HB Human BioScience	**FICHA TÉCNICA** **HB ONCOPROST® 150 mg** **TABLETAS RECUBIERTAS**	**CÓDIGO**	**5BDA02-TDS**
		VERSIÓN	**3.0**
		PÁGINA	**1 de 6**

NOMBRE COMERCIAL	**HB ONCOPROST® 150 mg**

1. GENERALIDADES

PRINCIPIO ACTIVO	BICALUTAMIDA			VIDA ÚTIL	36 meses
FORMA FARMACÉUTICA	Tableta recubierta	CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN	Cada tableta contiene: Bicalutamida..... 150 mg Excipientes..... c.s.p.		
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral	LÍNEA DE TRATAMIENTO	Oncológico	CÓDIGO ATC	L02BB03
LISTA DE EXCIPIENTES	-Lactosa monohidrato -Povidona K25 -Almidón glicolato sódico -Estearato de magnesio -Hipromelosa -Dióxido de titanio -Propilenglicol				
INCOMPATIBILIDADES	No se han reportado				
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Conservar a una temperatura inferior a 30°C, en su envase original.				

TIPO DE PRODUCTO	PRODUCTO ESTÉRIL	PRODUCTO IMPORTADO	ORIGEN
Medicamento de Control Especial ☐ Medicamento Vital No Disponible ☐	Si ☐ No √	Si √ No ☐	Biológico ☐ Químico √

2. PRESENTACIÓN COMERCIAL

PRESENTACIÓN COMERCIAL	Caja plegadiza por 28 tabletas en 2 blísters x 14 unidades c/u.	CONTIENE INSERTO	Si √ No ☐
MATERIAL DE ENVASE	Blísters PVC/PVDC/ALUMINIO		
MATERIAL DE EMPAQUE	Cartón propalcote	DIMENSIONES (Largo x ancho x alto)	25 x 60 x 110 mm
MATERIAL DE EMBALAJE	Cartón corrugado.		
CÓDIGO DE BARRAS DEL PRODUCTO	7709990850451	CUM	20060914

Elaboró: Directora Técnica 28/05/2018	**Revisó:** Director Médico 28/05/2018	**Aprobó:** Director Médico 28/05/2018

3. REGISTRO SANITARIO

No. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2014M-0014908	MODALIDAD Fabricar y Vender ☐ Importar y Vender √ Importar, Semielaborar y Vender ☐ Importar, Envasar y Vender ☐ Semielaborar y Vender ☐	
FECHA VIGENCIA DEL REGISTRO	07-04-2019		
IMPORTADOR	HB HUMAN BIOSCIENCE SAS.		
TITULAR	HB HUMAN BIOSCIENCE SAS.	FABRICANTE/ PAÍS	GENEPHARM SA / Grecia

INDICACIONES	Indicado como monoterapia o como adyuvante a la prostatectomía radical o la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad. También está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico para quienes la castración quirúrgica u otras intervenciones médicas no se consideran adecuadas o aceptables.
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION	Dosificación y Grupo Etario: Adultos, incluyendo ancianos, se recomienda tomar un comprimido (150 mg) vía oral una vez al día. La Bicalutamida debe tomarse de forma continua durante al menos 2 años o hasta progresión de la enfermedad. En pacientes con Insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática leve, no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, puede ocurrir aumento de la acumulación del producto.
CONTRAINDICACIONES	Está contraindicado en mujeres y niños, no debe administrarse en pacientes que hayan demostrado una reacción de hipersensibilidad a su uso. La administración de Bicalutamida de manera concomitante con Terfenadina, Astemizol o Cisaprida está contraindicada.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	La Bicalutamida se metaboliza principalmente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y esto podría llevar a una mayor acumulación de Bicalutamida. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Deben ser consideradas pruebas periódicas de la función hepática debido a la posibilidad de alteraciones hepáticas. La mayoría de los cambios se espera que ocurran dentro de los primeros 6 meses de terapia con Bicalutamida. Cambios severos hepáticos se han observado en raras ocasiones, debe suspenderse si los cambios son severos. Para los pacientes que tienen una progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA (análisis del antígeno prostático especifico) elevado, la cesación de la terapia con Bicalutamida debe ser considerada. El tratamiento con Bicalutamida se ha demostrado que inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo que debe tenerse precaución cuando se administra conjuntamente con fármacos metabolizados predominantemente por el CYP 3A4.

