

LABORATORIOS RIDER LTDA.

FOLLETO PROFESIONAL
BIOLEV, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ~~50mg~~ 150mg

BICALUTAMIDA LABORATORIOS RIDER LTDA.
150mg

Antiandrogénico

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES	
2 8 AGO 2008	
Nº Ref.	RF 101930
Nº Registro	F-17057/08
Firma Profesional:	

Composición.

Cada comprimido recubierto blanco contiene: BICALUTAMIDA 150mg, excipientes cs.

Excipientes: Lactosa monohidratada, povidona, crospovidona, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, ~~agua purificada~~, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol (PEG 4000).

Indicaciones.

Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata local avanzado, no metastático, para los cuales en los que se considera inadecuada o inaceptable la castración quirúrgica u otra intervención médica no se considera apropiada o aceptable. En pacientes con cáncer prostático localmente avanzado (T3-T4, N de cualquier grado, MO; T1-T2, N+, MO), BICALUTAMIDA 150mg está indicado como terapia inmediata ya sea solo o como tratamiento adyuvante a una prostatectomía radical o radioterapia.

Uso clínico

Bicalutamida 150 mg es eficaz en el tratamiento de cáncer de próstata localmente avanzado, no obstante el (CHMP) Comité de Medicamentos para uso humano de la EMEA consideró que la indicación terapéutica debe limitarse al tratamiento de pacientes con riesgo elevado de progresión de la enfermedad. (revisión del 16.08.2007)

Dosificación.

Varones adultos, incluyendo los de edad avanzada: la dosis es de 1 comprimido de 150mg una vez al día por vía oral. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con líquido. BICALUTAMIDA 150mg debe tomarse continuamente durante un período mínimo de 2 años o hasta la progresión de la enfermedad. *Niños y adolescentes:* BICALUTAMIDA está contraindicado en niños y adolescentes. *Insuficiencia renal:* no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia con el uso de BICALUTAMIDA en pacientes con insuficiencia renal severa (<30ml/min). *Insuficiencia hepática:* no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Es posible que se observe una acumulación del medicamento en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Contraindicaciones.

BICALUTAMIDA está contraindicado en mujeres, niños, y adolescentes. No se deberá administrar BICALUTAMIDA a pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. Está contraindicada la administración concomitante de BICALUTAMIDA con la terfenadina, el astemizol o la cisaprida.

Embarazo y lactancia.

BICALUTAMIDA está contraindicado en las mujeres, niños y adolescentes, y no debe administrarse durante el embarazo y la lactancia.

LABORATORIOS RIDER LTDA.

Reacciones adversas.

Las acciones farmacológicas de BICALUTAMIDA pueden suscitar ciertos efectos indeseables tales como los siguientes: *muy frecuentes (>10%)*: ginecomastia, hiperestesia mamaria. La mayoría de los pacientes que reciben una monoterapia con BICALUTAMIDA 150mg presentan ginecomastia y/o hiperestesia mamaria. En los estudios hasta el 5% de los pacientes consideraron que estos síntomas eran intensos. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente después de suspender el tratamiento, particularmente si éste es prolongado. Dolor (general), dolor de espalda, astenia, edema periférico, diarrea, constipación, disnea, hematuria, nocturia. *Comunes o frecuentes ($\geq 1\%$)*: bochornos, prurito, náusea, vómito, astenia y piel seca, alopecia, reanudación del crecimiento del cabello, disminución de la libido, impotencia y aumento de peso, tos, anorexia, insomnio, cefalea, mareos. *Poco comunes o poco frecuentes (de $\geq 0,1\%$ a $<1\%$)*: dolor abdominal, depresión, dispepsia. Se han reportado varios casos de neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar, durante el tratamiento con BICALUTAMIDA. Trastornos hepáticos, aunque raramente severos (niveles elevados de transaminasas, colestasis e ictericia). Estas alteraciones generalmente fueron pasajeras y se resolvieron o mejoraron al continuar el tratamiento o después de suspenderse el mismo. Ha ocurrido muy raramente insuficiencia hepática en los pacientes tratados con la BICALUTAMIDA, aunque no se ha establecido con certeza una relación de causa y efecto. Debe considerarse la posibilidad de efectuar periódicamente pruebas de la función hepática.

