

Nombre del producto:	BICALUTAMIDA 50 mg
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	50,0 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/PCTFE/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	Sandoz GmbH, Austria.
Fabricante, país:	Salutas Pharma GmbH, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-14-198-L02
Fecha de Inscripción:	26 de septiembre 2014.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Bicalutamida	50,0 mg
Lactosa monohidratada	60,15 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30° C.

Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del cáncer avanzado de próstata en combinación con un análogo de la LHRH o castración quirúrgica.
- Monoterapia: Tratamiento del cáncer avanzado de próstata progresado a análogo LHRH (dosis de 150 mg)

Contraindicaciones

BICALUTAMIDA 50 mg está contraindicado en mujeres y niños. Hipersensibilidad a la bicalutamida o cualquier otro componente de la fórmula.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones.

BICALUTAMIDA 50 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

El principio activo de BICALUTAMIDA 50 mg es extensamente metabolizado por el hígado y los datos obtenidos en sujetos con disfunción hepática severa sugieren que la excreción de la bicalutamida podría retardarse y causar mayor acumulación. Deberán considerarse pruebas periódicas de la función hepática para los pacientes bajo tratamiento prolongado.

Debido a los casos reportados de modificaciones en los valores de las transaminasas y, ocasionalmente, ictericia durante el tratamiento con la bicalutamida, deberán considerarse pruebas periódicas de la función hepática.

De estar clínicamente indicado, p.ej. si el paciente experimenta ictericia o evidencia daño hepático en ausencia de metástasis hepáticas, deberá interrumpirse el tratamiento con bicalutamida.

Si las transaminasas aumentaran más de dos veces el límite superior normal, el tratamiento debe ser suspendido. Las anomalías generalmente revierten luego de suspendido el tratamiento.

Empleo en insuficiencia hepática o renal: No se observó diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de los isómeros de la bicalutamida en pacientes con disfunción hepática leve a moderada en comparación con los controles sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática severa evidenciaron una vida media significativamente más prolongada del isómero R. La insuficiencia renal (determinada por la eliminación de creatinina) no tuvo efecto significativo sobre la eliminación de la bicalutamida total o del isómero activo R.

Pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En ensayos clínicos en los cuales se utilizó la bicalutamida como único agente para el cáncer de próstata, se reportaron ginecomastia y mastodinia hasta el 38% y 39% de los pacientes, respectivamente.

Efectos indeseables.

En pacientes con cáncer avanzado de próstata tratados con bicalutamida en combinación con un análogo de la hormona luteinizante, el efecto adverso más frecuente son las oleadas de calor (49%). La diarrea fue el evento adverso que más frecuentemente provocó la suspensión del tratamiento.

Los eventos adversos que registraron una incidencia $\geq 5\%$ fueron los siguientes:

Generales: Dolor generalizado, dolor de espalda, astenia, dolor pélvico, infección, dolor abdominal, cefalea, síndrome similar gripe.

Sistema cardiovascular: Oleadas de calor, hipertensión.

Aparato digestivo: Constipación, náuseas, diarrea, aumento de transaminasas, flatulencia, vómitos.

Hematológicos: Anemia (incluyendo anemia hipocrómica y por deficiencia de hierro).

Metabólicos y nutricionales: Edema periférico, hiperglucemia, pérdida de peso.

Musculoesqueléticos: Dolor óseo.

Sistema nervioso: Vértigo, parestesia, insomnio.

Sistema respiratorio: Disnea.

Dermatológicos: Erupción, sudoración.

Aparato urogenital: Nocturia, hematuria, infección urinaria, impotencia, ginecomastia, incontinencia urinaria.

Otros efectos adversos menos frecuentes, pero algunos de ellos reportados habitualmente por los pacientes ancianos, son:

Generales: Edema, fiebre, dolor de nuca, escalofríos.

Cardiovasculares: Angor.

Digestivos: Anorexia, dispepsia, proctorragia, sequedad de la boca, melena.

Endócrinas: Mastodinia.

Metabólicos y nutricionales: Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso, aumento de la creatinina, deshidratación, gota.

Musculoesqueléticos: Miastenia, artritis, mialgia, calambres en las piernas.

Sistema nervioso: Ansiedad, depresión, disminución de la libido, hipertonia, confusión, neuropatía, somnolencia, nerviosismo.

Respiratorios: Aumento de la tos, faringitis, bronquitis, rinitis.

Dermatológicos: Sequedad de la piel, prurito, alopecia, reacción del sitio de la inyección.

Urogenitales: Trastornos de la micción tales como: disuria, retención urinaria, urgencia urinaria.

Posología y modo de administración

La dosis recomendada de BICALUTAMIDA 50 mg combinada con un análogo de la hormona luteinizante es de un comprimido de 50 mg una vez por día (a la mañana o a la noche), con o sin las comidas. Se recomienda tomar el comprimido de BICALUTAMIDA 50 mg siempre a la misma hora.

El tratamiento con BICALUTAMIDA 50 mg debe comenzar al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo de la hormona luteinizante o la castración quirúrgica utilizado como monoterapia, la dosis recomendada es de 150 mg/día, fraccionado cada 8 horas o en una toma diaria.

Posología en insuficiencia renal: No es necesario ajustar la posología en los pacientes con insuficiencia renal.

Posología en insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la posología en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

En aquellos con disfunción hepática moderada a severa, podría producirse acumulación del metabolito activo (ver Advertencias y Precauciones).

