

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BICALUTAMIDA
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno. Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	HETERO LABS LIMITED-UNIT VI, Telangana, India.
Fabricante, país:	HETERO LABS LIMITED-UNIT VI, Telangana, India.
Número de Registro Sanitario:	M-19-030-L02
Fecha de Inscripción:	10 de mayo de 2019
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Bicalutamida	50,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado en combinación con terapia análoga de LHRH o castración quirúrgica.

Contraindicaciones:

La bicalutamida es contraindicada en mujeres y niños.

Bicalutamida no debe ser dada a ningún paciente que haya mostrado reacción de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de este producto.

La coadministración de terfenadina, astemizol o cisaprida con Bicalutamida está contraindicada.

Precauciones:

La bicalutamida es metabolizada extensamente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación pueda ser más lenta en sujetos con disfunción hepática severa y esto puede llevar a una acumulación incrementada de Bicalutamida. Por lo tanto, la Bicalutamida debe ser usada con cuidado en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

La realización de pruebas periódicas de la función del hígado deben ser consideradas debido a la posibilidad de cambios hepáticos. La mayoría de los cambios son esperados de ocurrir dentro de los primeros 6 meses de la terapia de Bicalutamida.

Cambios hepáticos severos y fallas hepáticas han sido observadas raramente con Bicalutamida, y resultados fatales han sido reportados. La terapia de Bicalutamida debe ser discontinuada si los cambios son severos.

Una reducción en la tolerancia de la glucosa ha sido observada en hombres recibiendo LHRH agonistas. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glicémico en aquellos con diabetes preexistente. Por lo tanto, se debe monitorear la glucosa de la sangre en pacientes recibiendo Bicalutamida en combinación con LHRH agonistas.

La bicalutamida ha mostrado inhibir el citocromo P450 (CYP 3A4), por ello cuidado debe ser ejercido cuando se coadministre con medicamentos metabolizados predominantemente por CYP 3A4.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar esta medicina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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

Efectos indeseables:

En esta sección, los efectos indeseables son definidos como los siguientes: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $\leq 1/1,000$); muy raro ($\leq 1/10,000$); no conocido (no puede ser estimado desde los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de Reacciones Adversas

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Evento
Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo	Muy Común	Anemia
Desórdenes del sistema inmune	Poco Común	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Desórdenes de metabolismo y nutrición	Común	Apetito reducido
Desórdenes psiquiátricos	Común	Depresión, disminución de la libido
Desórdenes del sistema nervios	Muy Común	Mareo
	Común	Somnolencia
Desórdenes cardíacos	Común	Infarto miocárdico (resultados fatales han sido reportados) ⁴ Falla cardíaca ⁴
Desórdenes vasculares	Muy Común	Flujo caliente
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco Común	Enfermedad de pulmón intersticial. Resultados fatales han sido reportados
Desórdenes	Muy Común	Dolor abdominal,

gastrointestinales		constipación, náusea
	Común	Dispepsia, flatulencia
Desórdenes hepatobiliares	Común	Hepatotoxicidad, ictericia, transaminasas aumentadas ¹
	Raro	Falla hepática ² . Resultados fatales han sido reportados.
Desórdenes de la piel y subcutáneos	Común	Alopecia, Hirsutismo/ recrecimiento del cabello, piel seca, prurito, sarpullido
Desórdenes renales y urinarios	Muy Común	Hematuria
Desórdenes del sistema reproductivo y del seno	Muy Común	Ginecomastia y suavidad del seno ³
	Común	Disfunción eréctil
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Muy Común	Astenia, Edema
	Común	Dolor del pecho
Investigaciones	Común	Aumento de peso

1. Los cambios hepáticos son raramente severos y fueron frecuentemente pasajeros, resolviendo o mejorando con terapia continua o luego de la cesación de la terapia.

2. Falla hepática ha ocurrido raramente en pacientes tratados con Bicalutamida, pero una relación causal no ha sido establecida con certeza. Prueba periódica de la función del hígado debe ser considerada.

3. Puede ser reducido por castración concomitante.

4. Observado en un estudio fármaco-epidemiológico de LHRH agonistas y anti andrógenos usados en el tratamiento de cáncer de próstata. El riesgo aparentó incrementar cuando Bicalutamida 50 mg fue usada en combinación con LHRH agonistas pero ningún incremento en el riesgo fue evidente cuando Bicalutamida 150 mg fue usada como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Oral.

Hombres adultos incluyendo ancianos: una tableta (50 mg) una vez al día.

El tratamiento con Bicalutamida debe ser iniciado al menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un LHRH análogo, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños: La bicalutamida es contraindicada en niños.

Disfunción renal: No se necesita ajuste de dosificación para pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: No se necesita ajuste de dosificación para pacientes con disfunción hepática leve. Acumulación incrementada puede ocurrir en pacientes con disfunción hepática severa o moderada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No hay evidencia de ningunas interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre Bicalutamida y análogos LHRH.

