



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-118529908-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2023-118529908-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BIDROSTAT / BICALUTAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / BICALUTAMIDA 50 mg; aprobada por Certificado N° 45.993.

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 la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BIDROSTAT / BICALUTAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / BICALUTAMIDA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-130673004-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.993, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-118529908-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.11.28 05:23:57 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.28 05:24:01 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **BIDROSTAT®** **BICALUTAMIDA 50 mg**

**Comprimidos recubiertos**  
**Vía de administración: Oral**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Bicalutamida	50 mg
Cellactose 80	115 mg
Almidón glicolato de sodio	10 mg
Kollidon 90F	6 mg
Kollidon CL	17 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Opadry blanco	7 mg

### **ACCION TERAPÉUTICA**

Antiandrógeno.  
Código ATC: L02BB03

### **INDICACIONES**

**BIDROSTAT®** está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico en combinación con análogos de la LHRH o una castración quirúrgica.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

#### **Mecanismo de acción**

Bicalutamida es un inhibidor de los receptores androgénicos no esteroides, es un racemato cuya actividad anti-androgénica es debida casi exclusivamente al enantiómero R. Inhibe en forma competitiva a los andrógenos mediante la unión a los receptores androgénicos del citoplasma en los tejidos blanco. El cáncer de próstata es sensible a los andrógenos y responde al tratamiento por el bloqueo del receptor y/o por la remoción de la fuente de andrógenos.

Cuando la bicalutamida se utiliza en forma concurrente con los análogos de la LHRH, la supresión de la testosterona sérica inducida por el análogo de la LHRH no se ve afectada. Sin embargo, en los ensayos clínicos con bicalutamida, como agente único, se observó un aumento en los valores de testosterona y estradiol.

Se observó, en pacientes tratados con análogos de la LHRH y bicalutamida, que debieron suspender la bicalutamida por progresión de enfermedad, una disminución en el PSA y/o una mejoría clínica. Clínicamente, la discontinuación de la bicalutamida puede proporcionar como resultado el síndrome de abstinencia de anti-andrógenos en un subgrupo de pacientes.

### **Farmacocinética**

#### Absorción

La bicalutamida se absorbe bien luego de la administración oral, aunque se desconoce cuál es su biodisponibilidad. La co-administración de bicalutamida con las comidas, no tiene efecto clínicamente significativo sobre la tasa o cantidad de la absorción.

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

Con la administración diaria del enantiómero-(R) se acumula aproximadamente 10 veces en el plasma como consecuencia de su vida media prolongada.

Se observaron concentraciones de equilibrio plasmáticas del enantiómero-(R) de aproximadamente 9 microgramos/ml durante la administración diaria de bicalutamida 50 mg. En estado de equilibrio, el enantiómero-(R) predominantemente activo representa el 99% de los enantiómeros circulantes totales.

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

#### Distribución

La bicalutamida tiene una extensa unión a proteínas plasmáticas (racemato 96%, enantiómero-(R) 99,6%).

#### Metabolismo / eliminación

La bicalutamida sufre un metabolismo estereoespecífico. El isómero S (inactivo) es metabolizado, principalmente, por glucuronidación. El isómero R (activo) se metaboliza principalmente por oxidación como metabolitos inactivos y luego sufre procesos de glucuronidación. Ambos, la droga madre y el metabolito, son eliminados por orina y materia fecal.

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida, en el semen de varones tratados con bicalutamida 150 mg, fue de 4,9 mcg/ml. La cantidad de bicalutamida que podría ser transferida potencialmente a la pareja femenina durante el coito es baja y por extrapolación posiblemente iguala a aproximadamente 0,3 mcg/kg. Esto es inferior a lo necesario para provocar cambios en las crías de animales de laboratorio.

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

### **Datos preclínicos de seguridad**

Bicalutamida es un potente anti-andrógeno y un inductor de la enzima oxidasa de función mixta en los animales. Los cambios en los órganos dianas, incluyendo la inducción de tumores, en animales, se relacionan con estas actividades.

Ninguno de los hallazgos de los ensayos pre clínicos se considera relevante para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada de **BIDROSTAT®** - en combinación con análogos de la LHRH - es de 50 mg/día (por la mañana o la noche) con o sin las comidas. Se recomienda que el **BIDROSTAT®** se tome a la misma hora todos los días. El tratamiento con **BIDROSTAT®** debe iniciarse por lo menos tres días antes de comenzar el tratamiento con un análogo de LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños: **BIDROSTAT®** está contraindicado en niños.

Ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal: No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. Podría ocurrir un aumento en la acumulación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

### **CONTRAINDICACIONES**

**BIDROSTAT®** está contraindicado en cualquier paciente que haya tenido una reacción de hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de los componentes de la formulación.

**BIDROSTAT®** no está indicado en mujeres y niños, no debe usarse en esta población.

La co administración de terfenadina, astemizol o cisapride con bicalutamida está contraindicada.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

El inicio del tratamiento debe ser bajo la estricta supervisión de un especialista.

La bicalutamida se metaboliza en forma extensa en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática severa y que esto podría conducir a un aumento en la acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, **BIDROSTAT®**, deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Se deberá considerar el análisis periódico de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios se produzcan dentro de los 6 primeros meses del tratamiento con bicalutamida.

En raras ocasiones, se observaron cambios hepáticos severos e insuficiencia hepática con bicalutamida y se han reportado resultados

fatales. La terapia con **BIDROSTAT®** debe discontinuarse si los cambios son severos.

