

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wibical 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 60,44 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo y biconvexo. En una de las caras está grabado con “BCM 50”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Cáncer de próstata avanzado:

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica.

- Cáncer de próstata localmente avanzado:

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

Posología

Adultos varones incluyendo pacientes de edad avanzada:

- Cáncer de próstata avanzado: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con bicalutamida debe iniciarse 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.
- Cáncer de próstata localmente avanzado: Tres comprimidos (150 mg) una vez al día durante un periodo mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese.
- En el caso de esta última indicación (cáncer de próstata localmente avanzado) existe disponible en el mercado otra presentación (Wibical 150 mg) que facilita el cumplimiento terapéutico, ya que el paciente tomaría la dosis de 150 mg en un solo comprimido.

Población pediátrica

Este medicamento 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).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben ser tragados enteros con ayuda de un poco de agua.

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.6).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 metabolizada en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con alteración hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por consiguiente, este fármaco deberá emplearse con precaución en pacientes con alteración hepática de moderada a grave.

Con bicalutamida se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

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.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

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 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 debe considerar la interrupción del tratamiento con 150 mg de bicalutamida en pacientes que presenten progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardiaca en los pacientes con cardiopatías que estén siendo tratados con 150 mg de bicalutamida (3 comprimidos).

Dado que no hay experiencia del uso de Bicalutamida en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaración de creatinina < 30 ml/min), dicho fármaco debería usarse con precaución en estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no se ha establecido una relación causal con Wibical. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

La terapia androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del espermatozoide no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con Wibical, los pacientes y/o sus parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y durante 130 días después de finalizar el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es esencialmente “exento de sodio”.

Se ha observado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con Wibical, que puede resultar en un incremento del Tiempo de Protrombina (TP) y del Índice Internacional Normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda una monitorización estrecha del TP/INR y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante en estos pacientes (ver secciones 4.5 y 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre Bicalutamida 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 la posibilidad de que bicalutamida pueda 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. Se han notificado casos de efecto incrementado de warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran de forma concomitante con wibical. Por tanto, se recomienda que si se administra wibical a pacientes que están recibiendo anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, debe monitorizarse estrechamente el PT/IMR y deben considerarse ajustes de dosis del anticoagulante (ver secciones 4.4 y 5.8).

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 Wibical con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, ésto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de Bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida comprimidos recubiertos con película EFG con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse 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 periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad..

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Wibical podría afectar las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, 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 órganos y sistemas	Reacciones adversas 150 mg/día de bicalutamida	Reacciones adversas 50 mg/día de bicalutamida
Muy frecuentes (≥1/10%)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia
	Trastornos del sistema nervioso		Mareos
	Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Trastornos vasculares		Sofoco
	Trastornos renales y urinarios		Hematuria
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Astenia, edema
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^b
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de peso
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia	Somnolencia
	Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ^c , insuficiencia cardiaca ^c
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas	Dispepsia, flatulencia
	Trastornos renales y urinarios	Hematuria	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea ^d , prurito	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad	

Frecuencia	Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas 150 mg/día de bicalutamida	Reacciones adversas 50 mg/día de bicalutamida
			cutánea, prurito, exantema
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Disminución del apetito
	Trastornos vasculares	Trastornos vasculares	
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, edema	Dolor torácico
	Trastornos hepato biliarios	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^e	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^e
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil
	Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión	Disminución de la libido, depresión
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^f . Se han notificado fallecimientos	Enfermedad pulmonar intersticial ^f . Se han notificado fallecimientos
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad, angioedema, urticaria	Hipersensibilidad, angioedema, urticaria
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Trastornos hepato biliarios	Fallo hepático ^g . Se han notificado fallecimientos	Fallo hepático ^g . Se han notificado fallecimientos
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de fotosensibilidad	Reacción de fotosensibilidad
No conocida	Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

a La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de 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 Puede reducirse mediante la castración concomitante.

c Se ha observado en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas LHRH y anti-andrógenos empleados en el tratamiento de cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo al emplear 150 mg de bicalutamida como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

d Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término COSTART de “exantema”. Por lo tanto no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por separado, sin embargo se asume la misma frecuencia que para la dosis de 50 mg.

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

f Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg.

g Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de fallo hepático notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de Wibical de los estudios EPC de 150 mg.

Incremento de TP/IMR: Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos con Wibical (ver secciones 4.4 y 4.5)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Debido a que bicalutamida pertenece a los compuestos anilida existe un riesgo teórico de desarrollo de metahemoglobinemia. Se ha observado metahemoglobinemia en animales después de la sobredosis. Por consiguiente, un paciente con intoxicación aguda puede presentar cianosis.

