



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BICALUTAMIDA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Antagonistas hormonales y agentes relacionados. Antiandrógenos.

Código ATC: L02BB03.

3.1. Farmacodinamia

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide, exento de otra actividad endocrina. Se une a los receptores androgénicos sin activar la expresión genética, inhibiendo así el estímulo androgénico, de lo que resulta la regresión del tumor prostático.

Bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica está localizada casi exclusivamente en el (R)-enantiómero.

3.2. Farmacocinética

Bicalutamida se absorbe bien tras la administración oral. No existe evidencia de ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos en la biodisponibilidad.

El (S)-enantiómero se elimina rápidamente con respecto al (R)-enantiómero, el cual presenta una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente una semana. Por lo tanto, la administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del (R)-enantiómero de alrededor de 10 veces como consecuencia de la larga vida media.

La administración diaria de 50 mg de bicalutamida produce concentraciones plasmáticas en estado estable del (R)-enantiómero de aproximadamente 9 µg/mL, este (R)-enantiómero en el estado estacionario, es predominantemente activo y representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La farmacocinética del (R)-enantiómero no se ve afectada por la edad, la insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada. Existen evidencias de que, en pacientes con insuficiencia hepática grave, la eliminación plasmática del (R)-enantiómero es más lenta.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La bicalutamida es un potente antagonista de los receptores androgénicos en animales de experimentación y en humanos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La principal acción farmacológica secundaria, en el hígado, es la inducción del enzima CYP 450 que depende de oxidasas de función mixta.

En los humanos, no se ha observado inducción enzimática. Los cambios en el órgano blanco en animales están claramente relacionados con la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida. Entre estos tenemos: la involución de los tejidos andrógeno-dependientes, adenomas foliculares tiroideos, hiperplasia de las células de Leydig y hepáticas y neoplasias o cáncer; alteración de la diferenciación sexual de las crías macho; alteración reversible de la fertilidad en machos. No se ha demostrado ningún potencial mutagénico de bicalutamida en los estudios de genotoxicidad realizados.

4. INDICACIONES

Tratamiento paliativo del cáncer metastásico de próstata en combinación con un análogo de la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante).

Monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado no metastásico o en pacientes en quienes se requiere terapia hormonal inmediata y en quienes la castración médica o quirúrgica no está indicada o no es aceptable.

Tratamiento del cáncer de próstata, enfermedad localizada o localmente avanzada de estadio T1 - T4, sin metástasis distante (médula ósea) con o sin afectación de ganglios linfáticos locales o regionales.

Cáncer de próstata localizado, en pacientes no sometidos a prostatectomía radical ni radioterapia.

Cáncer de próstata local avanzado solo o como coadyuvante de una prostatectomía radical o de radioterapia.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento paliativo del cáncer metastásico de próstata en combinación con un análogo de la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante):

50 mg una vez al día.

Monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado no metastásico o en pacientes en quienes se requiere terapia hormonal inmediata y en quienes la castración médica o quirúrgica no está indicada o no es aceptable:

150 mg/día, vía oral.

Tratamiento del cáncer de próstata, enfermedad localizada o localmente avanzada de estadio T1 - T4, sin metástasis distante (médula ósea) con o sin afectación de ganglios linfáticos locales o regionales:

150 mg una vez al día.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Cáncer de próstata localizado, en pacientes no sometidos a prostatectomía radical ni radioterapia:

150 mg una vez al día.

Cáncer de próstata local avanzado solo o como coadyuvante de una prostatectomía radical o de radioterapia:

150 mg una vez al día.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia en el uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave puede producirse un aumento de la acumulación de bicalutamida.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Bicalutamida no está indicada en niños y en adolescentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Hombres adultos incluyendo los pacientes de edad avanzada:

El tratamiento con bicalutamida debe comenzarse al menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo de LHRH o simultáneamente a la castración quirúrgica. El comprimido debe tomarse entero con agua, independientemente de la comida, y no debe ser masticado.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad, angioedema y urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Reducción del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Somnolencia, disminución de la libido, disfunción eréctil, depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Infarto de miocardio (se han notificado casos fatales), insuficiencia cardiaca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial (se han notificado desenlaces mortales).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas.

Frecuentes: Dispepsia, flatulencia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hepatotoxicidad, ictericia, elevación de transaminasas.

