



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-111918017-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-111918017-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada LIBERPROST / BICALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BICALUTAMIDA 50 mg – 150 mg; aprobado por Certificado N° 46.564.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada LIBERPROST / BICALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BICALUTAMIDA 50 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-122091219-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.564, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-111918017-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.01 22:20:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.01 22:20:46 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
LIBERPROST 50
LIBERPROST 150
BICALUTAMIDA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

LIBERPROST 50

Cada comprimido recubierto contiene:

Bicalutamida.....	50,00 mg
Lactosa.....	61,00 mg
Amiloglicolato Sódico.....	7,50 mg
Povidona K80	18,00 mg
Estearato de Magnesio.....	3,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	2,50 mg
Polietilenglicol 300.....	0,50 mg
Dióxido de Titanio.....	0,77 mg

LIBERPROST 150

Cada comprimido recubierto contiene:

Bicalutamida.....	150,00 mg
Lactosa.....	183,00 mg
Amiloglicolato Sódico.....	22,50 mg
Povidona K80.....	54,00 mg
Estearato de Magnesio.....	10,80 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	7,50 mg
Polietilenglicol 300.....	1,50 mg
Dióxido de Titanio.....	2,31 mg

INDICACIONES

Tratamiento del Cáncer avanzado de próstata en combinación con un análogo del LH- RH o castración quirúrgica.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Antagonista de hormonas y agentes relacionados, Antiandrógenos.

ATC L02BB03

ACCION FARMACOLOGICA

Propiedades farmacodinámicas:

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide desprovisto de otras actividades endocrinas. Se une a los receptores androgénicos sin activar la expresión genética, inhibiendo de esta manera el estímulo androgénico. Como resultado de esta inhibición, se produce una regresión del tumor prostático. Bicalutamida es un racemato teniendo en cuenta casi en forma exclusiva su actividad en el enantiómero (R).

Propiedades farmacocinéticas

La Bicalutamida se absorbe bien luego de la administración oral. No hay ni ninguna evidencia de algún efecto clínico relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad. El enantiómero (S) es clarificado rápidamente en relación con el enantiómero (R), teniendo este último una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente una semana. Con la administración diaria de

Bicalutamida, el enantiómero (R) se acumula en plasma 10 veces como consecuencia de su larga vida media, lo cual hace también adecuado para su dosificación de una vez al día.

Las concentraciones de equilibrio plasmáticas del enantiómero (R) son de aproximadamente 9 mg por ml observadas durante la administración diaria de 50 mg de Bicalutamida; en este estado de equilibrio las cantidades del enantiómero predominante (R) son cerca del 99% de los enantiómeros totales circulan tes. La farmacocinética del enantiómero (R) no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática severa o moderada. Existe evidencia que en sujetos con daño hepático severo, el enantiómero (R) es eliminado más lentamente desde el plasma. Bicalutamida tiene una muy alta unión a proteínas plasmáticas (96%) y se metaboliza extensamente (vía oxidación y glucuronización); sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

Bicalutamida es un potente antiandrógeno y con función mixta de inductor de enzimas oxidasa en animales. Los cambios en los órganos blanco incluyendo inducción del tumor, en animales, están relacionados a esta actividad. No se ha observado inducción enzimática en el hombre. Ninguno de estos hallazgos en los estudios preclínicos se consideró que tuviera relevancia en el tratamiento de pacientes con cáncer avanza o de próstata.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Hombres adultos incluyendo ancianos: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con Bicalutamida deberá comenzar al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LH-RH o con castración quirúrgica.

Niños:

Bicalutamida está contraindicado en niños.

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. podría ocurrir acumulación en pacientes con deterioro hepático moderado a severo (Advertencias y Precauciones).

CONTRAINDICACIONES

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y niños.

No se deberá administrar Bicalutamida a pacientes que hayan tenido una reacción hipersensibilidad a la droga.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Bicalutamida se metaboliza en forma extensa en el hígado. Los datos que se tiene 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 deber ser utilizado con precaución en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

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.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no se ha establecido una relación causal con Casodex. 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 (ver sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

La terapia androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del espermatozoide no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con Casodex, los pacientes y/o sus parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y durante 130 días después de finalizar el tratamiento.

Se ha observado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con Casodex, que puede resultar en un incremento del Tiempo de Protrombina (TP) y del Índice Internacional Normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda una monitorización estrecha del TP/INR y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante en estos pacientes (ver secciones interacción con otras drogas y otras formas de interacción y Reacciones Adversas).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es esencialmente “exento de sodio”.

INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No hay evidencias de ninguna interacción farmacodinámica o farmacocinética entre Bicalutamida y algún análogo de la LH-RH.

Bicalutamida no parece interactuar con ninguna de las drogas comunes de coprescripción. Bicalutamida no ha demostrado causar inducción enzimática durante el tratamiento con hasta 150 mg por día.

