

BICALUTAMIDA SERVYCAL

BICALUTAMIDA 50 mg

COMPRIMIDOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Todo medicamento cuyo principio activo sea bicalutamida, es susceptible de producir los efectos aquí mencionados.

La Bicalutamida debe ser administrada únicamente por un médico experimentado con este tipo de medicamentos.

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido de Bicalutamida Servycal 50 mg contiene:

Bicalutamida	50,0 mg.
Lactosa	61,0 mg.
Almidón glicolato de sodio	7,5 mg.
Povidona	5,0 mg.
Estearato de magnesio	1,5 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antineoplásico. Código ATC: L02B B03

DESCRIPCION:

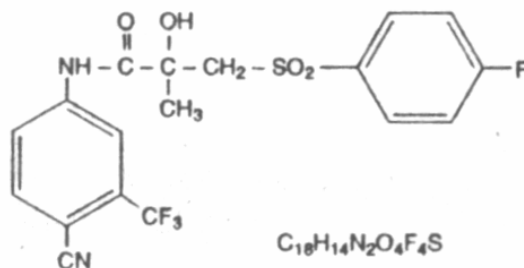
Bicalutamida Servycal, comprimidos, contienen 50 mg de bicalutamida, un antiandrógeno no esteroide, desprovisto de toda otra actividad endócrina.

Bicalutamida tiene un peso molecular de 430.37. El Pka es aproximadamente 12.

Se presenta como un polvo blanco o blancuzco, prácticamente insoluble en agua (5 mg/l a 37° C), levemente soluble en cloroformo y etanol absoluto, bastante soluble en metanol y soluble en acetona y tetrahidrofurano.

La Bicalutamida es un racemato, cuya actividad antiandrogénica está dada casi exclusivamente por el enantiómero R, siendo el enantiómero S esencialmente inactivo.

Estructura química:



INDICACIONES:

La Bicalutamida Servycal está indicada para el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico en fase D2, en terapia combinada con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

PROPIEDADES FARMACOLOGIAS:

Acción Farmacológica:

Mecanismo de acción: la bicalutamida es un antiandrógeno no-esteroide. Inhibe competitivamente la acción de los andrógenos uniéndose a los receptores de andrógenos del citosol de los tejidos blanco. Se sabe que los carcinomas prostáticos son sensibles a andrógenos, y responden a tratamientos que contrarrestan los efectos de los andrógenos y/o eliminan la fuente de andrógenos.

En ensayos clínicos con bicalutamida como agente único en el tratamiento del cáncer de próstata, no se observaron aumentos en los niveles séricos de testosterona ni estradiol.

Cuando la bicalutamida se combina en la terapia con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), la bicalutamida no afecta la supresión de testosterona sérica inducida por el análogo de LHRH.

Farmacocinetica:

Absorción: si bien la bicalutamida se absorbe bien luego de una administración oral, la biodisponibilidad absoluta se desconoce.

Su administración junto con las comidas no tiene efecto en la velocidad, ni en la cantidad absorbida.

Distribución: la bicalutamida se une altamente a proteínas (96%).

Metabolismo/eliminación: la bicalutamida sufre un metabolismo estereoespecífico. El isómero S (inactivo) se metaboliza principalmente por glucuronidación. El isómero R (activo) también sufre una glucuronidación, pero principalmente es oxidado a un metabolito inactivo y luego glucuronidado. Ambos, el original y el glucuronidado, son eliminados en orina y heces. El enantiómero S es rápidamente eliminado respecto del R.

En la situación de equilibrio en plasma, el 99% de la bicalutamida presente corresponde al enantiómero R.

Poblaciones especiales

Geriátricas: en dos estudios con pacientes a los que se les administró 50 o 150 mg por día, no se observó ninguna relación entre la edad y los niveles totales o de enantiómero R de la bicalutamida en plasma.

Insuficiencia hepática: no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de ninguno de los enantiómeros de la bicalutamida en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada, comparados con pacientes con función hepática normal. En pacientes con enfermedad hepática severa se observaron valores de la vida media del enantiómero R significativamente mayores.

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal (medida por el clearance de creatinina) no tiene efecto significativo en la eliminación de la bicalutamida ni de su enantiómero R activo.

Mujeres, niños: debido a su mecanismo de acción y a sus indicaciones, no se han estudiado los efectos de la bicalutamida en mujeres ni en niños.