No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento deberá 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 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, anti-andrógenos
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 es un racemato con actividad anti-androgénica, casi exclusivamente en el enantiómero-(R).

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

La dosis de 150 mg de bicalutamida 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 150 mg de bicalutamida 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 150 mg de 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 2 **Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento**

<i>Población de análisis</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con 150 mg de bicalutamida</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC 95%)</i>
“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 3 **Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento**

<i>Población de análisis</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con 150 mg de bicalutamida</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC 95%)</i>
“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 150 mg de 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 150 mg 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 150 mg de bicalutamida 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 150 mg de bicalutamida y la castración. Para el subgrupo de pacientes cuyos datos de Calidad de Vida estaban disponibles, existió una tendencia global a favor de 150 mg de bicalutamida diarios, 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 la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

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.

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg y 150 mg de bicalutamida se observaron concentraciones del enantiómero -(R) de aproximadamente 9 microgramos/ml y 22 microgramos/ml respectivamente, en el estado estacionario. En dicho estado el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La administración diaria de una dosis de 50 mg de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media.

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, alteración renal o hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con alteración 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 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa y equivale aproximadamente a 0,3 microgramos/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 potente de los receptores de andrógenos y en animales un inductor de las oxidasas de función mixta, produciéndose en éstos cambios en los órganos diana, incluido estimulación tumoral, que se relacionan con estas dos actividades. No se ha observado inducción enzimática en el hombre.

La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase de los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. En un estudio a dosis repetidas en ratas de 6 meses de duración a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó una reversión de la atrofia testicular a los 4 meses de finalizar el estudio; sin embargo esta reversión no fue observada a los 6 meses de finalizar un estudio de 12 meses de duración a una dosis que alcanzó aproximadamente 0,9 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada. En perros a una dosis que alcanzó aproximadamente 3 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, la incidencia de atrofia testicular fue la misma en perros tratados y no tratados después de un período de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática obtenida en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó después de 11 semanas de tratamiento que las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito. En este estudio se observó reversión tras 7 semanas sin tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Wibical 50 mg comprimidos recubiertos con película contiene los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, povidona, crospovidona, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171), macrogol, agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No precisa condiciones de conservación especiales.
Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Wibical 50 mg comprimidos. Envase conteniendo 30 comprimidos de 50 mg de Bicalutamida por comprimido.

La naturaleza del envase es: Blister PVC/PE/PVDC/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere manipulación 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

GP-PHARM, S.A.

Polígono industrial el Vinyets-els Fogars, sector 2, carretera Comarcal C-244, km22,
08777 Sant Quinti de Mediona
ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69068

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

13/07/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021.

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN / DISPENSACIÓN Y PRECIO

Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la oferta del SNS.
PVP IVA: 42.37€

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wibical 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 150 mg de bicalutamida.

Excipientes(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 181 mg de lactosa monohidrato. 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, biconvexo, con el texto BCM 150 grabado en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Cáncer de próstata localmente avanzado:

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

Posología

Varones adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

150 mg (1 comprimido) una vez al día, durante un periodo mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese.

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

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).

Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos deben tragarse enteros, con ayuda de un poco de agua.

4.3 Contraindicaciones

Wibical 150 mg está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.6).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con Wibical 150 mg (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.

Con bicalutamida se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

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 6 primeros meses de la terapia con bicalutamida.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

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

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardíaca en los pacientes con cardiopatías que estén siendo tratados con 150 mg de bicalutamida.

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.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no se ha establecido una relación causal con Wibical. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes

de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

La terapia androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del espermatozoide no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con Wibical, los pacientes y/o sus parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y durante 130 días después de finalizar el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es esencialmente “exento de sodio”.

Se ha observado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con Wibical, que puede resultar en un incremento del Tiempo de Protrombina (TP) y del Índice Internacional Normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda una monitorización estrecha del TP/INR y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante en estos pacientes (ver secciones 4.5 y 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* han mostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibidores de 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. Se han notificado casos de efecto incrementado de warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran de forma concomitante con Wibical. Por tanto, se recomienda que si se administra Wibical a pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, debe monitorizarse estrechamente el PT/IMR y deben considerarse ajustes de dosis del anticoagulante (ver secciones 4.4 y 5.8).

Aunque los estudios clínicos que utilizaban antipirina como marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción con bicalutamida, la exposición media a midazolam (AUC) aumentó hasta en el 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 y 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 Wibical 150 mg con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo: cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto puede originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Wibical 150 mg está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Wibical 150 mg está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el periodo 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 periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Wibical 150 mg podría afectar a las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, 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.

