

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CASODEX® 150 mg (Bicalutamida)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres PVC/AL con 14 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. 1- CORDEN PHARMA GMBH, Plankstadt, Alemania. Formulación
Fabricante, país:	2- ASTRAZENECA UK LIMITED, Macclesfield, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Empacador primario y secundario
Número de Registro Sanitario:	1778
Fecha de Inscripción:	19 de julio de 2002.
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Bicalutamida	150,0 mg
Lactosa monohidratada	61,0 mg
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Casodex 150 mg está indicado en monoterapia o como tratamiento adyuvante a una prostatectomía radical o una radioterapia en pacientes con cáncer de próstata local avanzado expuestos a un elevado riesgo de progresión de la enfermedad (véase la sección "Propiedades farmacodinámicas").

Casodex 150 mg también está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata local avanzado, no metastásico, en quienes se considera inadecuada o inaceptable la castración quirúrgica u otra intervención médica.

Contraindicaciones:

Casodex 150 mg está contraindicado en mujeres y niños. (véase la sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Casodex 150 mg no debe administrarse a pacientes que hayan mostrado una reacción de hipersensibilidad a este medicamento.

Está contraindicada la coadministración de Casodex con la terfenadina, el astemizol o la cisaprida.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión directa de un especialista.

La bicalutamida se metaboliza ampliamente en el hígado. La información existente sugiere que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que esto podría conducir a una mayor acumulación. Por lo tanto, Casodex 150 mg debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Debido a la posibilidad de alteraciones hepáticas, debe considerarse la realización de pruebas periódicas de la función hepática. Se prevé que la mayoría de las alteraciones se presentarán en los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento con Casodex.

Raramente se han observado trastornos hepáticos graves e insuficiencia hepática con Casodex 150 mg y se han notificado desenlaces mortales (véase la sección Efectos no deseados). El tratamiento con Casodex 150 mg debe suspenderse si dichos trastornos son graves.

En los pacientes con una progresión objetiva de la enfermedad y concentraciones elevadas de antígeno prostático específico (PSA), debe considerarse la suspensión del tratamiento con Casodex.

Se ha demostrado que la bicalutamida inhibe la forma CYP 3A4 del citocromo P450, por lo que debe tenerse precaución al coadministrarse con medicamentos que son metabolizados principalmente por la enzima CYP 3A4.

En casos aislados, se notificaron reacciones de fotosensibilidad en pacientes tratados con Casodex 150 mg. Se debería aconsejar a los pacientes evitar la exposición excesiva al sol o a la luz UV mientras reciban Casodex de 150 mg y considerar el uso de protectores solares. En los casos en que las reacciones de fotosensibilidad sean más persistentes o graves, se debería iniciar un tratamiento adecuado de los síntomas.

Debe comunicarse a los pacientes sensibles a la lactosa que cada comprimido Casodex de 150 mg contiene 183 mg de lactosa monohidratada.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o que presentan factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos simultáneos que pueden prolongar el intervalo QT (consulte la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), los médicos deben evaluar la relación entre los riesgos y los beneficios, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular en entorchado antes de comenzar a tomar Casodex.

La terapia antiandrogénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides.

Aunque no se ha evaluado el efecto de la bicalutamida sobre la morfología de los espermatozoides y no se han notificado cambios en los pacientes que recibieron Casodex, los pacientes y/o sus parejas deberán seguir un tratamiento de anticoncepción adecuado durante 130 días después de la terapia con Casodex.

Se ha informado una potenciación de los efectos anticoagulantes de cumarina en pacientes que reciben terapia concomitante con Casodex, lo cual puede dar como resultado un aumento en el tiempo de protrombina (TP) y en la razón internacional normalizada (RIN). Algunos casos han estado asociados a un riesgo de sangrado. Se recomienda el monitoreo estrecho de TP/RIN y se debe considerar un ajuste de la dosis de anticoagulantes (véase las secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Efectos no deseados).

Efectos indeseables:

En esta sección, las frecuencias de efectos no deseados se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia desconocida (imposible de estimar con los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas

Sistema / Órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunitario	Infrecuentes	Hipersensibilidad, edema angioneurótico y urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la libido Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo Somnolencia
Trastornos cardíacos	Desconocido	Prolongación del intervalo QT (consulte las secciones Advertencias y precauciones especiales de uso e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infrecuentes	Neumopatía intersticial 5 (Se han notificado desenlaces mortales)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Náuseas

Sistema / Órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, elevación de las transaminasas ¹
	Raros	Insuficiencia hepática ⁴ (se han notificado desenlaces mortales)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema
	Frecuentes	Alopecia Hirsutismo / Recrecimiento del cabello piel Seca ³
	Raras	Prurito Reacciones de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hematuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ²
	Frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Astenia
	Frecuentes	Dolor torácico Edema
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso

¹ Las alteraciones hepáticas raramente fueron graves y a menudo fueron transitorias; se resolvieron o mejoraron sin interrumpir el tratamiento o después de suspenderlo.