Interacciones con otras drogas: los estudios no han evidenciado ninguna interacción de la bicalutamida ni del análogo de LHRH (goserelina o leuprolide) con otras drogas.

No hay evidencia que la bicalutamida induzca enzimas hepáticas. Estudios *in vitro* de unión a proteínas mostraron que la bicalutamida puede desplazar a los anticoagulantes cumarínicos de sus sitios de unión. Se debe controlar el tiempo de protrombina en pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos que sean tratados con Bicalutamida Servyca.

En la tabla 1 se presenta la farmacocinética del enantiómero activo de bicalutamida en hombres sanos y en pacientes con cáncer de próstata.

Parámetro	Promedio	CV %	Intervalo de confianza 95 %
<u>Hombres sanos (n=30)</u>			
Clearance oral aparente (1/h)	0,320	32,1	0,281 – 0,358
Concentración máxima luego de una dosis única (µg/ml)	0,768	23,2	0,702 – 0,835
Tiempo hasta la concentración máxima luego de una dosis única (horas)	31,3	46,5	25,9 – 36,7
Vida media (días)	5,8	39,5	4,9 – 6,7
<u>Pacientes con cáncer de próstata (n=40)</u>			
Concentración plasmática de equilibrio (µg/ml)	8,939	39,2	7,817 – 10,06

CV = coeficiente de variación

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Bicalutamida Servycal en combinación con un análogo LHRH es de un comprimido de 50 mg una vez al día (a la mañana o a la noche), con o sin comida.

Se recomienda que la dosis de Bicalutamida Servycal sea tomada siempre a la misma hora. El tratamiento con Bicalutamida Servycal debe comenzar al mismo tiempo que el tratamiento con el análogo LHRH.

CONTRAINDICACIONES

La Bicalutamida está contraindicada en pacientes que hayan mostrado una reacción de hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes del comprimido.

La Bicalutamida puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

La descendencia masculina de ratas que recibieron dosis de 10 mg/Kg/día (concentraciones plasmáticas de 2/3 de la concentración terapéutica humana) y mayores presentó disminución de la distancia anogenital e hipospadias en estudios de toxicología reproductiva. Estos efectos también se observaron con otros antiandrógenos. No se observaron otros efectos teratogénicos en conejas que recibieron hasta 200 mg/Kg/día (aproximadamente 1/3 de la dosis terapéutica humana), ni en ratas que recibieron hasta 250 mg/Kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis terapéutica humana).

La Bicalutamida está contraindicada en mujeres que están o pueden estar embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar de los riesgos potenciales para el feto.

ADVERTENCIAS

En ensayos clínicos con bicalutamida como agente único contra el cáncer de próstata, se informó ginecomastia y dolor de mamas en hasta 38 y 39 % de los pacientes respectivamente.

PRECAUCIONES

La Bicalutamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con daño hepático moderado a severo. La Bicalutamida se metaboliza extensamente en el hígado.

Datos limitados en pacientes con daño hepático severo sugieren que la excreción de la bicalutamida puede estar disminuida y puede llevar a una posterior acumulación. En pacientes con terapia a largo plazo se debe considerar la realización de análisis periódicos de la función hepática.

Información para el paciente: se debe informar a los pacientes que la terapia con Bicalutamida y el análogo de la LHRH debe iniciarse concomitantemente, y que no se debe interrumpir o discontinuar la toma de estos medicamentos sin previa consulta al médico. El tratamiento con Bicalutamida debe comenzar al mismo tiempo que el tratamiento con el análogo LHRH.

Pruebas de laboratorio: a fin de monitorear la respuesta del paciente, es útil realizar valoraciones regulares de los niveles séricos del antígeno específico prostático (PSA). Si los niveles del PSA aumentan durante la terapia con Bicalutamida, se debe evaluar la progresión clínica del paciente.

En pacientes que presentan una progresión objetiva de la enfermedad conjuntamente con niveles elevados del PSA, se debe considerar un período sin tratamiento con el antiandrógeno, pero continuando con el agonista LHRH.

Debido a que se han informado anomalías hepáticas y, raramente, ictericia, se debe considerar la realización de análisis periódicos de la función hepática. La terapia con Bicalutamida debe ser discontinuada cuando haya signos clínicos que así lo indiquen, por ejemplo cuando el paciente tiene ictericia o evidencia de laboratorio de daño hepático en ausencia de metástasis hepática. Si los niveles de transaminasas aumentan más allá de dos veces el límite normal superior, la terapia con Bicalutamida debe ser discontinuada. Las anomalías, son reversibles con la discontinuación del tratamiento.