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$), desconocido (no puede ser estimado con la data disponible).

Trastornos del sistema inmune:

Poco comunes: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria.

Trastornos psiquiátricos:

Poco común: Depresión

Trastornos del sistema respiratorio:

Poco común: Enfermedad intersticial del pulmón

Trastornos gastrointestinales:

Común: Diarrea, náusea

Raro: Vómitos

Trastornos Hepatobiliares:

Común: Alteraciones hepáticas (niveles elevados de transaminasas, colestasis e ictericia)¹

Muy raro: Falla hepática²

Alteraciones de la piel y tejidos blandos:

Común: Prurito

Raro: Piel seca

Trastornos renales y de las vías urinarias:

Poco común: Hematuria

Trastornos del sistema reproductivo y mamario:

Muy común: Sensibilidad mamaria³, ginecomastia³

Trastornos generales y del sitio de administración:

Muy común: Bochornos³

Común: Astenia

1 Los cambios hepáticos son raramente severos y frecuentemente transitorios. La terapia con BICALUTAMIDA debe ser discontinuada si los cambios son severos.

2 Falla hepática ha ocurrido muy raramente en pacientes tratados con BICALUTAMIDA, pero una relación causal no ha sido establecida con certeza. Un chequeo periódico de la función del hígado debe ser considerado.

3 Puede ser reducida por castración concomitante.

LABORATORIOS RIDER LTDA.

Adicionalmente las siguientes experiencias adversas fueron reportadas en estudios clínicos durante el tratamiento con bicalutamida con/sin un análogo LHRH:

Alteraciones sistema sanguíneo y linfático:

Común: Anemia

Muy raro: Trombocitopenia

Alteraciones metabólicas y nutricionales:

Común: Diabetes mellitus, ganancia de peso

Poco común: Anorexia, hiperglicemia, pérdida de peso

Alteraciones sistema nervioso:

Común: Mareos, insomnio

Poco común: Somnolencia

Alteraciones cardíacas:

Muy raro: Falla cardíaca, angina, defectos en la conducción incluyendo prolongaciones del intervalo PR y QT, arritmias y cambios ECG no específicos.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinas:

Poco común: Disnea

Alteraciones gastrointestinales:

Común: Constipación

Poco común: Boca seca, dispepsia, flatulencia

Alteraciones de la piel y tejidos blandos:

Común: Sarpullido, sudación, hirsutismo

Poco común: Alopecia

Alteraciones renales y urinarias:

Poco común: Nocturia

Alteraciones sistema reproductivo y mamario:

Muy común: Disminución de la libido, disfunción eréctil, impotencia

Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración:

Común: Edema, dolor general, dolor pélvico, escalofríos.

Poco común: Dolor abdominal, dolor de pecho, dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor de cuello.

Precauciones.

BICALUTAMIDA se metaboliza en forma extensa en el hígado. Los datos que se tienen hasta el momento sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática severa, que, a su vez, puede conducir a alguna acumulación de BICALUTAMIDA. Por lo tanto, BICALUTAMIDA deberá ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

Ocasionalmente los pacientes pueden presentar mareos o somnolencia, esto debe ser considerado por pacientes que van a conducir u operar maquinaria.

Advertencias.

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 BICALUTAMIDA. Se han presentado raramente trastornos hepáticos graves con BICALUTAMIDA. El tratamiento con BICALUTAMIDA debe suspenderse si dichos trastornos son graves. Raros casos de muerte u hospitalización debido a daño hepático severo han sido reportados con posterioridad a la comercialización en asociación con el uso de BICALUTAMIDA. En estos reportes, la

LABORATORIOS RIDER LTDA.

