

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BIDROSTAT® (Bicalutamida)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 4 blísteres PVC/ PVDC inactivo ámbar/ AL con 7 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ, S.A., La Habana, Cuba. 1- CRAVERI S .A. I. C., Buenos Aires, Argentina. Formulación, llenado y acondicionamiento primario.
Fabricante, país:	2- BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, Argentina. Acondicionamiento secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-06-071-L01
Fecha de Inscripción:	26 de abril de 2006
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Bicalutamida	50,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

BIDROSTAT® está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico en combinación con análogos de la LHRH o una castración quirúrgica.

Contraindicaciones:

BIDROSTAT® está contraindicado en cualquier paciente que haya tenido una reacción de hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes de la formulación.

BIDROSTAT® no está indicado en mujeres y niños, no debe usarse en esta población. La co administración de terfenadina, astemizol o cisapride con bicalutamida está contraindicada.

Precauciones:

El inicio del tratamiento debe ser bajo la estricta supervisión de un especialista.

La bicalutamida se metaboliza en forma extensa en el hígado. Los datos sugieren

que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática severa y que esto podría conducir a un aumento en la acumulación de bicalutamida.

Por lo tanto, BIDROSTAT[®], deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Se deberá considerar el análisis periódico de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios se produzcan dentro de los 6 primeros meses del tratamiento con bicalutamida.

En raras ocasiones, se observaron cambios hepáticos severos e insuficiencia hepática con bicalutamida y se han reportado resultados fatales. La terapia con BIDROSTAT[®] debe discontinuarse si los cambios son severos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se observó una reducción en la tolerancia a la glucosa en varones que reciben análogos de la LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control de glucémico en la diabetes pre-existente. Se debe tener consideración de monitorear la glucosa en sangre en los pacientes tratados con bicalutamida en combinación con análogos de la LHRH.

Se ha demostrado que la bicalutamida inhibe a la citocromo P450 (CYP3A4) por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administra de manera concomitante con fármacos metabolizados por CYP3A4.

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

Efectos indeseables:

En esta sección se definen las reacciones adversas de la siguiente manera: muy frecuente ($1/10$); frecuente ($1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($1/1.000$ a $1/100$); raro ($1/10.000$ a $1/1.000$); muy raro ($1/10.000$) y desconocido (no puede valorarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Evento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Disminución de la libido Depresión
Trastornos del sistema	Muy frecuente	Mareo

nervioso	Frecuente	Somnolencia
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocamiento
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Insuficiencia cardiaca ⁴
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Enfermedad del intersticio pulmonar. Se reportaron casos fatales
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal Constipación
	Común	Dispepsia Flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatotoxicidad ¹ niveles elevados de transaminasas, ictericia.
	Raro	Insuficiencia hepática ² . Se reportaron episodios fatales.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, hirsutismo, re crecimiento del pelo, piel seca, prurito, erupción
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Hematuria
		Ginecomas
	Frecuente	Disfunción
Trastornos generales y	Muy frecuente	Astenia
		Edema
Investigaciones	Frecuente	Aumento

1. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia son transitorios, resolviéndose o mejorando con tratamiento continuo o después de la interrupción del tratamiento.

2. Se produjo en forma ocasional insuficiencia hepática en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha determinado una relación causal con certeza. Debe considerarse el examen periódico de la función hepática.

3. Puede disminuirse por la castración concomitante.

4. Observados en un estudio fármaco – epidemiológico de análogos de la LHRH y anti-andrógenos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo aparece aumentado cuando bicalutamida

50 mg se utilizó en combinación con análogos de la LHRH, pero ningún riesgo fue evidente cuando se utilizó bicalutamida 150 mg como monoterapia para el tratamiento del cáncer de próstata.

Posología y modo de administración:

La dosis recomendada de BIDROSTAT® - en combinación con análogos de la LHRH

Adulto: de 50 mg/día (por la mañana o la noche) con o sin las comidas.

Se recomienda que el BIDROSTAT® se tome a la misma hora todos los días.

El tratamiento con BIDROSTAT® debe iniciarse por lo menos tres días antes de comenzar el tratamiento con un análogo de LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños: BIDROSTAT® está contraindicado en niños.

Ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal: No se necesita ajuste de dosis en

pacientes con deterioro renal.

Ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. Podría ocurrir un aumento en la acumulación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No existen evidencias de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre bicalutamida y análogos de la LHRH.

Los estudios in vitro han mostrado que la R-bicalutamida es un inhibidor del CYP3A4, con menos efectos inhibitorios sobre la actividad de CYP2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios clínicos que utilizaron antipirina como marcador de la actividad de la citocromo P450 no mostraron evidencia alguna de una potencial interacción con bicalutamida, la exposición media de midazolam (ABC) aumentó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida durante 28 días. Para los fármacos con un índice terapéutico estrecho, tal aumento podría ser de relevancia. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida y se debe tener cuidado con la administración concomitante de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Se puede requerir la disminución de dosis para estos fármacos especialmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Se recomienda para la ciclosporina monitorear estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico de inicio o terminación del tratamiento con bicalutamida.