4. DATOS CLÍNICOS

INTERACCIONES

No existe evidencia de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre Bicalutamida y los análogos de la LHRH. Estudios in vitro han demostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con menores efectos inhibitorios en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Estudios in vitro han demostrado que la Bicalutamida puede desplazar a la Warfarina de sus lugares de unión a proteínas. Se recomienda, por tanto, si se inicia tratamiento con Bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes de la familia de la cumarina, debe vigilarse estrechamente el tiempo de protrombina.

Aunque estudios clínicos utilizando Antipirina como marcador de la actividad de citocromo P450 (CYP 3A4), no mostraron evidencia de una potencial interacción de fármacos con Bicalutamida, la exposición (AUC) media de Midazolam se incrementó hasta un 80%, después de la administración concomitante de Bicalutamida durante 28 días. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho este aumento podría ser de relevancia, por lo tanto, el uso concomitante de Terfenadina, Astemizol y Cisaprida está contraindicado y se debe tener cuidado con la administración concomitante de Bicalutamida con antagonistas del calcio y Ciclosporina. La reducción de la dosis puede ser requerida para estos medicamentos, especialmente si hay evidencia de efectos adversos o aumentados del fármaco. Para Ciclosporina, se recomienda que las concentraciones plasmáticas y la condición clínica estén monitorizados tras el inicio o cese de la terapia con Bicalutamida.

Se debe tener cuidado al prescribir Bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco, por ejemplo, Cimetidina y Ketoconazol. En teoría, esto podría resultar en concentraciones plasmáticas mayores de Bicalutamida que teóricamente podrían conducir a un aumento en los efectos secundarios.

REACCIONES ADVERSAS

Frecuencia de las reacciones adversas:

Frecuencia	Sistema Orgánico	Acontecimiento
Muy frecuentes (≥10%)	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria Ginecomastia
	Trastornos generales	Astenia
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema
Frecuentes (≥1% y <10%)	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, diarrea
	Trastornos hepatobiliares	Cambios hepáticos (niveles elevados de transaminasas, ictericia)/trastornos hepatobiliares
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, edema
	Exploraciones complementarias	Aumento de peso
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia

	Poco frecuentes (≥0,1% y <1%) Raras	Trastornos del sistema nervioso Trastornos renales y urinarios Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos del metabolismo y de la nutrición Trastornos vasculares Trastornos del aparato reproductor y de la mama Trastornos psiquiátricos Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos del sistema inmunológico Trastornos hepatobiliares Trastornos gastrointestinales	Mareo, somnolencia Hematuria Alopecia, hirsutismo, sequedad cutánea, prurito Anorexia Sofoco Impotencia Disminución de la libido, depresión Enfermedad pulmonar intersticial Reacciones de hipersensibilidad Fallo hepático Vómitos
USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	La Bicalutamida está contraindicada en mujeres. No debe ser administrada a mujeres embarazadas o madres lactantes.		
SOBREDOSIS	No existe experiencia de sobredosis en humanos. No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda debido a que Bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y se metaboliza ampliamente. Se recomienda cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.		
EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINARIAS	Es improbable que la Bicalutamida afecte las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria; no obstante, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deberán actuar con precaución.		

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo, desprovisto de otra actividad endocrina. La Bicalutamida es un racemato, con su actividad antiandrogénica casi exclusivamente en el enantiómero (R). Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe el estímulo androgénico provocando así la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes a nivel clínico, la interrupción del tratamiento con este fármaco puede dar lugar a un síndrome de retirada del antiandrógeno. Bicalutamida 150 mg fue estudiada para el tratamiento de pacientes con enfermedad localizada (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzada (T3-T4, cualquier N, M0, T1-T2, N+, M0) de cáncer de próstata no metastásico con un análisis combinado con tres estudios controlados con placebo, doble ciego, en 8.113 pacientes, en donde se estableció la Bicalutamida como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a la

prostatectomía radical o radioterapia (radiación de haz externo principalmente). Con una mediana de 7,4 años de seguimiento, el 27,4% y el 30,7% de todos los pacientes tratados con Bicalutamida y los pacientes tratados con placebo, respectivamente, habían experimentado progresión objetiva de la enfermedad.
Una reducción del riesgo de la progresión objetiva de la enfermedad se observó en la mayoría de los grupos de pacientes, pero fue más evidente en las personas con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los médicos pueden decidir la estrategia médica óptima para un paciente con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, sobre todo en el tratamiento adyuvante después de la prostatectomía radical, que podría ser postergar el tratamiento hormonal hasta que haya signos de que la enfermedad está progresando.
No se evidenciaron diferencias de la supervivencia global en la mediana de seguimiento de 7,4 años con el 22,9% de mortalidad (HR = 0,99, 95% IC 0,91 a 1.09). Sin embargo, algunas tendencias eran evidentes en los análisis de subgrupos exploratorios.
La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global para pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1. Supervivencia libre de progresión en la enfermedad localmente avanzada con las terapias por subgrupos

