

Material: Prospecto
Medida: 180 x 250 mmCódigo de Material: 120546-01
Código Visual: 8V - 28N - 32VSoporte: Según Especificación
Gramaje: Según EspecificaciónColores: Pantone Black C (80%)
Pantone 322 C

Cotas (no imprimir filete)

180 mm

GBT
Grupo BiotoscanaLiberprost®
Bicalutamida 50 mg

Prospecto

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina**COMPOSICION:**

Cada comprimido recubierto contiene:
Bicalutamida.....50 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Povidona K30, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry blanco HP II 85F 28751.....c.s.

CODIGO ATC: L02BB03.**ACCION TERAPEUTICA:** Antineoplásico.**INDICACION:**

LIBERPROST® está indicado en el tratamiento del cáncer avanzado de próstata en combinación con un análogo de la LHRH o castración quirúrgica.

ACCION FARMACOLOGICA:**Mecanismo de acción:**

La Bicalutamida es un antiandrogéno no esteroide desprovisto de otras actividades endocrinas. Se une de manera competitiva a los receptores androgénicos citosólicos de los tejidos blanco sin activar la expresión génica e inhibe de esta manera el estímulo androgénico. Como resultado de esta inhibición, se produce una regresión del tumor prostático. Cuando LIBERPROST® se combina con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), la Bicalutamida no afecta la supresión de testosterona sérica indicada por el análogo de LHRH.

La Bicalutamida es un racemato teniendo en cuenta casi en forma exclusiva su actividad en el enantiómero (R).

Farmacocinética:

Absorción: La Bicalutamida se absorbe bien luego de la administración oral. No hay ninguna evidencia de algún efecto clínico relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad. Distribución: La Bicalutamida se une en un 96% a proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación: El enantiómero (S) es clarificado rápidamente en relación al enantiómero (R), teniendo éste 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 circulantes.

El enantiómero (S) se metaboliza principalmente por glucuronidación. El enantiómero (R) también sufre glucuronidación pero previamente es oxidado a su metabolito inactivo. Ambos glucuronidos se eliminan por orina y heces. Los parámetros farmacocinéticos del enantiómero activo de Bicalutamida en pacientes hombres sanos y con cáncer de próstata se presentan en la siguiente tabla:

Parámetro	Promedio	Desviación estándar
Hombres sanos(N=30)		
Clearance oral aparente (L/hr)	0,320	0,103
Cmax tras dosis única (µg/ml)	0,768	0,178
Tmax tras dosis única (hs)	31,3	14,6
Vida media (días)	5,8	2,29
Pacientes con cáncer de próstata(N=40)		
C _∞ (µg/ml)	8,939	3,504

Farmacocinética en poblaciones especiales: 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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Hombres adultos incluyendo ancianos: Un comprimido (50 mg) una vez al día (por la mañana o la tarde), con o sin alimentos. Se recomienda que LIBERPROST® se tome en el mismo horario, cada día. El tratamiento con Bicalutamida deberá comenzar al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LH-RH o con castración quirúrgica.

Niños: La Bicalutamida está contraindicada 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.

CONTRAINDICACIONES:

La Bicalutamida está contraindicada en mujeres y niños.

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

ADVERTENCIAS:

Hepatitis: Se reportaron casos de hospitalización e incluso muerte debidos a una lesión hepática grave (insuficiencia hepática) durante el período postmarketing asociados al uso de Bicalutamida. Esta hepatotoxicidad se observó dentro de los primeros tres a cuatro meses de tratamiento.

También se observó hepatitis y aumentos marcados de enzimas hepáticas en el 1% de los pacientes que recibieron Bicalutamida sérica antes de iniciar el tratamiento con Bicalutamida, a intervalos regulares durante los primeros cuatro meses de tratamiento, y periódicamente después. En caso de presentarse síntomas o signos clínicos que sugieran una alteración de la función hepática (por ejemplo náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, "síntomas gripales", orina oscura, ictericia o sensibilidad en el cuadrante superior derecho), deberán medirse las transaminasas séricas, en particular la ALT, de inmediato. Deberá discontinuarse el tratamiento de inmediato y realizar un seguimiento exhaustivo de la función hepática en aquellos pacientes que presenten ictericia o un aumento del ALT dos veces por encima del límite superior normal.

Ginecomastia y dolor de mama: En ensayos clínicos realizados con Bicalutamida se reportaron ginecomastia y dolor de mama en hasta 38% y 39% de los pacientes, respectivamente.

Tolerancia a la glucosa: Se observó una reducción en la tolerancia a la glucosa en pacientes hombres que recibieron agonistas de la LHRH. Dicha reducción puede manifestarse como diabetes o pérdida de control glucémico en aquellos con diabetes preexistente. Por lo tanto, se recomienda controlar la glucemia en pacientes que reciban tratamiento con Bicalutamida en combinación con agonistas de la LHRH.