Se observó una reducción en la tolerancia a la glucosa en varones que reciben análogos de la LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control de glucémico en la diabetes pre-existente. Se debe tener consideración de monitorear la glucosa en sangre en los pacientes tratados con bicalutamida en combinación con análogos de la LHRH.

Se ha demostrado que la bicalutamida inhibe a la citocromo P450 (CYP3A4) por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administra de manera concomitante con fármacos metabolizados por CYP3A4.

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 esta droga, los pacientes y/o sus parejas mujeres en edad reproductiva deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y durante 130 días después de finalizar el tratamiento.

#### El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

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 des Pointes* antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

Se han reportado casos de potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con bicalutamida, que puede resultar en un incremento del tiempo de protombina (TP) y del índice internacional normalizado (RIN). Algunos datos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda un seguimiento cercano del TP/RIN y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante.

Los pacientes con antecedentes hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, o deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Dado que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), dicho fármaco sólo debería usarse con precaución en estos pacientes.

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

No existen evidencias de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre bicalutamida y análogos de la LHRH.

Los estudios *in vitro* han mostrado que la R-bicalutamida es un inhibidor del CYP3A4, con menos efectos inhibitorios sobre la actividad de CYP2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios clínicos que utilizaron antipirina como marcador de la actividad de la citocromo P450 no mostraron evidencia alguna de una potencial interacción con bicalutamida, la exposición media de midazolam (AUC) aumentó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida durante 28 días. Para los fármacos con un índice terapéutico estrecho, tal aumento podría ser de relevancia. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida y se debe tener cuidado con la administración concomitante de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Se puede requerir la disminución de dosis para estos fármacos especialmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Se recomienda para la ciclosporina monitorear estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico de inicio o terminación del tratamiento con bicalutamida.

Se debe tener precaución al prescribir bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de bicalutamida lo que teóricamente puede llevar a un aumento de las reacciones adversas.

Los estudios *in vitro* demostraron que la bicalutamida puede desplazar el anticoagulante cumarínico warfarina de sus sitios de unión a proteínas. Se reportaron casos de efecto incrementado de Warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administraron en forma concomitante con bicalutamida. Por lo tanto, se recomienda que si se inicia tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, se deberá monitorear estrechamente el tiempo de protrombina, del RIN y considerarse ajustes de dosis.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade des Pointes*, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

### **Embarazo y lactancia**

**BIDROSTAT®** está contraindicado en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas.**

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas durante el tratamiento con bicalutamida.

Sin embargo, debe considerarse que ocasionalmente puede provocar somnolencia. Todo paciente afectado debe tener precaución.

## REACCIONES ADVERSAS

En esta sección se definen las reacciones adversas de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ); muy raro ( $\leq 1/10.000$ ) y desconocido (no puede valorarse a partir de los datos disponibles).

### Frecuencia de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Evento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Disminución de la libido Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo
	Frecuente	Somnolencia
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocamiento
Trastornos cardiacos	Frecuente	Infarto de miocardio (se reportaron casos fatales) <sup>a</sup> , Insuficiencia cardíaca
	Frecuencia no conocida	Prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofoco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Enfermedad del intersticio pulmonar. Se reportaron casos fatales <sup>b</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal Constipación Náusea
	Frecuente	Dispepsia Flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatotoxicidad niveles elevados de transaminasas <sup>c</sup> , ictericia.
	Raro	Insuficiencia hepática <sup>d</sup> . Se reportaron episodios fatales.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, hirsutismo, re crecimiento del pelo, piel seca, prurito, erupción
Trastornos renales y	Muy frecuente	Hematuria



urinarios		
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuente	Ginecomastia y sensibilidad mamaria <sup>e</sup>
	Frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Astenia, edema
	Frecuente	Dolor de pecho
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de peso

a. Observados en un estudio fármaco – epidemiológico de análogos de la LHRH y anti-andrógenos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata. El riesgo aparece aumentado cuando bicalutamida 50 mg se utilizó en combinación con análogos de la LHRH, pero ningún riesgo fue evidente cuando se utilizó bicalutamida 150 mg como monoterapia para el tratamiento del cáncer de próstata.

b. 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 período de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg.

c. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia son transitorios, resolviéndose o mejorando con tratamiento continuo o después de la interrupción del tratamiento.

d. 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 notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg.

e. Puede disminuirse por la castración concomitante.

Adicionalmente, en ensayos clínicos se ha comunicado insuficiencia cardiaca (como posible reacción adversa al fármaco, según la opinión de los investigadores clínicos, con una frecuencia > 1/100) durante el tratamiento con bicalutamida junto con un análogo LHRH. No hay evidencia de una relación causal con el tratamiento farmacológico.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe experiencia en sobredosis en humanos. No existe un antídoto específico, el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser útil debido a que la bicalutamida se une fuertemente a las proteínas y no se recupera sin cambios en la orina. Se indica un cuidado general de soporte, incluyendo el monitoreo 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:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247.

Centro Internacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777  
Hospital Fernandez:  
(011) 4801-7767 / 4808-2655

**PRESENTACIONES**

**BIDROSTAT®**: Envase conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original y al abrigo de la luz.

**NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.,(011) 4016-6200;  
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Teodoro Vilardebó 2839/45/55/65, CABA, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 45993.

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-118529908 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.02 11:22:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.02 11:22:48 -03:00