

FLUTRAX®

Tabletas

Antiandrógeno no esteroide (Flutamida)

GENERALIDADES: Las drogas que bloquean la síntesis o la acción de los andrógenos pueden ser de utilidad en el manejo farmacológico de la hiperplasia y del carcinoma de la próstata, del acné, de los síndromes virilizantes en la mujer y de la pubertad precoz en el hombre; así como en la inhibición de la conducta sexual en situaciones psiquiátricas.

Uno de los posibles mecanismos por los que estas drogas pueden desarrollar su acción es impidiendo la unión del andrógeno a su receptor específico. De esta manera actúan la Flutamida y algunas otras drogas del grupo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: La Flutamida es un antiandrógeno no esteroide, activo por vía oral, cuyo nombre químico es el siguiente: 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] propamida, con un peso molecular de 276,2.

En estudios efectuados en animales, la Flutamida ha demostrado tener un efecto antiandrógeno potente, ejerciendo esta acción por la inhibición de la unión de los andrógenos con su receptor a nivel nuclear (en los tejidos blanco) y/o por la inhibición de la captación de los andrógenos.

Es probable que la Flutamida actúe convirtiéndose en 2-hidroxi-flutamida poderoso inhibidor competitivo de la unión de la dihidrotestosterona a su receptor.

En animales y en el hombre la Flutamida ha demostrado causar regresión de órganos como la próstata y las vesículas seminales bloqueando el *feed back* inhibitorio de la testosterona sobre la producción de LH, generando un marcado incremento en las concentraciones plasmáticas de Testosterona y de LH, debido a este incremento en las concentraciones de Testosterona la Flutamida parece ser más eficaz para inhibir las acciones de los andrógenos



suprarrenales en hombres castrados o en aquellos que tienen bloqueada la GnRH o en aquellas situaciones en las que la producción de LH no está bajo el control de los andrógenos, como en la mujer normal.

Está ampliamente demostrada la relación del cáncer de próstata y las hormonas sexuales masculinas (andrógenos), como así también la respuesta al tratamiento bloqueando la acción de los andrógenos y/o removiendo la fuente que produce estos (castración química o quirúrgica).

Luego de la administración de Flutamida se puede observar un aumento en los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antiandrógeno no esteroide.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: luego de la administración de 200 mg de Flutamida marcada con tritio los análisis de plasma, orina y heces han demostrado que la droga es rápida y completamente absorbida. Luego de la administración de 250 mg en adultos sanos voluntarios, los metabolitos alfa hidroxilados (que son biológicamente activos) tienen un pico plasmático de concentración a las dos horas.

Distribución: estudios efectuados en animales (ratas macho), a quienes se les administró 5 mg/kg de FLUTAMIDA C, no demostró acumulación de la droga o sus metabolitos.

En cambio, y con el mismo modelo animal, se comprobó acumulación de la droga a nivel prostático. La droga tiene un pico de concentración plasmática a 6 (seis) horas de administración oral, niveles que descienden a bajos niveles en 18 horas. Los metabolitos de la Flutamida se encuentran en mayores concentraciones que la droga madre en todos los tejidos estudiados.

En sujetos voluntarios sanos, luego de la administración de 250 mg de Flutamida, se midieron concentraciones de Flutamida bajas. La Flutamida tiene una unión a proteínas plasmáticas del 94 a 96%. La vida media de los metabolitos alfa-hidroxilados es cerca de 6 (seis) horas, con una unión a proteínas plasmáticas del 92 al 94%.



Metabolismo: estudios realizados en sujetos voluntarios sanos con Flutamida radiomarcada, demostraron que la metabolización es rápida y extensa. Solamente se recuperó el 2,5% de la droga original. Se han identificado por lo menos 6 (seis) metabolitos, siendo el más importante el alfa-hidroxilado, que es aproximadamente el 23%. El metabolito urinario más importante es el 2-amino-5-nitro-4-(trifluorometil) fenol.

