

BICALUTAMIDA IMA
BICALUTAMIDA 50 mg
 Comprimidos recubiertos
 Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de bicalutamida

Excipientes: Cellactose 80, almidón glicolato de sodio, povidona, crospovidona, estearato de magnesio, Opadry YS-1-7003.

INDICACIONES

Se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o con castración quirúrgica.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Varones adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada

Un comprimido (50 mg) una vez al día.

El tratamiento con bicalutamida debe comenzarse al menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo de LHRH o simultáneamente a la castración quirúrgica.

Niños y adolescentes

Bicalutamida no está indicada en niños y en adolescentes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia en el uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave puede producirse un aumento de la acumulación de bicalutamida.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la bicalutamida o a alguno de los excipientes.

Su uso en mujeres, niños y adolescentes está contraindicado.

No debe tomarse bicalutamida concomitantemente con terfenadina, astemizol o cisaprida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

El inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

Bicalutamida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30/min), ya que no existe experiencia en estos pacientes. Bicalutamida se metaboliza extensivamente en el hígado. Los datos disponibles sugieren que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo cual puede contribuir a un aumento de la acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, bicalutamida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Debe realizarse periódicamente un análisis de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios ocurran en los 6 primeros meses de tratamiento con bicalutamida.

Raramente se han observado cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática con el uso de bicalutamida y se han notificado desenlaces mortales. El tratamiento con bicalutamida deberá suspenderse si tales cambios son graves.

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 demostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto se deberá tener precaución al administrarse concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por CYP 3A4.

INTERACCIONES

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos de LHRH.

Aunque los estudios clínicos utilizando antipirina como marcador de la actividad del citocromo P450

(CYP) no mostraron ninguna evidencia de una interacción potencial con bicalutamida, la exposición media a midazolam (AUC) se incrementó hasta en un 80%, después de la co-administración de bicalutamida durante 28 días.

Para medicamentos con un índice terapéutico estrecho, tal aumento podría ser relevante. Por lo tanto, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado y se deberá tener precaución con la administración concomitante de bicalutamida y compuestos como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Puede ser necesaria una disminución de la dosis para dichos fármacos, especialmente si se produce un efecto exacerbado o adverso del fármaco. Para la ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras del comienzo y la finalización del tratamiento con bicalutamida.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida junto con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría aumentar las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual en teoría podría dar lugar a un aumento de las reacciones adversas.

Estudios in vitro han demostrado que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de sus sitios de unión a proteínas. Por lo tanto, se recomienda que, si el tratamiento con bicalutamida se inicia en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, se monitorice estrechamente el tiempo de protrombina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre los efectos en la conducción de vehículos o la utilización de máquinas. No obstante, algunos pacientes pueden experimentar ocasionalmente mareos y somnolencia. En caso de que el paciente se vea afectado debe actuar con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede es-

timarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|-----------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Anemia |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad, angioedema y urticaria |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Reducción del apetito |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Disminución de la libido, Depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Mareos |
| | Frecuentes | Somnolencia |
| Trastornos cardíacos | Frecuentes | Infarto de miocardio (se han notificado casos fatales) ⁴ , Insuficiencia cardíaca ⁴ |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Sofocos |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuentes | Enfermedad pulmonar intersticial ⁵ (se han notificado desenlaces mortales). |

| | | |
|---|----------------|---|
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Dolor abdominal, Estreñimiento, Náuseas |
| | Frecuentes | Dispepsia, Flatulencia |
| Trastornos hepato-biliares | Frecuentes | Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ¹ . |
| | Raros | Fallo hepático ² (se han notificado desenlaces mortales). |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Alopecia, Hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, rash |
| Trastornos renales y urinarios | Muy frecuentes | Hematuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Muy frecuentes | Ginecomastia y sensibilidad mamaria ³ |
| | Frecuentes | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Astenia, Edema |
| | Frecuentes | Dolor torácico |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | Aumento de peso |

¹ Los cambios hepáticos raramente son graves y frecuentemente han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.

² 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 bicalutamida de los

estudios EPC de 150 mg.

³ Puede reducirse por medio de castración concomitante.

⁴ En estudios farmacoepidemiológicos se han observado casos con agonistas LHRH y antiandrogénos usados para el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo parece aumentar cuando la bicalutamida se usa junto con agonistas LHRH pero no fue evidente cuando se usa en monoterapia para el tratamiento del cáncer de próstata.

⁵ 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.

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. Dado que la bicalutamida pertenece a los compuestos de anilida, existe un riesgo teórico de desarrollar metahemoglobinemia. Se ha observado metahemoglobinemia en animales tras sobredosis. De acuerdo con esto, un paciente con intoxicación aguda puede experimentar cianosis.

No se dispone de antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático. No es probable que la diálisis sea útil ya que la bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera de forma inalterada en la orina. Se recomienda cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 y 0800 444 8694
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800 3330160

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrogénos
Código ATC: L02BB03.

Bicalutamida es un antiandrogénico no esteroide, exento de otra actividad endocrina. Se une a los receptores de androgénicos sin activar la expresión genética, inhibiendo así el estímulo androgénico. De esta inhibición resulta una regresión del tumor prostático. Clínicamente, la interrupción del tra-

tamiento con bicalutamida puede resultar en un síndrome de retirada del antiandrogénico en algunos pacientes.

Bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica está localizada casi exclusivamente en el (R)-enantiómero.

FARMACOCINÉTICA

Bicalutamida se absorbe bien tras la administración oral. No existe evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos en la biodisponibilidad.

El (S)-enantiómero se elimina rápidamente con respecto al (R)-enantiómero, presentando este último una semi vida de eliminación plasmática de aproximadamente una semana.

La administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del (R)-enantiómero de alrededor de 10 veces como consecuencia de su larga vida media.

La administración diaria de 50 mg de bicalutamida produce concentraciones plasmáticas en estado estacionario del (R)-enantiómero de aproximadamente 9 microgramos/ml.

En el estado estacionario, el (R)-enantiómero, predominantemente activo, representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La farmacocinética del (R)-enantiómero no se ve afectada por la edad, la insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Existen evidencias de que en pacientes con insuficiencia hepática grave, la eliminación plasmática del (R)-enantiómero es más lenta.

La bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas (racemato 96%, R-enantiómero 99,6%) y se metaboliza ampliamente (a través de la oxidación y la glucuronidación). Sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

En un ensayo clínico, la concentración media de 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

La bicalutamida es un puro y potente antagonista de los receptores androgénicos en animales de experimentación y en humanos.

La principal acción farmacológica secundaria, en el hígado, es la inducción del enzima CYP450 que depende de oxidasas de función mixta.

No se ha observado inducción enzimática en seres humanos. Los cambios en el órgano diana en animales están claramente relacionados con la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida. Estos cambios comprenden la involución de los tejidos androgénico-dependientes, adenomas foliculares tiroideos, hiperplasia de las células de Leydig y hepáticas y neoplasias o cáncer; alteración de la diferenciación sexual de las crías macho; alteración reversible de la fertilidad en machos. Los estudios de genotoxicidad realizados no muestran ningún potencial mutagénico de bicalutamida. No se consideran relevantes en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de próstata avanzado ninguno de los efectos adversos observados en estudios realizados en animales.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
Envases conteniendo 84 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Se debe conservar a temperaturas entre 15 °C y 30 °C, protegido de la luz.

Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°: 50.287

Elaborado por: Bria Pharma S.A, Austria 1277, Parque Industrial de Tigre, Pcia. De Buenos Aires, República Argentina.



Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
(54-11) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes,
M.N. 12.674