Efecto sobre la capacidad de conducción y manejo de maquinarias: Es improbable que Bicalutamida pueda provocar un deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinarias en los pacientes.

PRECAUCIONES:

Pruebas de laboratorio: Las evaluaciones regulares del Antígeno Prostático Específico sérico (APE) pueden resultar de ayuda al momento de controlar la respuesta del paciente al tratamiento. Si se detecta un aumento en los niveles de APE durante el tratamiento con Bicalutamida, deberá evaluarse la progresión clínica del paciente.

En aquellos pacientes que presenten una progresión objetiva de la enfermedad junto con un aumento de APE, puede considerarse un tratamiento sin período de antiandrogéno, mientras se continúa con el análogo de LHRH.

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 LHRH.

Bicalutamida no parece interactuar con ninguna de las drogas comunes de coprescripción.

Bicalutamida no ha demostrado causar inducción enzimática durante tratamiento con hasta 150 mg por día. Estudios in vitro han demostrado que la R-Bicalutamida es un inhibidor del CYP3A4 con menor efecto inhibitorio sobre la actividad del CYP2C9, 2C19 y 2D6. Los estudios clínicos han demostrado que con la coadministración de Bicalutamida, los niveles promedio de midazolam (sustrato del CYP3A4) pueden verse aumentados 1,5 veces (Cmax) y 1,9 veces (AUC). Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se coadministra Bicalutamida con sustratos del CYP3A4. Estudios in vitro han demostrado que Bicalutamida puede desplazar la Warfarina, un anticoagulante de 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 estén tomando en forma concomitante anticoagulantes dicumarínicos, se les monitoree cuidadosamente el tiempo de protrombina.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad tanto en ratas como en ratones macho y hembras de dos años de duración a los que se les administró por vía oral dosis de 5, 15 o 75 mg/kg/día de Bicalutamida. Se identificó una variedad de efectos en el órgano blanco con tumor debido a la acción antiandrogénica de la Bicalutamida. Se detectó más concretamente tumores de células benignas intersticiales de testículos (Leydig) en ratas macho con todos los niveles de dosificación (la concentración plasmática en estado estacionario con una dosis diaria de 5 mg/kg/día es aproximadamente 2/3 veces las concentraciones terapéuticas en humanos) y adenocarcinoma uterino en ratas hembras con 75 mg/kg/día (aproximadamente 1 ½ veces las concentraciones terapéuticas en humanos).

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

Se registró un leve aumento en la frecuencia de carcinoma hepatocelular en ratones macho que recibieron 75 mg/kg/día de Bicalutamida (4 veces la concentración terapéutica en humanos) y un aumento de la frecuencia de adenomas de células foliculares benignas de tiroides en ratas que recibieron 5 mg/kg/día (2/3 veces las concentraciones terapéuticas en humanos) y más. Estos cambios neoplásicos fueron progresiones de cambios no neoplásicos relacionados con inducciones de las enzimas hepáticas observadas en estudios de toxicidad animal. No obstante, no se reportó inducción enzimática tras la administración de Bicalutamida en humanos. No se observaron efectos tumorigénicos que sugieran carcinogénesis genotóxica. Mediante una batería completa de pruebas de genotoxicidad tanto in vitro como in vivo (tales como conversión de genes de levadura, test de Ames, E. coli, CHO/HGPRT, citogenética de linfocitos humanos, micronúcleo de ratón y pruebas citogénicas de médula ósea en ratas) se demostró que la Bicalutamida no presenta actividad genotóxica.

La administración de Bicalutamida puede producir una inhibición de la espermatogénesis. Los efectos a largo plazo de la Bicalutamida sobre la fertilidad en machos aún no se han estudiado.

En ratas macho a las que se les administró 250 mg/kg/día (2 veces las concentraciones terapéuticas en humanos), el intervalo precoital y el tiempo hasta un apareamiento exitoso sufrieron un aumento en la primera pareja pero no se observaron efectos sobre la fertilidad tras el apareamiento. Estos efectos se revirtieron al cabo de 7 semanas tras finalizar un período de dosificación de 11 semanas.

No se observaron efectos en ratas hembras que recibieron dosis de 10, 50 y 250 mg/kg/día (2/3, 1 y 2 veces las concentraciones terapéuticas en humanos, respectivamente) o en sus crías hembras. La administración de Bicalutamida en hembras preñadas provocó una feminización de las crías macho que provocó hipospadias con todos los niveles de dosificación. Las crías macho afectadas fueron impotentes.

