

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CASODEX 50 mg (Bicalutamida)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 14 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Cambridge, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	1- CORDEN PHARMA GMBH, Plankstadt, Alemania. Producto terminado 2- ASTRAZENECA UK LIMITED, Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Acondicionador primario y secundario
Número de Registro Sanitario:	1553
Fecha de Inscripción:	9 de mayo del 2000
Composición:	Cada comprimido recubierto contiene: Bicalutamida 50,0 mg
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado, en combinación con un análogo de la hormona liberadora luteinizante LHRH o con la castración quirúrgica.

Contraindicaciones:

Casodex está contraindicado en mujeres y niños. (Véase sección de Fertilidad, embarazo y lactancia)

Casodex no debe administrarse a pacientes que hayan mostrado una reacción de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este producto.

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.

Casodex se metaboliza ampliamente en el hígado. La información existente sugiere que la eliminación de casodex puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que esto podría conducir a una mayor acumulación. Por lo tanto, casodex 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.

Se han presentado raramente trastornos hepáticos graves e insuficiencia hepática con casodex y se han notificado desenlaces mortales. (véase sección Efectos no deseados) El tratamiento con casodex debe suspenderse si dichos trastornos son graves.

Se ha observado una reducción de la tolerancia a la glucosa en varones tratados con agonistas de la LHRH y este efecto puede manifestarse en forma de diabetes o pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. En consecuencia, debe considerarse la vigilancia de la glucemia en los pacientes que reciben casodex asociado con agonistas de la LHRH.

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

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	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	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	Muy frecuentes	Mareo
	Frecuentes	Somnolencia
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto al miocardio (se ha informado casos fatales ⁴) Insuficiencia cardiaca ⁴
	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	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infrecuentes	Neumopatía intersticial ⁵ Se han notificado desenlaces mortales
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal Estreñimiento Náuseas
	Frecuentes	Dispepsia Flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, elevación de las transaminasas ¹
	Raras	Insuficiencia hepática ² Se han notificado desenlaces mortales.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia Hirsutismo / Recrecimiento del cabello Piel Seca Prurito Exantema
Sistema / Órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Raras	

		Reacciones de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Hematuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ³
	Frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Astenia Edema
	Frecuentes	Dolor torácico
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-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.

³ Puede reducirse con la castración concomitante.

⁴ Se observó en un estudio farmacoepidemiológico sobre los agonistas de la LHRH y los antiandrógenos que se emplean para tratar el cáncer de próstata. El riesgo pareció aumentar cuando casodex 50 mg se asoció con agonistas de la LHRH, pero no se observó ningún aumento del riesgo al utilizar la monoterapia con casodex 150 mg en el cáncer de próstata.

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:

Adultos de sexo masculino, incluyendo los de edad avanzada: un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con casodex debe iniciarse al menos 3 días antes del tratamiento con un análogo de la LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños: Casodex está contraindicado en niños.

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 pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han identificado interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre casodex y los análogos de la LHRH.

Los estudios *in vitro* demostraron que la R-bicalutamida es un inhibidor de la enzima CYP 3A4, pero que ejerce una menor actividad inhibidora sobre 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 casodex, y por lo tanto de los efectos secundarios.

Los estudios *in vitro* han demostrado que 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 en 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

Bicalutamida está contraindicado 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). 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 casodex se une a las proteínas y no se recupera intacto en la orina. Está indicado un tratamiento general de apoyo que incluya la medición frecuente de las constantes vitales.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: LO2BB03.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02: Terapia endocrina, L02B: Antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas, L02BB: Antiandrógenos,

Mecanismo de Acción

Casodex es un antiandrógeno no esteroide, que carece de otra actividad endocrina. Se une a los receptores de andrógeno 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.

Casodex es un racemato cuya actividad antiandrogénica se debe casi exclusivamente al enantiómero (R).

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

Casodex 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, 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 50 mg de casodex al día, se observan concentraciones plasmáticas estables del enantiómero (R) de 9 µg/ml. En el estado de equilibrio, el enantiómero (R) predominantemente activo 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.

Casodex se une considerablemente a las proteínas (racemato 96%, enantiómero Rbicalutamida > 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

Bicalutamida es un potente antiandrógeno y un inductor de la enzima oxidasa de función combinada en los animales. Los cambios observados en los órganos blancos de los animales, incluyendo la inducción de tumores, se relacionan con estas actividades. No se ha observado inducción enzimática en el hombre. La atrofia de los túbulos seminíferos de los

testículos es un efecto de clase previsible de 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, 1,5 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis recomendada de 50 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, 2 veces las concentraciones en humanos a la dosis de 50 mg recomendada en humanos). Luego de 12 meses de administración continua en perros (a dosis de, aproximadamente, 7 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis de 50 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, 1,5 veces las concentraciones terapéuticas en humanos a la dosis de 50 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 se requieren precauciones especiales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2025.