Raras: Fallo hepático (se han notificado desenlaces mortales).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Erupción

Frecuentes: Alopecia, hirsutismo, sequedad cutánea, prurito, rash.

Raros: Reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: Hematuria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Ginecomastia y sensibilidad mamaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, edema, sofocos.

Frecuentes: Dolor torácico.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos de LHRH.

Estudios *in vitro* han demostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP2C9, 2C19 y 2D6.

La coadministración de bicalutamida con midazolam, incrementa el AUC del midazolam hasta en un 80%.

EL uso concomitante de bicalutamida con terfenadina, astemizol y cisaprida puede aumentar el índice terapéutico estrecho de estos medicamentos, por lo cual será necesario el ajuste de las dosis de estos fármacos.

En la coadministración de bicalutamida con ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio, debe ser necesaria una disminución de la dosis para dichos fármacos, para evitar un efecto adverso exacerbado.

También será necesario el monitoreo estricto de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y el estado clínico del paciente al inicio y finalización del tratamiento con bicalutamida.

El uso de cimetidina y ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual en teoría podría dar lugar a un aumento de las reacciones adversas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Estudios *in vitro* han demostrado que la bicalutamida puede desplazar a la warfarina de su sitio de unión a las proteínas. Por lo tanto, si el tratamiento con bicalutamida se inicia en pacientes que están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, se debe realizar la monitorización estrecha del tiempo de protrombina.

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, el uso simultáneo de bicalutamida 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, dofetilida e ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc., deben evaluarse cuidadosamente.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Debe realizarse periódicamente pruebas de función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios ocurran en los 6 primeros meses de tratamiento con bicalutamida. El tratamiento con bicalutamida deberá suspenderse si tales cambios son graves. La bicalutamida se metaboliza extensivamente en el hígado. Por lo tanto, la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que esto podría conducir a una mayor acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, bicalutamida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se han reportado, raramente, cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática con bicalutamida y se han notificado desenlaces mortales. El tratamiento debe suspenderse si dichos trastornos son graves.

Precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL /min.), en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

En los pacientes con una progresión objetiva de la enfermedad y concentraciones elevadas de antígeno prostático específico (PSA), debe considerarse la suspensión del tratamiento.

En varones en tratamiento con agonistas LHRH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa, lo que puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Por lo tanto, debe considerarse monitorizar la glucosa en sangre en pacientes que estén recibiendo bicalutamida en combinación con agonistas LHRH.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se ha demostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P-450 (CYP3A4), por lo tanto, se deberá tener precaución al administrarse concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por CYP3A4.

Se notificaron reacciones de fotosensibilidad en pacientes tratados con bicalutamida 150 mg. Se debería aconsejar a los pacientes evitar la exposición excesiva al sol o a la luz UV mientras reciban bicalutamida de 150 mg y considerar el uso de protectores solares. En los casos en que las reacciones de fotosensibilidad sean más persistentes o graves, se debería iniciar un tratamiento adecuado de los síntomas.

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 médicos deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes* antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

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 el producto, los pacientes y/o sus parejas deberían permanecer con un tratamiento de anticoncepción 130 días después de la terapia con bicalutamida.

8.2. Embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres.

8.3. Lactancia

Bicalutamida está contraindicada en mujeres.

8.4. Fertilidad

En estudios realizados con animales, se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que bicalutamida afecte las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria; no obstante, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producir somnolencia, por lo que los pacientes afectados deberán ser informados y actuar con precaución.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la bicalutamida o a alguno de los excipientes.

En mujeres, niños, y adolescentes menores de 18 años

Uso concomitante de bicalutamida con terfenadina, astemizol o cisaprida.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La bicalutamida pertenece a los compuestos de anilida, por lo tanto, existe el riesgo de que los pacientes desarrollen metahemoglobinemia. Se ha observado metahemoglobinemia en animales tras una sobredosis. Un paciente con intoxicación aguda puede experimentar cianosis, cefalea, fatiga, dificultad respiratoria y astenia.

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático con cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

En pacientes con metahemoglobinemia grave, se puede utilizar el azul de metileno. Se debe tener en cuenta que el azul de metileno está contraindicado en pacientes con deficiencia de G6PD.

El ácido ascórbico y la oxigenoterapia hiperbárica como tratamiento alternativo, puede ser de gran ayuda.

No es probable que la diálisis sea útil ya que la bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera de forma inalterada en la orina.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Julio de 2023