En los pacientes que evidencian una progresión objetiva de la enfermedad junto con un nivel elevado de antígeno prostático específico (PSA), puede considerarse un período libre de andrógeno mientras continúa el tratamiento con el análogo de la LHRH.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Estudios in-vitro han demostrado que la bicalutamida desplaza a los anticoagulantes cumarínicos, como p.ej. la warfarina, de sus sitios de unión a las proteínas. Consecuentemente, se recomienda que si se inicia un tratamiento con BICALUTAMIDA 50 mg en pacientes que ya reciben anticoagulantes cumarínicos, se monitoreen atentamente los tiempos de protrombina, pudiendo ser necesario un ajuste en la dosis del anticoagulante.

Estudios clínicos no han demostrado interacción alguna entre la bicalutamida y los análogos de la hormona luteinizante, como p.ej. goserelina o leuprolide. No hay indicios de que la bicalutamida produzca inducción de las enzimas hepáticas.

Uso en embarazo y lactancia.

BICALUTAMIDA 50 mg está contraindicado en mujeres y no debe ser administrado a mujeres embarazadas o que estén amamantando.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos/maquinarias.

No se ha reportado hasta la fecha.

Sobredosis.

En estudios realizados en animales, la bicalutamida demostró una toxicidad aguda baja, por cuanto serían necesarios más de 2000 mg/kg de la sustancia para producir mortalidad significativa en ratones y ratas.

Se han efectuado ensayos clínicos prolongados con dosis de hasta 200 mg diarios de bicalutamida y estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido la dosis individual de bicalutamida que provocaría síntomas de una sobredosis peligrosa para la vida. No se conoce un antídoto específico. El tratamiento de una sobredosis deberá ser sintomático, pudiéndose inducir el vómito si el paciente está conciente. Debe recordarse que, en esta población de pacientes, pudieron haberse ingerido drogas múltiples. Probablemente la diálisis no sea beneficiosa ya que la bicalutamida se une a las proteínas en una gran proporción y es extensamente metabolizada. Se indican las medidas generales de apoyo, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales y la cuidadosa observación del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano.

Propiedades farmacodinámicas

Acción farmacológica: La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide sin otra actividad endócrina conocida. La sustancia inhibe competitivamente la acción de los andrógenos al fijarse a los receptores androgénicos del citosol tisular. El carcinoma prostático es sensible a los andrógenos y responde al tratamiento que contrarresta el efecto del andrógeno y/o elimina la provisión del mismo.

En ensayos clínicos donde se utilizó la bicalutamida como único tratamiento para el cáncer de próstata a dosis de 50 mg/día, se observó aumento del nivel plasmático de testosterona y estradiol.

Administrada en combinación con un análogo de la hormona luteinizante (HL), la bicalutamida no afecta la supresión de testosterona sérica inducida por el análogo de la hormona luteinizante.

La bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica es ejercida casi exclusivamente por el isómero R, ya que el isómero S es prácticamente inactivo.

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

La bicalutamida se absorbe bien luego de la administración oral, aunque no se ha establecido la biodisponibilidad absoluta.

La coadministración de la bicalutamida con los alimentos no tiene un efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción.

La bicalutamida se fija en una gran proporción (96%) a las proteínas plasmáticas. La bicalutamida sufre una metabolización estereo-específica. El isómero S (inactivo) es metabolizado básicamente por glucuronidación. El isómero R (activo) también es sometido a glucuronidación, pero predominantemente es sometido a oxidación hasta transformarse en un metabolito inactivo seguido de glucuronidación. Tanto el glucurónido madre como el metabolito son eliminados en orina y en heces. El isómero S es eliminado rápidamente respecto al isómero R, representando éste casi el 99% de los niveles plasmáticos totales en condición estable. La farmacocinética del isómero activo (R) de la bicalutamida es el que se ilustra a continuación:

Parámetro	Valor medio
Eliminación oral aparente (l/h)	0,320
Concentración máxima de una dosis única (mcg/ml)	0,768
Tiempo hasta la concentración máxima de una dosis única (horas)	31,3
Vida media (días)	5,8

Estudios pre-clínicos de seguridad

En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración realizado con la bicalutamida en ratas machos y hembras, se atribuyeron a la antiandrogenicidad de la droga tumores testiculares benignos de células i (Leydig) en machos tratados con todas las dosis, y adenocarcinoma uterino en hembras tratadas con 75 mg/kg/día. No hay indicios de hiperplasia de células de Leydig en humanos; los tumores uterinos no son relevantes en la población de pacientes estudiados.

Se registró un pequeño incremento en la incidencia de carcinoma hepatocelular en ratones machos que recibieron 75 mg/kg/día de bicalutamida (aproximadamente 4 veces las concentraciones terapéuticas en humanos) y una mayor incidencia de adenoma tiroideo folicular benigno en ratas tratadas con 5 mg/kg/día (aproximadamente 2/3 de las concentraciones terapéuticas en humanos). Estas alteraciones neoplásicas fueron progresiones de modificaciones no neoplásicas relacionadas con la inducción de las enzimas hepáticas observada en estudios de toxicidad en animales. No se ha observado inducción enzimática en humanos luego de la administración de la bicalutamida. No se detectaron efectos tumorigénicos que sugirieran carcinogénesis genotóxica. Un conjunto de pruebas de genotoxicidad in-vitro e in-vivo (conversión genética en levaduras, prueba de Ames, E.coli, CHO/HGPRT, citogenecidad en linfocitos humanos, prueba del micronúcleo en ratones y pruebas de citogenecidad medular en ratas) demostró que la bicalutamida no posee actividad genotóxica. No se observaron efectos sobre la fertilidad luego de concretada la copulación. La administración de bicalutamida a ratas hembras preñadas causó feminización de los descendientes machos manifestándose en hipospadia con todos los niveles de dosificación. Los descendientes machos de las hembras tratadas también resultaron impotentes.

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

No procede.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 26 de septiembre 2014.