hepatotoxicidad ha ocurrido generalmente en los primeros tres a cuatro meses de tratamiento. En aproximadamente un 1% de pacientes, en estudios clínicos controlados, se ha producido hepatitis o aumentos pronunciados en las enzimas hepáticas llevando a la discontinuación del tratamiento. Los niveles plasmáticos de transaminasas deben ser medidos antes de iniciar el tratamiento con BICALUTAMIDA, a intervalos regulares por los primeros cuatro meses de tratamiento en forma periódica. Si aparecen signos o síntomas que puedan indicar una posible disfunción hepática (por ej.: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, síntomas de tipo gripal, orina oscura, ictericia o sensibilidad del cuadrante superior derecho), las transaminasas séricas, en particular ALT, debe ser medidas inmediatamente. Si en cualquier momento, un paciente presenta ictericia, o el nivel de ALT aumenta más de dos veces el nivel normal superior, se debe discontinuar el tratamiento con BICALUTAMIDA y efectuar un seguimiento estrecho de la función hepática. En los pacientes con una progresión objetiva de la enfermedad así como con altos niveles de antígenos prostático específico (PSA), debe considerarse la suspensión del tratamiento con BICALUTAMIDA. Se ha demostrado que la BICALUTAMIDA inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo que debe tenerse precaución al administrarse de manera concomitante con medicamentos que son metabolizados principalmente por la enzima CYP 3A4.

Como no hay experiencia de uso de BICALUTAMIDA en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min), BICALUTAMIDA solamente debería ser usada con cautela en esos pacientes.

El monitoreo periódico de la función cardíaca es aconsejable en pacientes con enfermedad cardíaca.

Se realizaron tres estudios clínicos, descritos en CMAJ October 14th 2003; 169(8), que involucraron 8113 pacientes con cáncer prostático localizado o localmente avanzado. Los hombres recibieron BICALUTAMIDA 150mg o placebo, ya sea como terapia adyuvante a prostatectomía o terapia con radiación o como monoterapia en pacientes en los que la radiación o cirugía no es apropiada. Después de una mediana de 5,4 años se evidenció un mayor beneficio en los pacientes con un alto riesgo de progresión de la enfermedad (localmente avanzado, alto nivel de antígeno prostático o un elevado nivel del puntaje Gleason). Se observó también un mayor riesgo de muerte en los pacientes de menor gravedad. Se recomendó en base a este trabajo la discontinuación del tratamiento con BICALUTAMIDA 150mg, una vez al día, en pacientes con cáncer prostático localizado.

Interacciones.

Está contraindicada la administración concomitante con la terfenadina, el astemizol y la cisaprida, y debe tenerse precaución al administrar BICALUTAMIDA 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 un mayor 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 BICALUTAMIDA. Debe tenerse precaución al prescribir BICALUTAMIDA 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. Estudios *in vitro* han demostrado que BICALUTAMIDA puede desplazar la warfarina, un anticoagulante del tipo cumarínico, de su unión a proteínas. Por lo tanto, se recomienda que si se debe comenzar el tratamiento con BICALUTAMIDA en pacientes que estén tomando en forma concomitante anticoagulantes cumarínicos, se les monitoree cuidadosamente el tiempo de protrombina.

Conservación.

En su envase original, a no más de 30°C.

Sobredosificación.

No se han reportado casos de sobredosis. ~~Desde que la~~ BICALUTAMIDA pertenece a los compuestos anilida, hay un riesgo teórico de desarrollo de metahemoglobinemia.

LABORATORIOS RIDER LTDA.

Metahemoglobinemia ha sido observada en animales después de una sobredosis. Por consiguiente, un paciente con una intoxicación aguda puede estar cianótico. No hay un antídoto específico; el tratamiento debería ser sintomático. Diálisis no sugiere ser de ayuda desde que la BICALUTAMIDA se une fuertemente a proteína y no es recuperada inalterada en la orina. Soporte de cuidado general incluyendo monitoreo frecuente de signos vitales es indicado.

Presentación.

BICALUTAMIDA 150mg se encuentra disponible en envases de 10 a 100 comprimidos recubiertos.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- FDA, (NDA) 020498, Rev 10-12-05
- 2.- USP DI, 21st Ed, 2001, pages 238-243.
- 3.- EMEA, Heads of Agencies, CMD(h) April 2007, RMS-SPC: **Bikalutamidi Synthon 50 mg, MR number: FI/H/0647/001/MR ; Bikalutamidi Synthon 150 mg, MR number: FI/H/0647/002/MR ; Bicavan 50 mg, MR number: FI/H/0648/001/MR; Bicavan 150 mg, MR number: FI/H/0648/002/MR**