Análisis de población	Acontecimientos (%) en pacientes tratados con Bicalutamida	Acontecimientos (%) en pacientes tratados con placebo	Cociente de riesgo (95% CI)
Conducta expectante	193/335 (57.6)	222/322 (68.9)	0.60 (0.49 a 0.73)
Radioterapia	66/161 (41.0)	86/144 (59.7)	0.56 (0.40 a 0.78)
Prostatectomía radical	179/870 (20.6)	213/849 (25.1)	0.75 (0.61 a 0.91)

Tabla 2. Supervivencia global en la enfermedad localmente avanzada con las terapias por subgrupos.

Análisis de población	Muertes (%) de pacientes tratados con Bicalutamida	Muertes (%) de pacientes tratados con placebo	Cociente de riesgo (95% CI)
Conducta expectante	164/335 (49.0)	183/322 (56.8)	0.81 (0.66 a 1.01)
Radioterapia	49/161 (30.4)	61/144 (42.4)	0.65 (0.44 a 0.95)
Prostatectomía radical	137/870 (15.7)	122/849 (14.4)	1.09 (0.85 a 1.39)

Para los pacientes con enfermedad localizada que fueron tratados con Bicalutamida únicamente, no hubo ninguna diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. En estos pacientes también hubo una tendencia hacia una disminución de la supervivencia en comparación con los pacientes tratados con placebo (HR = 1,16, 95% IC 0,99 a 1,37). En vista de esto, el balance riesgo-beneficio para el uso de Bicalutamida no se considera favorable para este grupo de pacientes.
En un programa separado, la eficacia de Bicalutamida 150 mg para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico para los cuales se indicó la castración inmediata, se demostró en un análisis combinado de dos estudios con 480 pacientes que no fueron tratados previamente con algún no metastásico (M0) cáncer de próstata. En un 56% la mortalidad y una mediana de seguimiento de 6,3 años, no hubo diferencia significativa entre Bicalutamida y la supervivencia con castración (cociente de

	riesgo = 1,05 [IC: 0,81 a 1,36]), sin embargo, la equivalencia de los dos tratamientos no se pudo concluir estadísticamente. En un análisis combinado de dos estudios con 805 pacientes con metástasis no tratados previamente (M1) hubo un 43% de mortalidad, Bicalutamida 150 mg demostró ser menos eficaz que la castración en el tiempo de supervivencia (cociente de riesgo = 1,30 [IC 1,04 a 1,65]), con una diferencia numérica en el tiempo estimado hasta la muerte de 42 días (6 semanas) durante un tiempo medio de supervivencia de 2 años.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	La Bicalutamida es bien absorbida, presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, R-bicalutamida 99,6%) y se metaboliza ampliamente vía oxidación y glucuronidación. Sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar. El metabolismo y la eliminación para cada enantiómero son diferentes. El enantiómero (S) se elimina más rápido que el enantiómero (R), teniendo este último una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana. En la administración diaria de Bicalutamida, el enantiómero (R) se acumula alrededor de 10 veces en el plasma como consecuencia de su larga vida media. La farmacocinética del enantiómero (R) no se ve afectada por la edad, alteración renal o hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con alteración hepática grave que el enantiómero (R) se elimina más lentamente del plasma.
TOXICIDAD	La Bicalutamida es un potente antiandrógeno y en animales es un inductor de la enzima oxidasa de función mixta. En animales los cambios en el órgano diana, incluyendo inducción del tumor, fueron identificados y atribuidos a la actividad antiandrógena de Bicalutamida. En el hombre no se ha observado inducción enzimática. En estudios de toxicidad crónica en perros se detectó acortamiento del intervalo P-R. Se considera que ninguno de los hallazgos de los ensayos preclínicos tiene relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado. La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto predecible del tratamiento con anti-andrógenos y se ha observado para todas las especies examinadas. La reversión completa de la atrofia testicular fue de 24 semanas luego de la administración de dosis tóxicas repetidas por 12 meses en ratas, y la reversión funcional fue de 7 semanas después del final de un período de dosificación de 11 semanas. Se debe suponer un período de subfertilidad en el hombre. La Bicalutamida no presenta actividad genotóxica.

6. DESCRIPCIÓN DEL ATC

Grupo anatómico L: antineoplásicos y agentes inmunomoduladores
Subgrupo terapéutico L02: terapia endocrina
Subgrupo farmacológico L02B: antagonistas hormonales y agentes relacionados
Subgrupo químico L02BB: antiandrógeno

7. OBSERVACIONES

NA