² La mayoría de los pacientes tratados con Casodex 150 mg en monoterapia presentan ginecomastia o dolor mamario. En los estudios, se consideró que estos síntomas eran intensos hasta en un 5% de los pacientes. Es posible que la ginecomastia no desaparezca espontáneamente tras la suspensión del tratamiento, sobre todo después de un tratamiento prolongado ($\leq 1/100000$), frecuencia desconocida (imposible de estimar con los datos disponibles).

³ Debido a las convenciones de codificación usadas en los estudios de EPC, los eventos adversos de "piel seca" se codificaron bajo el término de COSTART "erupción cutánea". Por lo tanto, no se puede determinar ningún descriptor de frecuencia separado para la dosis de 150 mg de Casodex, sin embargo, se asume la misma frecuencia de una dosis de 50 mg.

⁴ Están incluidas en la lista de reacciones adversas a medicamentos tras la revisión de los datos posteriores a la comercialización. La frecuencia se determinó a partir de la incidencia de eventos adversos notificados de insuficiencia hepática en pacientes tratados en el grupo abierto con Casodex de 150 mg en los estudios de EPC.

⁵ Están incluidas en la lista de reacciones adversas a medicamentos tras la revisión de los datos posteriores a la comercialización. La frecuencia se determinó a partir de la incidencia de eventos adversos notificados de neumonía intersticial en el período de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC con 150 mg.

Aumento de TP/RIN: se han informado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos

con Casodex durante el período de farmacovigilancia (véase las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Posología y modo de administración:

Varones adultos, incluyendo los de edad avanzada: la dosis es de un comprimido de 150 mg una vez al día por vía oral.

Casodex 150 mg debe tomarse continuamente durante un periodo mínimo de 2 años o hasta la progresión de la enfermedad.

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

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Es posible que se observe una mayor acumulación del medicamento en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los estudios *in vitro* demostraron que la R-bicalutamida es un inhibidor de la enzima CYP 3A4, pero que ejerce una menor actividad inhibidora en las enzimas CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Si bien los estudios clínicos que utilizaron la antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no revelaron una interacción potencial con Casodex, la exposición media al midazolam (ABC) aumentó hasta en un 80% después de la coadministración con Casodex durante 28 días. Si se trata de medicamentos con un margen terapéutico estrecho, tal elevación podría ser importante. En consecuencia, está contraindicada la administración concomitante con la terfenadina, el astemizol y la cisaprida (véase la sección "Contraindicaciones") y debe tenerse precaución al administrar Casodex junto con compuestos como la ciclosporina y los bloqueadores de los canales del calcio. Puede ser necesario reducir la dosis de estos medicamentos, en particular si se observa una potenciación del efecto o reacciones adversas. Con respecto a la ciclosporina, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones plasmáticas y el estado clínico del paciente al empezar y al suspender el tratamiento con Casodex.

Debe tenerse precaución al prescribir Casodex junto con otros medicamentos capaces de inhibir la oxidación de medicamentos, por ejemplo la cimetidina y el ketoconazol. Teóricamente, esto podría resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de la bicalutamida, y por lo tanto de los efectos secundarios.

Los estudios *in vitro* han demostrado que la bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de sus sitios de unión a las proteínas. Se han informado casos de aumento del efecto de warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos cuando estos se administran en forma concomitante con Casodex. Por lo tanto, se recomienda vigilar estrechamente TP/RIN al administrar el tratamiento con Casodex 150 mg en los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos en forma concomitante. Asimismo, se debe considerar un ajuste de la dosis de anticoagulantes (véase las secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Efectos no deseados).

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, el uso simultáneo de Casodex con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir taquicardia ventricular en entorchado, como medicamentos antiarrítmicos clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilide y ibutilide), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc., deben evaluarse cuidadosamente (consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Población pediátrica

Los estudios de interacción se realizaron solamente en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

La bicalutamida está contraindicada en las mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Bicalutamida está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina en estudios en animales (véase la sección Datos preclínicos sobre la seguridad importantes para el médico). Se debe asumir la presencia de un período de subfertilidad o infertilidad en los hombres.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Es poco probable que Casodex altere la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas. No obstante, cabe notar que, en ocasiones, puede presentarse somnolencia. Los pacientes afectados deben tomar las debidas precauciones.