Estudios in vitro han mostrado que la R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibidores menores en actividad CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque los estudios clínicos usando antipirina como un marcador de actividad de citocromo P450 (CYP) no mostró evidencia de potencial de interacción de medicamento con Bicalutamida, exposición media de midazolam (AUC) fue incrementada por hasta 80%, después de la coadministración de Bicalutamida por 28 días. Para medicamentos con un índice terapéutico estrecho tal incremento puede ser de relevancia. Tales como, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado (vea Contraindicaciones) y cuidado debe ser ejercido con la coadministración de Bicalutamida con componentes como ciclosporina y bloqueadores de canales de calcio. Reducción de la dosificación puede ser requerida para estos medicamentos particularmente si hay evidencia de efecto de medicamento adverso o incrementado. Para ciclosporina, es recomendado que las concentraciones de plasma y la condición clínica sean monitoreadas cuidadosamente luego de la iniciación o cesación de la terapia de Bicalutamida.

Cuidado debe ser ejercido cuando se recete Bicalutamida con otros medicamentos lo cual puede inhibir oxidación de medicamento ej. cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto puede resultar en un incremento de las concentraciones de plasma de Bicalutamida lo cual teóricamente puede llevar a un incremento de los efectos secundarios.

Estudios in vitro han mostrado que la Bicalutamida puede desplazar el anticoagulante de cumarina, warfarina, de sus sitios de unión a proteínas. Por lo tanto, es recomendado que si la Bicalutamida es iniciada en pacientes que ya estén recibiendo anticoagulantes de cumarina el tiempo de protrombina debe ser monitoreado cuidadosamente.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. ya que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

Uso en Embarazo y lactancia:

La bicalutamida es contraindicada en mujeres y no debe ser dada a mujeres embarazadas o madres en lactancia

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Es improbable que la Bicalutamida impida la habilidad de los pacientes para conducir u operar maquinaria. Sin embargo, debe ser anotado que puede ocurrir somnolencia ocasionalmente. Cualquier paciente afectado debe ejercer cuidado.

Sobredosis:

No hay ninguna experiencia humana de sobredosis. No existe un antídoto específico; el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda, debido a que la Bicalutamida es altamente unida a la proteína y no es recuperada sin cambios en la orina. Cuidado de apoyo general, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales, es indicado.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L02BB03

Grupo farmacoterapéutico: Antiandrógenos

La bicalutamida es un anti andrógeno no esteroide, desprovisto de otras actividades endocrinas. Se vincula a receptores andrógenos sin activar expresión de gen, y por ello inhibe el estímulo andrógeno. Regresión de tumores prostáticos resultan de esta inhibición. Clínicamente, la discontinuación de Bicalutamida puede resultar en síndrome de retiro anti andrógeno en un subconjunto de pacientes.

La bicalutamida es un racemato con su actividad anti androgénica siendo casi exclusivamente en la (R)-enantiómera.

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

La bicalutamida es bien absorbida luego de la administración oral. No hay evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de comida en biodisponibilidad.

La (S)-enantiómera es rápidamente aclarada relativo a la (R)-enantiómera, la última teniendo una eliminación de plasma media vida de aproximadamente 1 semana.

En la administración diaria de Bicalutamida, la (R)-enantiómera acumula cerca de 10 pliegues en plasma como consecuencia de su larga media vida.

Concentraciones de plasma estable de la (R)-enantiómera de aproximadamente 9 microgramos/ml son observadas durante la administración diaria de dosis de 50 mg de Bicalutamida. En su estado estable la predominantemente activa (R)-enantiómera cuenta por 99% del total de enantiómeros circulando.

Las farmacocinéticas de la (R)-enantiómera son inafectadas por la edad, disfunción renal o disfunción hepática leve o moderada. Hay evidencia de que, para los sujetos con disfunción hepática severa, la (R)-enantiómera es más lentamente eliminada del plasma.

La bicalutamida es altamente vinculada a la proteína (racemato 96% (R)-enantiómera>99%) y extensivamente metabolizada (vía oxidación y glucuronidación): Sus metabolitos son eliminados vía los riñones y la bilis en aproximadamente proporciones iguales.

En un estudio clínico la media de concentración de la (R)-bicalutamida en el semen de hombres recibiendo 150 mg de Bicalutamida fue 4.9 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida potencialmente enviada a la pareja femenina durante el coito es baja y por extrapolación posiblemente equivale a aproximadamente 0.3 microgramos/kg. Esto está por debajo de lo requerido para inducir cambios en las crías de animales de laboratorio.

Datos de seguridad preclínicos

La bicalutamida es un anti andrógeno potente y un inducitor de función mezclada de enzima de oxidasa en animales. Los cambios en órganos objetivos, incluyendo inducción de tumor, en animales, son relacionados a estas actividades. Ninguno de los encuentros en la prueba preclínica es considerado de tener relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 10 de mayo de 2019.