Interacciones con otras drogas: Estudios *in vitro* mostraron que la bicalutamida puede desplazar a los anticoagulantes cumarínicos, como warfarina, de sus sitios de unión a proteínas. Se debe controlar el tiempo de protrombina en pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos que sean tratados con Bicalutamida y ajustar la dosis de anticoagulante en consecuencia.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad: Se realizaron estudios durante dos años en ratas y ratones, tanto machos como hembras, a dosis de 5, 15 o 75 mg/Kg/día de bicalutamida. Se identificó una variedad de tumor en los órganos blancos atribuida al efecto antiandrogénico de bicalutamida, denominado tumor de células intersticiales testiculares (Leydig) benigno, en ratones machos en todas las dosis (la concentración plasmática de equilibrio con la dosis de 5 mg/Kg/día es de aproximadamente 2/3 de la concentración terapéutica en humanos). También se encontró adenocarcinoma uterino en ratones hembras a dosis de 75 mg/Kg/día de bicalutamida (aproximadamente 1,5 veces la concentración terapéutica en humanos).

No hay evidencia de hiperplasia de las células Leydig en pacientes. Los tumores uterinos no son relevantes para la población indicada de pacientes.

Se registró un leve incremento de la incidencia de carcinoma hepatocelular en ratones machos con dosis de 75 mg/Kg/día (aproximadamente 4 veces la concentración terapéutica en humanos) y un aumento de la incidencia de adenoma benigno de células foliculares de tiroides en ratas con dosis de 5 mg/Kg/día (aproximadamente 2/3 veces la concentración terapéutica en humanos) y mayores.

Estos cambios neoplásicos fueron progresiones de cambios no neoplásicos, relacionados con inducción enzimática hepática, observados en estudios de toxicidad en animales.

No se ha observado inducción enzimática debida a la administración de bicalutamida en humanos. No hubo efectos tumorigénicos que sugieran carcinogénesis genotóxica.

Una batería completa de ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo* (conversión de genes de levaduras, Ames, *E. coli*, CHO/HGPRT, citogenético de linfocitos humanos, micronúcleos de ratón, citogenético de médula ósea de rata) han demostrado que la bicalutamida no posee actividad genotóxica.

La administración de bicalutamida puede producir inhibición de la espermatogénesis.

Los efectos de la bicalutamida a largo plazo sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados.

No se observaron efectos en ratas hembras, ni sobre su descendencia femenina, a las que se les administraron dosis de 10, 50 y 250 mg/Kg/día (aproximadamente 2/3, 1 y 2 veces la concentración terapéutica en humanos). La administración de bicalutamida en ratas gestantes produjo la feminización de la descendencia masculina, produciendo hipospadia, con todos los niveles de dosificación. La descendencia masculina afectada también resultó impotente.

Embarazo: categoría X para el embarazo.

Lactancia: se desconoce si la bicalutamida se excreta en la leche materna.

Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna se debe evitar el amamantamiento por parte de mujeres que reciben bicalutamida.

Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y efectividad de la bicalutamida para uso pediátrico.

REACCIONES ADVERSAS

El efecto adverso más frecuente en pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con bicalutamida más un análogo LHRH fueron los sofocos de calor (49 %).

El efecto adverso que con más frecuencia llevó al abandono del tratamiento fue la diarrea: 6 % de los pacientes tratados con flutamida-análogo de LHRH y 0,5 % de los pacientes tratados con bicalutamida-análogo LHRH.

Se informaron los siguientes efectos adversos con una incidencia del 5 % o mayor, independientemente de la causalidad, en un estudio clínico controlado, multicéntrico, doble ciego, comparando bicalutamida 50 mg una vez al día con flutamida 250 mg tres veces por día, ambos en combinación con un análogo LHRH:

Incidencia de efectos adversos ≥ 5 % en alguno de los grupos

Efectos adversos	bicalutamida – análogo LHRH n = 401		Flutamida – análogo LHRH n = 407	
	n	%	n	%
Cuerpo en general				
Dolor (general)	109	27	93	23
Dolor de espalda	62	15	68	17
Astenia	60	15	69	17
Dolor pélvico	52	13	46	11
Infección	41	10	35	9
Dolor abdominal	33	8	31	8