Excreción: la Flutamida y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina. Sólo el 4,2 % de la dosis es excretada en materia fecal en 72 horas.

POBLACIONES ESPECIALES

Geriátrica: pacientes ancianos, en buen estado de salud, se llegan a concentraciones estables en biofase luego de la cuarta dosis por vía oral (Flutamida 250 mg). La vida media del metabolito activo es de 8,1 horas.

Deterioro renal: en sujetos con deterioro de la función renal (clearance de creatinina) no parece tener efecto sobre la $C_{máx}$ y el área bajo la curva (AUC) de la Flutamida.

La Flutamida y sus metabolitos activos no son dializables.

Deterioro hepático: no hay datos sobre la farmacocinética de la Flutamida en pacientes con deterioro hepático.

INDICACIONES: Flutamida está indicada en el tratamiento del cáncer de Próstata estadio B₂ - C (localmente avanzado) o D₂ (enfermedad metastásica), en combinación con análogos de la LH-RH.

Carcinoma de próstata estadio B₂ - C: se deberá iniciar el tratamiento con Flutamida y algún análogo de la LH-RH ocho (8) semanas antes del inicio del tratamiento radiante y deberá continuar mientras dure la radioterapia.

Carcinoma de próstata estadio D₂: se deberá iniciar el tratamiento en forma conjunta con Flutamida y algún análogo de la LH-RH.

CONTRAINDICACIONES: Flutamida está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la FLUTAMIDA o algunos de los componentes de la preparación.



REACCIONES ADVERSAS

Estadio B₂ - C: el tratamiento con Flutamida en forma conjunta con análogos de la LH-RH, no provoca un aumento en la toxicidad producida por la terapia radiante.

Los efectos adversos más frecuentes son: diarrea (36%), cistitis (16%), sangrado rectal (14%), proctitis (8%), hematuria (7%.) También se han reportado, tuforadas (46%), náuseas (9%) y rash cutáneo (8%.)

Estadio D₂: los efectos adversos que se han reportado en forma más frecuentes son: tufaradas (61%), pérdida de la libido (36%), impotencia (33%), diarrea (12%), náuseas/vómitos (11%), ginecomastia (9%), etc.

También se han reportados los siguientes efectos adversos con el uso de Flutamida y análogos de la LH-RH:

Sistema cardiovascular: hipertensión en el 1% de los pacientes.

Sistema nervioso central: se ha reportado en el 1% de los casos ansiedad, confusión, depresión,

Sistema gastrointestinal: anorexia 4%,

Sistema hematopoyético: se ha reportada en un 6% anemia, leucopenia en un 3% y trombocitopenia en el 1%.

Hígado: en menos del 1% de los pacientes se ha reportado ictericia y hepatitis,

Piel: se ha reportado en un 3% de los pacientes tratados irritación en el sitio de aplicación y rash.

Otros: edema en un 4%, síntomas genitourinarios y neuromusculares en el 2%, y síntomas pulmonares en menos del 1% de los pacientes tratados.

Se ha reportado en fase de farmacovigilancia, los siguientes efectos adversos: anemia hemolítica, anemia macrocítica, metahemoglobinemia, reacciones de fotosensibilidad, cambios en la coloración de la orina. Con respecto a este último punto, se atribuye este cambio a la Flutamida o algunos de sus metabolitos. También se ha reportado, ictericia colestática, encefalopatía hepática y necrosis hepática.

Análisis de laboratorio: se han reportado aumento en las transaminasas ALAT, ASAT, bilirrubina, urea y creatinina sérica.



ADVERTENCIAS: Se puede observar ginecomastia en el 9% de los pacientes que reciben esta medicación y son sometidos a castración médica.