Uso en poblaciones especiales:

Embarazo: Embarazo. Categoría X.

Debido a su mecanismo de acción, la Bicalutamida puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas.

LIBERPROST® está contraindicado en mujeres, ya sea que estén o que puedan estar embarazadas. Si la Bicalutamida es administrada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga, se debe alertar al paciente sobre el peligro potencial para el feto. Si bien no se dispone de datos en humanos sobre el uso de Bicalutamida durante el embarazo y si bien la Bicalutamida no está diseñada para emplearse en mujeres, es importante saber que el uso en madres de un inhibidor de receptores de andrógenos podría afectar el desarrollo del feto.

En estudios de reproducción llevados a cabo en animales, se reportó que las crías macho de ratas que recibieron dosis de 10 mg/kg/día (2/3 de la exposición clínica con la dosis recomendada) de Bicalutamida y más, tenían una distancia anogenital reducida e hipospadias. Estos efectos también fueron reportados con el uso de otros antiandrogénos.

No se detectaron otros efectos teratogénicos en conejas a las que se les administró dosis de hasta 200 mg/kg/día (1/3 de la exposición clínica con la dosis recomendada) o en ratas hembra que recibieron dosis de hasta 250 mg/kg/día (2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada).

Lactancia: Está contraindicado el empleo de LIBERPROST® en mujeres.

Pacientes pediátricos: No ha podido establecerse la seguridad y eficacia de Bicalutamida en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada: En dos estudios donde participaron pacientes que recibieron 50 o 150 mg diarios de Bicalutamida, no se observó una relación significativa entre la edad y los niveles en estado estacionario de Bicalutamida total o del enantiómero (R) activo.

Insuficiencia hepática: La Bicalutamida es metabolizada de manera extensiva en el hígado por lo que deberá ser administrada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Los datos limitados obtenidos de individuos con insuficiencia hepática grave sugieren que la excreción de Bicalutamida puede verse demorada ocasionando una mayor acumulación de la misma. Deberán realizarse de manera periódica pruebas para evaluar la función hepática en los pacientes

con insuficiencia hepática que deban recibir terapia a largo plazo. No se observó una diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de ambos enantiómeros de Bicalutamida en pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada, en comparación con el grupo control. No obstante, la vida media del enantiómero (R) aumenta aproximadamente en un 76% (5.9 y 10.4 días para los pacientes sanos y con insuficiencia, respectivamente) en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: No se observó ningún efecto sobre el clearance de Bicalutamida o del enantiómero (R) en los pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia en los ensayos clínicos. La reacción adversa más frecuente que presentaron los pacientes con cáncer de próstata avanzado que recibieron Bicalutamida en combinación con un análogo de LHRH fueron los sofocos (53%). En un ensayo clínico controlado multicéntrico, a doble ciego, donde se comparó la administración de 50 mg de Bicalutamida una vez al día con 250 mg de Flutamida tres veces al día, cada uno en combinación con un análogo de LHRH, se reportaron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia > 5%, independientemente de la causalidad: Otras reacciones adversas reportadas con una frecuencia $\geq 2\%$ pero < 5% en un grupo que recibió Bicalutamida junto a un análogo de LHRH se detallan a continuación por sistema corporal y ordenadas de acuerdo a la frecuencia de aparición, independientemente de la causalidad.

Sistemicorporal Reacción adversa	Bicalutamida + análogo de LHRH (N=401)	Flutamida + análogo de LHRH (N=407)
	Número de pacientes (%)	Número de pacientes (%)
Cuerpo en su totalidad		
Dolor (general)	142 (35)	127 (31)
Dolor de espalda	102 (25)	105 (26)
Astenia	89 (22)	87 (21)
Dolor pélvico	85 (21)	70 (17)
Infección	71 (18)	57 (14)
Dolor abdominal	46 (11)	46 (11)
Dolor de pecho	34 (8)	34 (8)
Cefalea	29 (7)	27 (7)
Síndrome gripal	28 (7)	30 (7)
Cardiovascular		
Sofocos	211 (53)	217 (53)
Hipertensión	34 (8)	29 (7)
Digestivo		
Constipación	87 (22)	69 (17)
Náuseas	62 (15)	58 (14)
Diarrea	49 (12)	107 (26)
Aumento de enzimas hepáticas	30 (7)	46 (11)
Dispepsia	30 (7)	23 (6)
Flatulencias	26 (6)	22 (5)
Anorexia	25 (6)	29 (7)
Vómitos	24 (6)	32 (8)
Hemático y linfático		
Anemia	45 (11)	53 (13)
Metabólico y nutricional		
Edema periférico	53 (13)	42 (10)
Pérdida de peso	30 (7)	39 (10)
Hiperglucemia	26 (6)	27 (7)
Aumento de fosfatasa alcalina	22 (5)	24 (6)
Aumento de peso	22 (5)	18 (4)
Músculo esquelético		
Dolor óseo	37 (9)	43 (11)
Miastenia	27 (7)	19 (5)
Artritis	21 (5)	29 (7)
Fractura patológica	17 (4)	32 (8)
Sistema nervioso		
Mareos	41 (10)	35 (9)
Parestesia	31 (8)	40 (10)
Insomnio	27 (7)	39 (10)
Ansiedad	20 (5)	9 (2)
Depresión	16 (4)	33 (8)
Sistema respiratorio		
Disnea	51 (13)	32 (8)
Aumento de tos	33 (8)	24 (6)
Faringitis	32 (8)	23 (6)
Bronquitis	24 (6)	22 (3)
Neumonía	18 (4)	19 (5)
Rinitis	15 (4)	22 (5)