Estudios *in vitro* han demostrado que Bicalutamida puede desplazar la Warfarina, un anticoagulante del tipo dicumarínico, de su unión a proteínas plasmáticas. Por lo tanto se recomienda que si se debe comenzar el tratamiento con Bicalutamida en pacientes que están tomando en forma concomitante anticoagulantes dicumarínicos, se les monitoree cuidadosamente el PT/INR y deben considerarse ajustes de dosis del anticoagulante (ver secciones Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Embarazo y lactancia:

Está contraindicado en mujeres y no se debe administrar a mujeres embarazadas o que están amamantando.

Fertilidad:

Se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina (ver sección 5.3). En los hombres, debe presumirse un período de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

Efecto sobre la capacidad de conducción y manejo de maquinarias:

Bicalutamida podría afectar las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deben actuar con precaución.

REACCIONES ADVERSAS

Tabla 1		Frecuencia de las Reacciones Adversas	
Frecuencia	Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas 150 mg/día de bicalutamida	Reacciones adversas 50 mg/día de bicalutamida
Muy frecuentes (≥1/10)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del sistema nervioso Trastornos gastrointestinales Trastornos vasculares Trastornos renales y urinarios Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Exantema Astenia Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a	Anemia Mareos Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas Sofoco Hematuria Astenia, edema Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^b
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Exploraciones complementarias Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del sistema nervioso Trastornos cardiacos Trastornos gastrointestinales Dispepsia, flatulencia Trastornos renales y urinarios Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos del metabolismo y de la nutrición Trastornos vasculares Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Trastornos hepatobiliares	Aumento de peso Anemia Mareos, somnolencia Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas Hematuria Alopecia, hirsutismo/recrecimiento o de pelo, sequedad cutánea ^d , prurito Disminución del apetito Sofoco Dolor torácico, edema Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^e	Aumento de peso Somnolencia Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ^c insuficiencia cardiaca ^c Dispepsia, flatulencia Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea ^d prurito, exantema Disminución del apetito Dolor torácico, edema Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^e

	Trastornos del aparato reproductor y de la mama Trastornos psiquiátricos	Disfunción eréctil Disminución de la libido, depresión	Disfunción eréctil Disminución de la libido, depresión
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos del sistema inmunitario	Enfermedad pulmonar intersticial ^f . Se han notificado fallecimientos Hipersensibilidad, angioedema, urticaria	Enfermedad pulmonar intersticial ^f . Se han notificado fallecimientos Hipersensibilidad, angioedema, urticaria
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Trastornos hepatobiliares Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fallo hepático ^g . Se han notificado fallecimientos Reacción de fotosensibilidad	Fallo hepático ^g . Se han notificado fallecimientos Reacción de fotosensibilidad
No conocida	Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT (<i>ver secciones Advertencias y Precauciones y Interacciones con otros medicamentos</i>)	Prolongación del intervalo QT (<i>ver secciones Advertencias y Precauciones y Interacciones con otros medicamentos</i>)

^a La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de bicalutamida como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor de mama. En los estudios estos síntomas fueron considerados graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción de la terapia, particularmente después de un tratamiento prolongado.

^b Puede reducirse mediante la castración concomitante.

^c Se ha observado en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas LHRH y anti-andrógenos empleados en el tratamiento de cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo al emplear 150 mg de bicalutamida como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

^d Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término COSTART de “exantema”. Por lo tanto no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por eparado, sin embargo se asume la misma frecuencia que para la dosis de 50 mg.

^e Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.

^f Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg.

^g Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos

adversos de fallo hepático observados en estudios publicados, en pacientes que recibían tratamiento con 150 mg.

Incremento de TP/IMR: Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos. (ver secciones Advertencias y Precauciones y Interacciones con otros medicamentos).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Comunicarse con la línea de Farmacovigilancia de la empresa: infomed.argentina@knighttx.com

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

No hay experiencia humana con sobredosis. No hay un antídoto específico; el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser útil, ya que Bicalutamida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y no se recupera sin cambios en orina.

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.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30C y protegido de la luz en su estuche original.

PRESENTACIONES

LIBERPROST 50 mg: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos*.

*Otras presentaciones: 1, 3, 5, 7, 14, 28, 58 y 60 comprimidos recubiertos y 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo.

LIBERPROST 150 mg: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos*.

*Otras presentaciones: 1, 3, 5, 7, 14, 28, 58 y 60 comprimidos recubiertos y 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NINOS.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema actual.

No se lo recomiende a otras personas"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DESALUD

Certificado N° 46.564

Elaborado por **Laboratorio LKM S.A.** Lynch 3461/63 CABA

Directora Técnica: Yanina Sánchez - Farmacéutica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-111918017- LKM - Prospectos - Certificado N46.564

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.12 19:36:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.12 19:36:43 -03:00