Sobredosis:

No hay experiencia sobre casos de sobredosis en el ser humano. No existe un antídoto específico; el tratamiento debe ser sintomático. Es posible que la diálisis sea inútil dado que la bicalutamida se une considerablemente a las proteínas y no se recupera intacta en la orina. Está indicado un tratamiento general de apoyo que incluya la medición frecuente de las constantes vitales.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02 B B03

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiandrógenos.

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide que carece de otra actividad endocrina. Se une a los receptores de andrógeno naturales o normales sin activar la expresión de los genes, inhibiendo así el estímulo androgénico. Esta inhibición conduce a la regresión de los tumores prostáticos. Clínicamente, la suspensión del tratamiento con Casodex puede provocar el "síndrome de abstinencia de antiandrógenos" en un subconjunto de pacientes.

Se estudió Casodex 150 mg en pacientes con cáncer de próstata localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o local avanzado (T3-T4, N de cualquier grado, M0; T1-T2, N+, M0), no metastásico, mediante un análisis combinado de tres estudios controlados con placebo con un diseño doble ciego en los que participaron 8113 pacientes que recibieron Casodex en forma de una hormonoterapia inmediata o de un tratamiento adyuvante a una prostatectomía radical o una radioterapia (principalmente irradiación de haz externo). Después de un período de observación de 9.7 años (mediana), el 36.6% y el 38.17% del total de los pacientes tratados con Casodex y con un placebo, respectivamente, habían presentado una progresión objetiva de la enfermedad.

Se observó una disminución del riesgo de progresión objetiva de la enfermedad en la mayoría de los grupos, aunque fue más evidente en los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión. Por lo tanto, los médicos pueden decidir que la estrategia clínica óptima para un paciente con un bajo riesgo de progresión de la enfermedad, especialmente en el contexto del tratamiento adyuvante después de una prostatectomía radical, consiste en diferir el tratamiento hormonal hasta que se observen signos de progresión de la enfermedad.

No se observó una diferencia en la supervivencia global ya que después de un periodo de observación de 7.4 años (mediana), la mortalidad fue del 31.4% (RR = 1,01; IC del 95%: 0.94-1.09); sin embargo, se detectaron algunas tendencias en los análisis exploratorios de los subgrupos.

Las siguientes tablas resumen los datos relativos a la supervivencia sin progresión de la enfermedad y a la supervivencia global de acuerdo a las estimaciones de Kaplan-Meier en pacientes con enfermedad local avanzada.

Tabla 1. Proporción de pacientes con progresión de la enfermedad local avanzada en el tiempo, por subgrupo de tratamiento

Población analizada	Grupo de tratamiento	Acontecimientos (%) a los 3 años	Acontecimientos (%) a los 5 años	Acontecimientos (%) a los 7 años	Acontecimientos (%) a los 10 años
Espera vigilante (n=657)	Casodex 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapia (n=305)	Casodex 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Prostatectomía radical (n=1719)	Casodex 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabla 2. Supervivencia global en pacientes con enfermedad local avanzada por sub grupo de tratamiento.

Población analizada	Grupo de tratamiento	Acontecimientos (%) a los 3 años	Acontecimientos (%) a los 5 años	Acontecimientos (%) a los 7 años	Acontecimientos (%) a los 10 años
Espera vigilante (n=657)	Casodex 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapia (n=305)	Casodex 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Prostatectomía radical (n=1719)	Casodex 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Población analizada	Grupo de tratamiento	Acontecimientos (%) a los 3 años	Acontecimientos (%) a los 5 años	Acontecimientos (%) a los 7 años	Acontecimientos (%) a los 10 años
Espera vigilante (n = 657)	Casodex 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
Radioterapia (n = 305)	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Prostatectomía radical (n = 1719)	Casodex 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%

En los pacientes con enfermedad localizada tratados únicamente con Casodex, no se observó una diferencia significativa en la supervivencia sin progresión de la enfermedad. No hubo una diferencia significativa en la supervivencia global de los pacientes con enfermedad localizada que recibieron Casodex como terapia adyuvante, luego de la radioterapia (RR = 0,98; IC del 95 % 0,80 a 1,20) o prostatectomía radical (RR = 1,03; IC del 95 % 0,85 a 1,25). En pacientes con enfermedad localizada, que hubiesen sido controlados con espera vigilante, mostraron una tendencia hacia una disminución de la supervivencia con respecto a los pacientes tratados con un placebo (HR = 1,15; IC del 95 % 1,00 a 1,32).