Piel y faneras		
Rash	35 (9)	30 (7)
Transpiración	25 (6)	20 (5)
Urogenital		
Nocturia	49 (12)	55 (14)
Hematuria	48 (12)	26 (6)
Infección del tracto urinario	35 (9)	36 (9)
Ginecomastia	36 (9)	30 (7)
Impotencia	27 (7)	35 (9)
Dolor de mama	23 (6)	15 (4)
Frecuencia urinaria	23 (6)	29 (7)
Retención urinaria	20 (5)	14 (3)
Disfunción urinaria	19 (5)	15 (4)
Incontinencia urinaria	15 (4)	32 (8)

Cuerpo en su totalidad: Neoplasma, dolor de cuello, fiebre, escalofríos, sepsis, hernia, quiste.

Cardiovascular: Angina pectoris, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, paro cardíaco, trastorno coronario de arteria, síncope.

Digestivo: Melena, hemorragia rectal, sequedad bucal, disfagia, trastorno gastrointestinal, absceso periodontal, carcinoma gastrointestinal.

Metabólico y nutricional: Edema, aumento de BUN, aumento de creatinina, deshidratación, gota, hipercolesteremia.

Músculo esquelético: Mialgia, calambres en las piernas.

Nervioso: Hipertonía, confusión, somnolencia, disminución de la libido, neuropatía, nerviosismo.

Respiratorio: Trastorno pulmonar, asma, epistaxis.

Piel y faneras: Piel seca, alopecia, prurito, herpes zóster, carcinoma de piel, trastorno de piel.

Sentidos especiales: Catarata especificada.

Urogenital: Disuria, urgencia urinaria, hidronefrosis, trastorno del tracto urinario.

Valores anormales de las pruebas de laboratorio

Se reportaron anomalías de laboratorio, incluyendo aumentos en los niveles de AST, ALT, bilirrubina, BUN y creatinina; y disminución del recuento de hemoglobina y glóbulos blancos tanto en pacientes que recibieron Bicalutamida / análogo de LHRH como en los que recibieron Flutamida / análogo de LHRH.

Experiencia postmarketing: Se reportaron las siguientes reacciones adversas durante la etapa de comercialización de Bicalutamida. Dado que dichas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar con seguridad la frecuencia ni establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Se observaron pocos casos de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria. Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos fatales, incluyendo neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar con la administración de Bicalutamida. La enfermedad pulmonar intersticial se informó con mayor frecuencia cuando se emplearon dosis mayores de 50 mg. Se reportaron pocos casos de insuficiencia hepática fatal. Durante el tratamiento con agonistas de la LHRH se observaron casos donde la tolerancia a la glucosa disminuyó, lo cual se manifestó como diabetes o una pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente.

SOBREDOSIS:

No hay experiencia humana con sobredosis. Se realizaron estudios clínicos a largo plazo con dosis de Bicalutamida de hasta 200 mg por día las cuales fueron bien toleradas. No se ha establecido la dosis única de Bicalutamida que produzca los síntomas de sobredosis considerados de riesgo para la vida. No hay un antídoto específico; el tratamiento deberá ser asintomático. La diálisis puede no ser útil, ya que Bicalutamida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas y no se recupera sin cambios en la orina. Se recomienda un cuidado de apoyo general, monitoreando de manera frecuente los signos vitales y realizando una observación detenida del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 654-6648 / 658-7777

En Paraguay: En caso de intoxicación por sobredosificación, recurrir al Centro Nacional de Toxicología.
 Av. Gral. Santos y T. S. Mongelos - Tel.: 205 800.

CONSERVACION:

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

PRESENTACIONES:

En envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas"

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

1205-46-01

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.564

Elaborado por Laboratorio LKM S.A.,
 Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
 Dir. Téc.: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico.

GBT Grupo
 Biotoscana