Frecuencia	Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas 150 mg/día de bicalutamida
Muy frecuentes (≥1/10)	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	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a

Frecuencia	Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas 150 mg/día de bicalutamida
	mama	
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Exploraciones complementarias	Aumento de peso
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas
	Trastornos renales y urinarios	Hematuria
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea ^b , prurito
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
	Trastornos vasculares	Sofoco
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, edema
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^c
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil
	Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^d . Se han notificado fallecimientos
	Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, angioedema, urticaria
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Trastornos hepatobiliares	Fallo hepático ^e . Se han notificado fallecimientos
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de fotosensibilidad
No conocida	Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

^aLa mayoría de los pacientes que reciben Wibical 150 mg 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. Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término COSTART de “exantema”. Por lo tanto no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por separado.

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

^d. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg.

^e. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de fallo hepático notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de Wibicalde los estudios EPC de 150 mg.

Incremento de TP/IMR: Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos con Wibical (ver secciones 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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, agentes anti-andrógenos, código ATC: L02BB03

Bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo que carece de actividad endocrina. Se une a los

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 éste fármaco puede dar lugar a un síndrome de retirada del anti-andrógeno.

Wibical 150 mg es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero-(R).

La dosis de 150 mg de bicalutamida 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 estudios doble ciego controlados con placebo, en 8.113 pacientes a los que se administró 150 mg de bicalutamida 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 150 mg y con placebo respectivamente, habían experimentado progresión objetiva de la enfermedad.

En la mayoría de los grupos de pacientes, se observó una disminución del 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 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 la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global para los pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 2 **Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento**

<i>Población de análisis</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con 150 mg de bicalutamida</i>	<i>Acontecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC 95%)</i>
------------------------------	--	---	--

“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 3 Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada por subgrupo de tratamiento

<i>Población de análisis</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con 150 mg de bicalutamida</i>	<i>Fallecimientos (%) en pacientes con placebo</i>	<i>“Hazard ratio” (Razón de riesgo) (IC 95%)</i>
“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 150 mg de bicalutamida, no hubo ninguna 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 Wibical 150 mg 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 150 mg de bicalutamida 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 Wibical 150 mg y la castración. Para el subgrupo de pacientes cuyos datos de Calidad de Vida estaban disponibles, existió una tendencia global a favor de Wibical 150 mg 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 metastásico (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 es de 42 días mientras que el tiempo de supervivencia medio es de 2 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bicalutamida es adecuadamente absorbida después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

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.

Durante la administración diaria de Wibical 150 mg se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 22 mcg/ml en el estado estacionario. En dicho estado el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La administración diaria de una dosis de 150 mg de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media.

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 influida 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 de R-bicalutamida en el semen de los pacientes en tratamiento con 150 mg de bicalutamida fue de 4,9 microgramos/ml y la cantidad de bicalutamida potencialmente transferida a una mujer durante las relaciones de pareja es escasa y equivale aproximadamente a 0,3 microgramos/kg: siendo este valor inferior al requerido para inducir cambios en la descendencia de los animales de laboratorio.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Bicalutamida es un antagonista potente de los receptores de los andrógenos y en animales es un inductor de las oxidasas de función mixta, produciéndose en éstos cambios en los órganos diana, incluido inducción tumoral que se relacionan con estas dos actividades. No se ha observado inducción enzimática en el hombre.

La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase de los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. En un estudio a dosis repetidas en ratas de 6 meses de duración a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó una reversión de la atrofia testicular a los 4 meses de finalizar el estudio; sin embargo esta reversión no fue observada a los 6 meses de finalizar un estudio de 12 meses de duración a una dosis que alcanzó aproximadamente 0,9 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada. En perros a una dosis que alcanzó aproximadamente 3 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, la incidencia de atrofia testicular fue la misma en perros tratados y no tratados después de un período de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática obtenida en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó después de 11 semanas de tratamiento que las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito. En este estudio se observó reversión tras 7 semanas sin tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Povidona K-29/32

Crospovidona

Laurilsulfato sódico

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 4000

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PE/PVDC/Al, caja.

El envase contiene 30 comprimidos recubiertos con película.

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

GP-Pharm, S.A.

Polígono Industrial Els Vinyets – Els Fogars, sector 2

Carretera Comarcal C244, Km 22,

08777 – Sant Quintí de Mediona (Barcelona) ESPAÑA

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74917

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

27/10/2011

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 21

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN/ DISPENSACIÓN Y PRECIO

Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la oferta del SNS.

PVP IVA envase 30 comprimidos: 127.09€