En vista de estos resultados, no se considera favorable el perfil de riesgos-beneficios de Casodex en este grupo de pacientes.

En un programa separado, la eficacia de Casodex 150 mg en pacientes con cáncer de próstata local avanzado no metastásico, en quienes estaba indicada la castración inmediata, se demostró en un análisis combinado de 2 estudios en los que participaron 480 pacientes con cáncer de próstata no metastásico (M0) no tratados previamente. Después de un periodo de observación de 6.3 años (mediana), con una mortalidad del 56%, no se observó una diferencia significativa entre la supervivencia con Casodex y con la castración (relación de riesgos = 1.05 [IC de 0.81 a 1.36]); sin embargo, no fue posible concluir que los dos tratamientos eran estadísticamente equivalentes.

En un análisis combinado de 2 estudios en 805 pacientes con cáncer metastásico (M1) no tratados previamente, en el momento en que la mortalidad era del 43%, se demostró que Casodex 150 mg fue menos eficaz que la castración en términos de supervivencia (relación de riesgos = 1.30 [IC de 1.04 a 1.65]), con una diferencia numérica en el tiempo estimado hasta la muerte de 42 días (6 semanas) durante un periodo de supervivencia de 2 años (mediana).

La bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica reside casi exclusivamente en el enantiómero R.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La bicalutamida muestra una buena absorción después de la administración oral. No se ha demostrado que los alimentos tengan un efecto clínico importante sobre la biodisponibilidad.

El enantiómero (S) se elimina más rápidamente que el enantiómero (R), cuya vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente una semana.

Con la administración diaria de Casodex 150 mg, el enantiómero (R) se acumula alrededor de 10 veces en el plasma debido a su vida media prolongada.

Durante el tratamiento con un régimen de 150 mg de Casodex al día se observan concentraciones plasmáticas estables del enantiómero (R) de aproximadamente 22 µg/ml. En el estado de equilibrio, el enantiómero (R) cuya actividad es predominante, representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La farmacocinética del enantiómero (R) no es afectada por la edad, la insuficiencia renal ni la insuficiencia hepática leve a moderada. Se ha demostrado que, en sujetos con insuficiencia hepática grave, la eliminación plasmática del enantiómero (R) es más lenta.

La bicalutamida se une considerablemente a las proteínas (racemato 96%, enantiómero (R) > 99%) y se metaboliza ampliamente (mediante oxidación y glucuronidación); sus metabolitos se eliminan por las vías renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida fue de 4.9 µg/ml en el esperma de varones tratados con Casodex 150 mg. La cantidad de bicalutamida que podría ser transferida a la pareja durante el coito sería baja (por extrapolación, aproximadamente

0.3 µg/kg). Esto es inferior a la dosis necesaria para provocar alteraciones en las crías de animales de laboratorio.

Información preclínica sobre la seguridad

La bicalutamida es un potente antiandrógeno y un inductor de la enzima oxidasa de función combinada en los animales. Los cambios observados en los órganos blanco de animales, tales como la inducción de tumores (células de Leydig, tiroides, hígado), se relacionan con estas actividades. No se ha observado una inducción de enzimas en el hombre. La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase previsible con los antiandrógenos y se ha observado en todas las especies examinadas. La inversión de la atrofia testicular ocurrió 4 meses después de la finalización de la administración en un estudio de 6 meses de duración realizado en ratas (a dosis de, aproximadamente, 0,6 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis recomendada de 150 mg). No se observó una recuperación 24 semanas después de la finalización de la administración en un estudio de 12 meses de duración realizado en ratas (a

dosis de, aproximadamente, 0,9 veces las concentraciones en humanos a la dosis de 150 mg recomendada en humanos). Luego de 12 meses de administración continua en perros (a dosis de, aproximadamente, 3 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis de 150 mg recomendada en humanos), la incidencia de la atrofia testicular observada fue igual en perros que recibieron el medicamento como en perros del grupo de control, después de un período de recuperación de 6 meses. En un estudio de fertilidad (a dosis de, aproximadamente, 0,6 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis de 150 mg recomendada en humanos), las ratas macho tuvieron un período más prolongado hasta lograr el apareamiento exitoso, inmediatamente después de 11 semanas de administración del fármaco; la inversión se observó luego de 7 semanas sin recibir la dosis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2022.