



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1939-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 23 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004291-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004291-18-8 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 rótulos y prospectos, para la Especialidad Medicinal denominada: BIDROSTAT / BICALUTAMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BICALUTAMIDA 50 mg, autorizados por el Certificado N° 45.993.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha 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°.- Autorízanse los proyectos de rótulos (estuche) obrantes en el documento IF-2018-46939921-APN-DERM#ANMAT y prospectos obrantes en el documento IF-2018-46939625-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: BIDROSTAT / BICALUTAMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS – BICALUTAMIDA 50 mg, propiedad de la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A., anulando los anteriores.

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 mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004291-18-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.23 16:04:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.23 16:04:35 -0300

PROYECTO DE ESTUCHE

BIDROSTAT®
BICALUTAMIDA 50 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Contenido por unidad de venta: 28 comprimidos recubiertos.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: Bicalutamida 50 mg. Excipientes: Cellactose 80, Almidón glicolato de sodio, Kollidon 90F, Kollidon CL, Estearato de magnesio, Opadry blanco.

Lote: Vencimiento:

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

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 45993
Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Elaborado en Teodoro Vilardebó 2839/45/55/65, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com



FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-46939921-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Septiembre de 2018

Referencia: 4291-18-8 BICALUTAMIDA PROYECTO ESTUCHE CERT45993

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.21 12:38:37 -03'00'

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.21 12:38:38 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

BIDROSTAT®
BICALUTAMIDA 50 mg
Comprimidos recubiertos

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 esteroideos, 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 paciente 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.

FarmacocinéticaAbsorción

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 esperma 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.

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 (ABC) 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. 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.

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	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	Poco frecuente	Insuficiencia cardiaca ⁴
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Enfermedad del intersticio pulmonar. Se reportaron casos fatales
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal Constipación Náusea
	Común	Dispepsia Flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatotoxicidad ¹ niveles elevados de transaminasas, ictericia.
	Raro	Insuficiencia hepática ² . 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 urinarios	Muy frecuente	Hematuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuente	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ³
	Frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Edema Dolor de pecho
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso

1. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia son transitorios, resolviéndose o mejorando con tratamiento continuo o después de la interrupción del tratamiento.
2. Se produjo en forma ocasional insuficiencia hepática en pacientes tratados con bicalutamida, pero no se ha determinado una relación causal con certeza. Debe considerarse el examen periódico de la función hepática.
3. Puede disminuirse por la castración concomitante.
4. 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.

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: (011) 4962-6666 / 2247.

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

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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 si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a

Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

No utilizar este medicamento después de 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)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-46939625-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Septiembre de 2018

Referencia: 4291-18-8 BICALUTAMIDA PROSPECTO CERT45993

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.21 12:37:59 -03'00'

María Laura García
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.21 12:38:00 -03'00'