antiandrógenos
Código ATC: L02BB03

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo. Bicalutamida es un racemato, siendo el R el enantiómero responsable de la actividad antiandrogénica de la bicalutamida.

La bicalutamida se une de forma competitiva a receptores androgénicos e inhibe el estímulo androgénico de las células cancerosas de la próstata.

Además del efecto periférico, la retroalimentación negativa al hipotálamo es bloqueada por la ocupación de los receptores centrales de andrógenos. Como resultado, aumenta la secreción de gonadotropina, y en consecuencia, aumentan los niveles de testosterona. En comparación a los niveles iniciales, los niveles de testosterona se incrementan en un factor de 1,6 en el primer mes de la terapia (estudios de monoterapia). Si se administra bicalutamida concomitantemente con análogos de LHRH o tras la orquiectomía, este efecto clave no se observa ya que la liberación de LH y la producción de testosterona ya se han suprimido.

En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento con este fármaco puede dar lugar a un síndrome de retirada del anti-andrógeno.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La bicalutamida es un racemato, es decir una mezcla (R)/(S)-enantiomérica. La biodisponibilidad no se ve afectada si se toma o no el medicamento con las comidas. Estos dos enantiómeros están claramente diferenciados farmacocinéticamente.

Dosis única: (S)-bicalutamida es reabsorbido y eliminado rápidamente. Después de una dosis inicial de bicalutamida en voluntarios sanos, se alcanzó un pico de concentración plasmática media de 66,1 ng/ml de S-bicalutamida en 2,5 horas. El promedio de vida media de eliminación fue de 1,3 días.

En contraste, el nivel plasmático del enantiómero-(R), que es el principal responsable del efecto antiandrogénico, aumentó más lentamente, alcanzando un pico de concentración media de 741 ± 27 (EE $n=27$) ng/ml después de 29 ± 3 horas. La vida media de eliminación fue $5,75 \pm 0,46$ días.

Administración diaria: la administración de bicalutamida una vez al día produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces. La concentración media en estado estacionario del enantiómero-(R) es de alrededor de 8,9 microgramos/ml (rango: 1,5 - 17,5 microgramos/ml). Al alcanzar el estado de equilibrio, aproximadamente el 99% de la sustancia está presente en el plasma como R-bicalutamida. La vida media de eliminación, cuando el medicamento se administra diariamente, fue de 7,4 días (rango: 2,3 - 22,2 días).

La unión de la bicalutamida con las proteínas es de un 96% para el racemato y un 99% para el enantiómero-(R). La unión principal es con la albúmina.

La bicalutamida es ampliamente metabolizada en el hígado (vía oxidación y glucuronidación): sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales. Los principales metabolitos en la orina son conjugados glucurónidos de la bicalutamida y de hidroxibicalutamida. Bicalutamida e hidroxubicalutamida se encuentran en las heces.

La farmacocinética del enantiómero-(R) no se ve afectada por la edad o por la función renal. Los estudios en pacientes con alteración hepática de leve a moderada no muestran ningún cambio significativo en las propiedades farmacocinéticas. En casos de alteración hepática grave, la sustancia se elimina más lentamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un antagonista puro y potente del receptor de andrógenos en animales de experimentación y humanos. En animales, los cambios en el órgano diana han sido claramente relacionados con la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida, consistiendo en involución de tejidos andrógeno-dependientes; hiperplasia y neoplasia o cáncer de tiroides y de las células de Leydig y hepáticas; alteración de la diferenciación sexual de la descendencia masculina; deficiencia reversible de la fertilidad en hombres. La progresión de los cambios no neoplásicos, junto a la inducción de enzimas hepáticas, está relacionada con el desarrollo de neoplasias. Tras la administración de bicalutamida no se ha registrado inducción de los enzimas en humanos. Los estudios de genotoxicidad no mostraron ningún potencial mutagénico de bicalutamida.

Todos los efectos adversos observados en estudios con animales se consideran específicos de especie, y no tienen relevancia para los seres humanos en el ámbito clínico.

6.- DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo comprimido

Lactosa monohidratada

Povidona

Glicolato de almidón sódico

Estearato de magnesio

Recubrimiento comprimido

Lactosa monohidratada

Hipromelosa (E464)

Dióxido de Titanio (E171)

Triacetato de glicerol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters PVC/PVDC/Aluminio. Contenido de los envases: 28, 30, 40, 90 y 100 comprimidos

Envases de prolipropileno con tapa de HDPE polietileno. Contenido de los envases: 28, 30, 100, 500 y 1.000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYLAN PHARMACEUTICALS, S.L.
C/ PLOM 2-4 5ª PLANTA
08038 BARCELONA

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO