



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1623

BUENOS AIRES, 14 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000172-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para la Especialidad Medicinal denominada DIMALAN / BICALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg, aprobada por Certificado N° 49.267.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 69 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1623

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y de rótulos
presentado para la Especialidad Medicinal denominada DIMALAN /
BICALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50
mg, aprobada por Certificado N° 49.267 y Disposición N° 6590/00,
propiedad de la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., cuyos textos constan
de fojas 3 a 20 (prospectos), 22 a 27 (rótulos).

6
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 6590/00 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 8 y los
rótulos autorizados por las fojas 22 a 23, de las aprobadas en el artículo
1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.267 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

d
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1623**

interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000172-13-2

DISPOSICIÓN N° **1623**

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.623**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.267 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DIMALAN / BICALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6590/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012032-99-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 6590/00.-	Prospectos de fs. 3 a 20, corresponde desglosar de fs. 3 a 8.- Rótulos de fs. 22 a 27, corresponde desglosar de fs. 22 a 23.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

14 MAR 2013

Autorización N° 49.267 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000172-13-2

DISPOSICIÓN N° **1623**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0

d

1623



PROYECTO DE PROSPECTO

**DIMALAN
BICALUTAMIDA
Comprimidos 50 mg**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido de **Dimalan 50 mg** contiene:

Bicalutamida 50,00 mg. Excipientes: Lactosa, povidona, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiandrógeno.

INDICACIONES

La bicalutamida está indicada para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o con la castración quirúrgica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide, que no posee otra actividad endócrina. Se une a los receptores androgénicos sin activar la expresión genética, y por lo tanto, inhibe el estímulo androgénico. La regresión de los tumores prostáticos es el resultado de esta inhibición. Clínicamente, la discontinuación de bicalutamida puede proporcionar un "síndrome de abstinencia de antiandrogenos" en un subgrupo de pacientes.

La bicalutamida es un racemato cuya actividad antiandrogénica es debida casi exclusivamente al (R)-enantiómero.

- **FARMACOCINÉTICA**

La bicalutamida se absorbe bien luego de la administración oral. No hay evidencias de que los alimentos produzcan algún efecto clínicamente relevante sobre la biodisponibilidad de este medicamento.

El (S)-enantiómero es rápidamente eliminado en relación al (R)-enantiómero y éste último tiene una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Después de una administración a largo plazo de bicalutamida, la concentración plasmática máxima del (R)-enantiómero es de aproximadamente 10 veces, en comparación con los niveles medidos después de una dosis única de 50 mg de bicalutamida.

Un régimen de dosificación de 50 mg diarios dará lugar a una concentración en estado estacionario del (R)-enantiómero de 9 µg/ml y como consecuencia de su vida media larga, el estado estacionario se alcanza después de aproximadamente un mes de terapia.

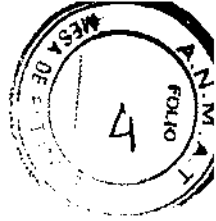
La farmacocinética del (R)-enantiómero no está afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Existen evidencias de que en los pacientes con insuficiencia hepática severa, el (R)-enantiómero se elimina más lentamente del plasma.

La bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas (racemato 96%, (R)-enantiómero >99%) y es extensamente metabolizada en el hígado (vía oxidación y glucuronidación): sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

En un estudio clínico, la concentración media de (R)-bicalutamida, en el semen de pacientes masculinos que recibieron 150 mg de bicalutamida, fue de 4,9 µg/ml. La

Mari
MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

cf
Dra. Liliana Alavxia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



cantidad de bicalutamida que podría ser transferida potencialmente a la pareja femenina durante el coito es baja y por extrapolación posiblemente equivale a aproximadamente 0,3 µg /kg. Esto es inferior a lo necesario para inducir cambios en las crías de animales de laboratorio.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: oral. El comprimido debe tomarse entero con líquido.

Adultos varones incluyendo ancianos: un comprimido de Dimalan una vez al día con o sin alimentos, siempre a la misma hora (generalmente por la mañana o por la noche).

El tratamiento con Dimalan debe iniciarse por lo menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños y adolescentes: Dimalan está contraindicado en niños y adolescentes.

Pacientes con Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. (Ver Precauciones).

Pacientes con Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. El principio activo puede acumularse en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Ver Precauciones).

CONTRAINDICACIONES

Dimalan está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes.

Dimalan está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

La administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisapride con Dimalan está contraindicada (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS

El inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión directa de un especialista y, posteriormente, los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia médica regular.

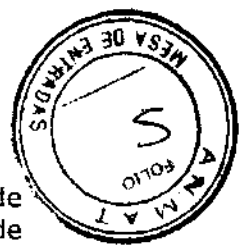
Se deberá considerar una evaluación periódica de la función hepática debido a la posibilidad de alteraciones hepáticas. Se espera que la mayoría de los cambios ocurran dentro de los primeros 6 meses de tratamiento con bicalutamida.

En raras ocasiones, se han observado cambios hepáticos severos con bicalutamida. La terapia con bicalutamida debe discontinuarse si los cambios son severos (Ver Reacciones Adversas).

Se aconseja el monitoreo periódico de la función cardíaca en pacientes con enfermedades cardíacas (Ver reacciones adversas).

Se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa en hombres que recibieron análogos LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en aquellos pacientes con diabetes pre-existente. Se debe considerar la realización periódica de pruebas de glucosa en sangre en pacientes que reciban bicalutamida en combinación con análogos de LHRH.

Se ha demostrado que bicalutamida inhibe el Citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre en forma concomitante con fármacos metabolizados predominantemente por CYP 3A4 (ver contraindicaciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).



Dimalan contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de ninguna interacción farmacodinámica o farmacocinética entre bicalutamida y los análogos de LHRH.

Estudios *in vitro* han mostrado que (R)-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibidores menores sobre la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6. Aunque estudios *in vitro* han indicado la posibilidad que bicalutamida inhiba el citocromo 3A4, un número de estudios clínicos muestran que la magnitud de esta inhibición para la mayoría de los fármacos metabolizados por el citocromo P450 probablemente no es clínicamente significativa. Sin embargo, para fármacos con un índice terapéutico estrecho, metabolizados en el hígado, la inhibición del CYP 3A4 causada por la bicalutamida puede ser relevante. Por lo tanto, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisapride se encuentra contraindicado (ver Contraindicaciones).

Se debe tener precaución con la administración concomitante de bicalutamida con otros fármacos tales como la ciclosporina y los bloqueantes de los canales de calcio. Puede ser necesaria la reducción de la dosis para estos fármacos particularmente si hubiera evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco.

Para la ciclosporina, se recomienda que las concentraciones plasmáticas y las condiciones clínicas se monitoreen estrechamente tras el inicio o cese del tratamiento con bicalutamida.

Se debe tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación de la misma, ej.: cimetidina y ketoconazol. Esto puede resultar en una elevación de la concentración plasmática de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Los estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar el anticoagulante cumarínico warfarina, de sus sitios de unión a proteínas, modificando su efecto. Por lo tanto se recomienda que si se inicia un tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, se debe monitorear estrechamente la anticoagulación a través del tiempo de protrombina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

La bicalutamida es un antagonista puro y potente de los receptores de los andrógenos en los animales de experimentación y los seres humanos. Su principal acción farmacológica secundaria es la inducción de oxidasas de función mixta dependientes del CYP 450 en el hígado. En los animales los cambios en los órganos blancos, incluida la inducción tumoral (células de Leydig, tiroides, hígado), están claramente relacionados con la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida. La inducción enzimática no fue observada en el hombre y ninguno de estos hallazgos se considera relevante con respecto al tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase predecible de los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies examinadas. La recuperación total de la atrofia testicular ocurrió 24 semanas después de un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 12 meses de duración en ratas, aunque en los estudios de reproducción la reversión funcional ha sido evidente 7 semanas después del final de un período de administración de 11 semanas. En el hombre un período de subfertilidad o infertilidad debe ser considerado.

Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún potencial mutagénico de bicalutamida



Embarazo y Lactancia

Dimalan está contraindicado en mujeres y no debe ser administrado a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Empleo en insuficiencia hepática

La bicalutamida es extensamente metabolizada en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática severa y esto podría conducir a una mayor acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, bicalutamida debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (ver Farmacocinética).

Empleo en insuficiencia renal

Dado que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <30ml/min), la bicalutamida sólo debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de la bicalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe considerarse que la bicalutamida ocasionalmente puede causar mareos o somnolencia (ver Reacciones adversas). Los pacientes afectados deberán actuar con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen utilizando el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), no se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de sistemas y órganos	Intervalo de frecuencia
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none"> Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes <ul style="list-style-type: none"> Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema y urticaria)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuentes <ul style="list-style-type: none"> Disminución del apetito (anorexia)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente <ul style="list-style-type: none"> Depresión Disminución de la libido
Trastorno del sistema nervioso	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none"> Mareos Frecuente <ul style="list-style-type: none"> Somnolencia
Trastornos cardiacos	Frecuente <ul style="list-style-type: none"> Infarto de miocardio (se han reportado casos con desenlace fatal), insuficiencia cardíaca¹



Trastornos vasculares	Muy frecuente <ul style="list-style-type: none"> • Sofocos
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Poco Frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar intersticial (se han reportado casos con desenlace fatal)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Constipación • Náuseas Frecuente <ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia • Flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Cambios hepáticos (Hepatotoxicidad, Ictericia, Aumento de las transaminasas)² Raras <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Alopecia • Hirsutismo/Recrecimiento del cabello • Piel seca • Prurito • Rash
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Hematuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy Frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia, sensibilidad mamaria⁴ Frecuente <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción eréctil
Trastornos generales y del sitio de administración	Muy Frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Edema Frecuentes <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de pecho
Investigaciones	Frecuente <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso

¹Se ha reportado en ensayos clínicos durante el tratamiento con bicalutamida más un análogo de LHRH.

²Los cambios hepáticos rara vez son severos y fueron con frecuencia transitorios, resolviéndose o mejorando con el tratamiento continuo o luego de interrumpir el tratamiento.

³ Rara vez ha ocurrido insuficiencia hepática en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha establecido una relación causal con certeza. Se debe considerar una evaluación de la función hepática periódica.

⁴ Puede reducirse mediante castración concomitante.

1623



SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia de sobredosis en humanos. No existe un antídoto específico, el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser útil, debido a que la bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas, y no se recupera sin cambios en la orina. Se recomiendan cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 -6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C, protegido de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 49.267

Elaborado por:

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Dra. Lilitiana Alassia de Torres - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

1623



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**DIMALAN
BICALUTAMIDA
Comprimidos 50 mg**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido de **Dimalan 50 mg** contiene:
Bicalutamida 50,00 mg. Excipientes: Lactosa, povidona, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos.

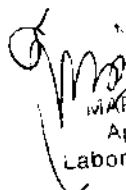
CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

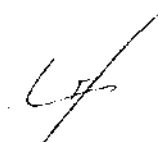
Conservar entre 15°C y 30°C, protegido de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 49.267

Elaborado por:
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Dirección Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

1623



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

DIMALAN

50 mg

BICALUTAMIDA

Laboratorios Filaxis S.A.


PAULA BEZZI
Abogada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Ciliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.