Dolor de tórax	24	6	20	5
Jaqueca	17	4	20	5
Síndrome gripal	16	4	20	5
Cardiovascular				
Sofocos de calor	196	49	202	50
Hipertensión	21	5	18	4
Digestivos				
Constipación	67	17	50	12
Náuseas	44	11	45	11
Diarrea	40	10	98	24
Enzimas hepáticas aumentadas	25	6	40	10
Flatulencias	22	5	16	4
Hemático y linfático				
Anemia	29	7	35	9
Metabólicos y nutricionales				
Edema periférico	34	8	24	7
Hiperglucemia	20	5	16	4
Pérdida de peso	16	4	20	5
Musculoesqueléticos				
Dolor óseo	18	4	26	6
Sistema nervioso				
Vértigo, aturdimiento	30	7	27	7
Parestesia	24	6	27	7
Insomnio	19	5	30	7
Sistema respiratorio				
Disnea	30	7	24	6
Piel y apéndices				
Rash	25	6	20	5
Transpiración	23	6	18	4
Urogenital				
Nocturia	35	9	43	11
Hematuria	30	7	20	5

Infección del tracto urinario	26	6	24	6
Impotencia	20	5	29	7
Ginecomastia	19	5	23	6
Incontinencia urinaria	9	2	20	5

A continuación se listan otros efectos adversos informados con menor frecuencia (menos del 5 % pero más del 2 %) en tratamiento con bicalutamida, independientemente de su causalidad. Algunos de ellos se informan comúnmente en pacientes ancianos.

Cuerpo en general: edemas, neoplasma, fiebre, dolor de cuello, escalofríos, sepsis.

Cardiovascular: angina pectoris, falla cardíaca congestiva.

Digestivo: anorexia, dispepsia, hemorragia rectal, sequedad bucal.

Endócrino: dolor de mamas, diabetes mellitus.

Metabólico y nutricional: fosfatasa alcalina aumentada, aumento de peso, aumento de creatinina, deshidratación, gota.

Musculoesquelético: miastenia, artritis, mialgia, calambres de piernas, fractura patológica.

Nervioso: ansiedad, depresión, disminución de la libido, hipertensión, somnolencia, confusión, neuropatía, nerviosismo.

Respiratorio: tos aumentada, faringitis, bronquitis, neumonía, rinitis, problemas pulmonares.

Piel y anexos: piel seca, alopecia.

Urogenital: aumento de la frecuencia urinaria, dificultad para orinar, disuria, retención urinaria, urgencia urinaria.

Valores anormales de análisis de laboratorio: tanto en el grupo tratado con bicalutamida-análogos LHRH como en el grupo tratado con flutamida-LHRH se informaron anomalías en valores de laboratorio, incluyendo AST, ALT, bilirrubina, BUN y creatinina aumentadas y hemoglobina y recuento de glóbulos blancos disminuidos. Los aumentos en las enzimas hepáticas y disminución de la hemoglobina se informaron con menor frecuencia en el grupo tratado con bicalutamida. Los otros cambios tuvieron similar incidencia en ambos grupos.

SOBREDOSIS

En estudios con animales, la bicalutamida demostró tener baja toxicidad aguda. Se necesitaron dosis mayores a 2000 mg/Kg/día para producir una mortalidad significativa en ratas y ratones.

Se realizaron estudios clínicos a largo plazo con dosis de 200 mg de bicalutamida por día y esas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido la dosis única de bicalutamida que produce los síntomas de sobredosis considerados riesgosos para la vida.

En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez : Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

No existe antídoto específico; el tratamiento debe ser sintomático.

En caso de una sobredosis de bicalutamida, se debe inducir el vómito si el paciente está consciente. Debe recordarse que estos pacientes pueden haber tomado múltiples medicamentos. Debido a que la bicalutamida se une altamente a proteínas y es extensamente metabolizada, la diálisis no es de ayuda. Se debe observar al paciente, incluyendo monitoreo frecuente de sus signos vitales, y realizar tratamiento de soporte general.

PRESENTACION:

BICALUTAMIDA SERVYCAL 50 mg x 28 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: Conservar entre 15 ° y 30° C y protegido de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)

Certificado N°49.488

Directora Técnica: Pamela Carla Marcuzzi – Farmacéutica, Bioquímica
Servycal S.A.

José Ingenieros 2489 (B1636EPS) Olivos, Pcia. de Buenos Aires- Argentina.

Tel./Fax (054-11) 4794-9382

Web: www.servycal.com

Elaborado en: Arengreen 830 (C1405CYH)-Capital Federal-Argentina.

Revisión 02/2001