Estudios preclínicos llevados a cabo en ratas, gatos, perros y monos, como así también datos clínicos obtenidos en humanos, demostraron que uno de los metabolitos de la Flutamida, 4-nitro-3-fluoro-metilanilina, puede ocasionar reacciones adversas severas, por ejemplo, metahemoglobinemia, anemia hemolítica, ictericia colestática. Se deberá monitorear los niveles de metahemoglobina en pacientes susceptibles de toxicidad a las anilinas, como por ejemplos los pacientes con deficiencia de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa o enfermedad por hemoglobina M, como así, también en pacientes que fuman.

Injuria hepática: se han reportado con el uso de Flutamida anormalidades a nivel de las transaminasas, hepatitis colestática, necrosis hepática, encefalopatía hepática. Por tal motivo se recomienda el control periódico de la función hepática. Ante situaciones de signos o síntomas que puedan deberse a problemas hepáticos, prurito, coluria, anorexia, ictericia, etc., se deberá solicitar un laboratorio donde se evalúe la función hepática.

Cuando la situación clínica descarte el compromiso metastásico hepático, se recomienda la suspensión de la Flutamida. En pacientes asintomáticos con aumento de las transaminasas por dos o tres, el tratamiento deberá, también ser suspendido.

Generalmente la toxicidad hepática es reversible con la suspensión o disminución de la dosis, si bien hay casos reportados de muerte por toxicidad hepática asociado con el uso de Flutamida.

PRECAUCIONES: Se recomienda solicitar en forma periódica el dosaje de antígeno prostático específico (PSA) para monitorear la respuesta del paciente al tratamiento. Si los valores aumentan en forma significativa, se deberá evaluar si hay progresión de enfermedad. Si se demuestra la progresión, se deberá suspender la medicación antiandrogénica (Flutamida) continuando con el análogo de la LH-RH.



Se ha reportado con el uso de FLUTAMIDA aumento en los niveles séricos de transaminasas y de forma ocasional ictericia. Se recomienda, por tal motivo, solicitar en forma periódica análisis de la función hepática.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Se ha descrito prolongación del tiempo de Protrombina en pacientes tratados con dicumarínicos. Por tal motivo se recomienda un control estricto del tiempo de coagulación en estos pacientes.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIÓN EN LA FERTILIDAD: Estudios realizados en ratas macho, se ha descrito adenomas de las células intersticiales del testículo entre un 49 a 75%, con dosis de 10, 30 y 50 mg/kg/día. Estas dosis producen C_{max} entre 1 a 4 veces mayores con respecto a los humanos. También se han reportado adenomas mamarios, adenocarcinomas y fibroadenomas.

No se ha demostrado que la Flutamida produzca modificaciones del ADN en los ensayos de mutagénesis del microsoma.

Se ha demostrado una disminución en los recuentos de espermatozoides en voluntarios humanos sanos.

DOSIS: La dosis recomendada es de 250 mg tres veces por día, con un intervalo interdosis de 8 (ocho) horas, por vía oral. Dosis total diaria de 750 mg.

USO PEDIÁTRICO: La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.



SOBREDOSIS: Estudios realizados en animales con Flutamida, los signos de sobredosis incluyen hipoactividad, piloerección, bradipnea, ataxia, anorexia, emesis y metahemoglobinemia.

Ensayos clínicos con Flutamida a una dosis de 1.500 mg/día por periodos de 36 semanas no mostraron efectos adversos serios. Los que se han reportados fueron: ginecomastia, tensión mamaria y algunos incrementos en la ASAT.

La Flutamida tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, por lo que el tratamiento dialítico no es eficaz para el tratamiento de las intoxicaciones. Se sugiere como en cualquier intoxicación, monitoreo de los signos vitales y una rigurosa observación del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Información complementaria a su disposición en la Dirección Médica de Laboratorios Bagó.

LABORATORIOS BAGÓ DEL ECUADOR S.A.

Quito: Lizardo García E1080 y Av. 12 de Octubre, Edificio Alto Aragón.

T: (593-2) 400-2400 Fax (593-2) 400-2401

Correo Electrónico: dmedica@bago.com.ec

www.bago.com.ec