Se debe tener precaución al prescribir bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de bicalutamida lo que teóricamente puede llevar a un aumento de las reacciones adversas.

Los estudios in vitro demostraron que la bicalutamida puede desplazar el anticoagulante cumarínico warfarina de sus sitios de unión a proteínas. Por lo tanto se recomienda que si se inicia tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, se deberá monitorear estrechamente el tiempo de protrombina.

Uso en Embarazo y lactancia:

BIDROSTAT[®] está contraindicado en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas durante el tratamiento con bicalutamida.

Sin embargo debe considerarse que ocasionalmente puede provocar somnolencia. Todo paciente afectado debe tener precaución.

Sobredosis:

No existe experiencia en sobredosis en humanos. No existe un antídoto específico, el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser útil debido a que la bicalutamida se une fuertemente a las proteínas y no se recupera sin cambios en la orina. Se indica un cuidado general de soporte, incluyendo el monitoreo de los signos vitales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BB03

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, LAntagonistas de hormonas y sustancias relacionadas, Antinandrógenos

Bicalutamida es un inhibidor de los receptores androgénicos no esteroides, es un racemato cuya actividad anti-androgénica es debida casi exclusivamente al enantiómero R. Inhibe en forma competitiva a los andrógenos mediante la unión a los receptores androgénicos del citoplasma en los tejidos blanco. El cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde al tratamiento por el bloqueo del receptor y/o por la remoción de la fuente de andrógenos.

Cuando la bicalutamida se utiliza en forma concurrente con los análogos de la LHRH, la supresión de la testosterona sérica inducida por el análogo de la LHRH no se ve afectada. Sin embargo, en los ensayos clínicos con bicalutamida, como agente único, se observó un aumento en los valores de testosterona y estradiol.

Se observó, en pacientes tratados con análogos de la LHRH y bicalutamida, que debieron suspender la bicalutamida por progresión de enfermedad, una disminución en el PSA y/o una mejoría clínica.

Clínicamente, la discontinuación de la bicalutamida puede proporcionar como resultado el síndrome de abstinencia de anti-andrógenos en un subgrupo de pacientes.

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

La bicalutamida se absorbe bien luego de la administración oral, aunque se desconoce cuál es su biodisponibilidad. La co-administración de bicalutamida con las comidas, no tiene efecto clínicamente significativo sobre la tasa o cantidad de la absorción.

El enantiómero – (S) es rápidamente eliminado en relación al enantiómero – (R), este último tiene una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Con la administración diaria del enantiómero–(R) se acumula aproximadamente 10 veces en el plasma como consecuencia de su vida media prolongada.

Se observaron concentraciones de equilibrio plasmáticas del enantiómero–(R) de aproximadamente 9 microgramos/ml durante la administración diaria de bicalutamida 50 mg. En estado de equilibrio, el enantiómero–(R) predominantemente activo representa el 99% de los enantiómeros circulantes totales.

La farmacocinética del enantiómero-(R) no está afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Existen evidencias que para los pacientes con insuficiencia hepática severa, el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

Distribución

La bicalutamida tiene una extensa unión a proteínas plasmáticas (racemato 96%, enantiómero-(R) 99,6%).

Metabolismo / eliminación

La bicalutamida sufre un metabolismo estereoespecífico. El isómero S (inactivo) es metabolizado, principalmente, por glucuronidación. El isómero R (activo) se metaboliza principalmente por oxidación como metabolitos inactivos y luego sufre procesos de glucuronidación. Ambos, la droga madre y el metabolito, son eliminados

por orina y materia fecal.

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida, en el semen de varones tratados con bicalutamida 150 mg, fue de 4,9 mcg/ml. La cantidad de bicalutamida que podría ser transferida potencialmente a la pareja femenina durante el coito es baja y por extrapolación posiblemente iguala a aproximadamente 0,3 mcg/kg. Esto es inferior a lo necesario para provocar cambios en las crías de animales de laboratorio.

La farmacocinética del enantiómero-(R) no está afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Existen evidencias que para los pacientes con insuficiencia hepática severa, el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

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

Métodos de descarte de residuos y producto vencido: descartar por incineración en cumplimiento con las regulaciones locales y/o internacionales.

Manipulación y precauciones de almacenamiento: mantener en buenas condiciones de limpieza para evitar acumulación de polvo. Cuando se almacena a temperatura ambiente en un lugar cerrado el compuesto es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase del producto.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2021.