

**BICALU TAMIDA IMA**  
**BICALU TAMIDA 50 mg**  
 Comprimidos recubiertos  
 Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de bicalutamida

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa en polvo, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, etanol, povidona, crospovidona, macrogol, hipromelosa, polisorbato 80, dióxido de titanio.

**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.

**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 <30mL/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.

La terapia antiandrogénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides, se debe indicar un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento y durante 130 días después del tratamiento con Bicalutamida.

- La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT. Se debe controlar en forma periódica el electrocardiograma.

- Se ha observado interacción con anticoagulantes cumarínicos, pudiendo observarse un aumento del TP/KPTT/RIN.

**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 se deberá tener precaución con la administración concomitante de bicalutamida y compuestos como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. 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 periodo 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 (≥1/10); frecuen-

tes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raros (<1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse 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 del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos
	Frecuentes	Somnolencia
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Infarto de miocardio (se han notificado casos fatales) <sup>4</sup> , Insuficiencia cardíaca <sup>4</sup>
Trastorno de conducción cardíaca	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QTc
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>5</sup> (se han notificado desenlaces mortales).

210 mm

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, Estreñimiento, Náuseas
	Frecuentes	Dispepsia, Flatulencia
Trastornos hepato-biliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia <sup>1</sup> .
	Raros	Fallo hepático <sup>2</sup> (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 <sup>3</sup>
	Frecuentes	Disfunción eréctil alteraciones en la morfología de los espermatozoides
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, Edema
	Frecuentes	Dolor torácico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso

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

<sup>2</sup>. 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.

<sup>3</sup>. Puede reducirse por medio de castración concomitante.

<sup>4</sup>. 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.

<sup>5</sup>. 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 antiandrogéno 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 antiandrogéno 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 androgéno-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.

#### CONSERVACIÓN

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

**Este medicamento debe 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 Bs. As., República Argentina.

**Elaborador alternativo:** Craveri S.A.I.C. Planta II, Teodoro Viladerbó 2839/45/55/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

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

Dir. Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N.12.674 Industria Argentina.

Última revisión: 08/2021