

LABORATORIOS SYNTHON CHILE LTDA.

MONOGRAFÍA CLÍNICA-FARMACOLÓGICA

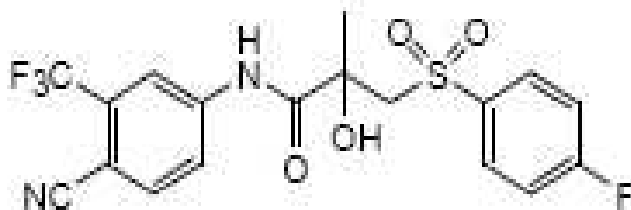
BICALUTAMIDA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50mg & 150mg

1.- NOMBRE COMERCIAL: CAPROST, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50mg & 150mg

D.C.I. : BICALUTAMIDA

2.- FÓRMULAS QUÍMICAS:

Estructural:



Bicalutamide (BCM)

Molecular:

$C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$

Peso Molecular

430,38

3.- ORIGEN Y QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Derivado sintético que corresponde químicamente a, N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-2-hidroxi-2-metil-propanamida.

4.- CLASIFICACION FARMACOLÓGICA Y/O TERAPEUTICA:

Antiandrogénico no-esteroidal

5.- MECANISMO DE ACCIÓN:

Bicalutamida es un antiandrogénico no-esteroidal. Este inhibe competitivamente la acción de los andrógenos por unión a receptores de andrógenos del citosol en el tejido blanco. Es conocida la sensibilidad androgénica del carcinoma

LABORATORIOS SYNTHON CHILE LTDA.

prostático y responde al tratamiento que contrarresta el efecto de andrógeno y/o que remueve la fuente de andrógeno.

7.- INDICACIONES:

50mg:

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

150mg:

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.

8.- 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.

9.- 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. Se ha demostrado que BICALUTAMIDA inhibe el citocromo P450 (CYP 3A 4), por lo que debe tenerse precaución al administrarse de manera concomitante con medicamentos que son metabolizados principalmente por la enzima CYP 3A4. *Efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria:* es poco probable que BICALUTAMIDA altere la capacidad de los pacientes para conducir un vehículo u operar maquinaria.

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

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

10.- 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.

LABORATORIOS SYNTHON CHILE LTDA.

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

11.- INTERACCIONES:

No hay evidencias de ninguna interacción farmacodinámica o farmacocinética entre bicalutamida y algún análogo de la LHRH. 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 BICALUTAMIDA, 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. Por lo tanto, se recomienda vigilar estrechamente el tiempo de protrombina al iniciar el tratamiento con BICALUTAMIDA en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Bicalutamida no parece interactuar con ninguna de las drogas comunes de co-prescripción. Bicalutamida no ha demostrado causar inducción enzimática durante el tratamiento con hasta 150mg/día. Estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar a 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.

12.- REACCIONES ADVERSAS:

En general, BICALUTAMIDA ha sido bien tolerada, con muy pocos abandonos debido a efectos adversos. Las acciones farmacológicas de BICALUTAMIDA pueden producir un aumento de ciertos efectos esperados. Estos incluyen sofocación, prurito y, además, tumefacción mamaria y ginecomastia, la cual puede ser reducida por una castración concomitante. También se puede asociar a BICALUTAMIDA con la aparición de diarrea, náuseas, vómitos, astenia y piel seca. Se han observado trastornos hepáticos en ensayos clínicos con BICALUTAMIDA aunque raramente graves, niveles elevados de transaminasas, colestasis e ictericia. Estas alteraciones generalmente fueron pasajeras, y se resolvieron o mejoraron al continuar el tratamiento o después de suspender el mismo. Ha ocurrido muy raramente insuficiencia hepática en los pacientes tratados con BICALUTAMIDA, aunque no se ha establecido con certeza una relación de causa y efecto. Se deberá considerar el monitoreo periódico de la función hepática. Además, se han reportado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos (como posible reacción adversa en opinión de los investigadores, con una frecuencia de > 1%) durante el tratamiento con BICALUTAMIDA más un análogo LHRH. No se ha establecido ninguna relación de causa y efecto entre estos eventos y el medicamento, y alguna de las reacciones señaladas ocurren comúnmente en personas de edad avanzada: *Sistema cardiovascular*: insuficiencia cardíaca, angina, arritmia y cambios ECG. *Sistema gastrointestinal*: anorexia, sequedad de boca, dispepsia, constipación, flatulencia, diarrea, náusea, vómitos, falla hepática. *Sistema nervioso central*: mareos, insomnio, somnolencia, disminución de la libido, depresión. *Sistema respiratorio*: disnea. *Urogenital*: hematuria, impotencia, nicturia. *Hematológico*: anemia. *Sistema inmunológico*: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico. *Piel y anexos*: alopecia, erupción cutánea, sudación, sarpullido, inflamación, hirsutismo, prurito, piel seca. *Metabolismo y nutrición*: diabetes mellitus, hiperglucemia, edema, aumento de peso, pérdida de peso. *General*: dolor abdominal, torácico, dolor de cabeza, pélvico, escalofríos.

LABORATORIOS SYNTHON CHILE LTDA.

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, resuelven o mejoran con la continuación de la terapia o siguiendo la cesación de la terapia.

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 considerada.

³ Puede ser reducida por castración concomitante.

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.

LABORATORIOS SYNTHON CHILE LTDA.

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.

13.- **SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS (SOBREDOSIS):**

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

14.- **VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS (POSOLOGÍA):**

Vía oral

50mg:

Hombres adultos, incluyendo ancianos: 1 comprimido (de 50mg) una vez al día. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con líquido. El tratamiento con BICALUTAMIDA debe comenzar en forma simultánea con un análogo LHRH o con castración quirúrgica. *Niños:* BICALUTAMIDA está contraindicado en niños y adolescentes. *Insuficiencia renal:* no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. *Insuficiencia hepática:* no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Es posible que se observe una acumulación del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

150mg:

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.

LABORATORIOS SYNTHON CHILE LTDA.

15.- PRESENTACIÓN:

Venta Público: Envase conteniendo de 10 a 100 comprimidos recubiertos.

16.- 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 Synthron 50 mg, MR number: FI/H/0647/001/MR ;
Bikalutamidi Synthron 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 .