

Modelo de Bula - AstraZeneca do Brasil Ltda.

CASODEX[®] 50 mg

bicalutamida

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos. Embalagem com 28.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

bicalutamida 50 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: dióxido de titânio, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol 300 e povidona.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: CASODEX inibe o estímulo androgênico, resultando assim na regressão dos tumores prostáticos.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Prazo de validade: vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

Gravidez e lactação: CASODEX não deve ser administrado a gestantes e a mulheres que estejam amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento, conforme prescrição.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis. Durante o tratamento com 50 mg ao dia de CASODEX podem ocorrer as seguintes reações adversas: ondas de calor, hipersensibilidade das mamas, náuseas, vômitos, diarreia, coceira e fraqueza. Durante o tratamento com 150 mg ao dia de CASODEX podem ocorrer as seguintes reações adversas: hipersensibilidade das mamas, ginecomastia, ondas de calor, coceira, dor abdominal, fraqueza, depressão, náuseas, vômitos, queda de cabelos, ressecamento da pele, diminuição do desejo sexual e presença de sangue na urina e alterações nos pulmões.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Enquanto estiver em tratamento com CASODEX, não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico, principalmente anticoagulantes orais (medicamentos que impedem a coagulação sanguínea).

Contra-indicações e precauções: **CASODEX** é contra-indicado em todos os casos de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes. **CASODEX** não deve ser administrado para mulheres e crianças. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: Foi relatada sonolência durante o tratamento com **CASODEX** e os pacientes que apresentarem esses sintomas devem ter cuidado ao dirigir automóveis ou operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A bicalutamida é um antiandrogênio não-esteroidal, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ele se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição. Clinicamente, a descontinuação da dose de 150 mg ao dia de **CASODEX** pode resultar na síndrome de retirada do antiandrógeno em alguns pacientes.

A bicalutamida é um racemato, sendo que sua atividade antiandrogênica é quase que exclusivamente atribuída ao enantiômero-R.

A eficácia de **CASODEX** 150 mg ao dia como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado (T1 - T4, com ou sem comprometimento linfonodal, M0) foi avaliada em uma análise combinada de três estudos controlados com placebo em 8113 pacientes, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. Na análise global, o tratamento com **CASODEX** 150 mg ao dia foi associado com diminuição significativa do risco de progressão de doença e desenvolvimento de metástases ósseas, mas não foi observada diferença na sobrevida.

Em adição a esta primeira análise, foram realizadas análises de subgrupo. Em termos de sobrevida livre de progressão, houve um benefício significativo para pacientes com doença localmente avançada, entretanto, não foram vistos benefícios significativos para pacientes com doença localizada. Em termos de sobrevida para pacientes com doença localizada que receberam a dose de 150 mg de **CASODEX** imediatamente (observação vigilante), houve uma tendência de diminuição da sobrevida, comparado com pacientes com placebo. Para os pacientes com doença localmente avançada, houve uma tendência para melhora da sobrevida com **CASODEX** 150 mg ao dia, comparado com placebo.

Observou-se uma melhora da sobrevida em pacientes com doença localmente avançada que receberam **CASODEX 150 mg** ao dia como terapia adjuvante à radioterapia. Não houve diferença significativa de sobrevida no grupo de pacientes que receberam a dose de 150 mg de **CASODEX** adjuvante à prostatectomia radical como terapia primária.

Em um programa separado, a eficácia de 150 mg ao dia de **CASODEX** para o tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado não metastático, para os quais terapia hormonal imediata é indicada, foi demonstrada em uma análise combinada de dois estudos, os quais envolveram 480 pacientes portadores de câncer de próstata não metastático (M0) e não tratados previamente. Este estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida [RR = 1,05 (IC 0,81 a 1,36) p=0,699] ou no tempo para progressão de doença [RR =1,20 (IC 0,96 a 1,51) p=0,107], quando a taxa de mortalidade era de 56%, comparando-se 150 mg ao dia de **CASODEX** e castração. Houve uma tendência a favor de 150 mg ao dia de **CASODEX**, comparado à castração, em termos de qualidade de vida, com benefícios estatisticamente significativos para interesse sexual (p=0,029) e atividade física (p=0,046) em pacientes avaliáveis.

A eficácia de 150 mg ao dia de **CASODEX** para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático foi demonstrado em uma análise combinada de dois estudos com 805 pacientes com doença metastática (M1) e sem tratamento anterior. A dosagem de 150 mg ao dia de **CASODEX** demonstrou ser inferior à castração em termos de sobrevida (RR = 1,30, p=0,0246), quando a taxa de

mortalidade era de 43%, embora a diferença numérica no tempo estimado para óbito tenha sido de apenas 42 dias (6 semanas). Houve tendência geral a favor de **CASODEX** na dose diária de 150 mg em relação à qualidade de vida, com vantagens estatisticamente significativas para o interesse sexual ($p=0,041$) e a capacidade física ($p=0,032$) em pacientes avaliáveis. A análise da resposta subjetiva mostrou vantagem significativa a favor de 150 mg ao dia de **CASODEX**, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração ($p=0,046$).

Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de **CASODEX** em monoterapia com o bloqueio androgênico combinado (contendo aproximadamente 93% e 50% de pacientes M1) mostrou tendência de vantagem para 150 mg ao dia de **CASODEX**, em relação à sobrevida [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20), $p=0,37$].

Propriedades Farmacocinéticas

CASODEX é bem absorvido após administração oral. Não há evidência de efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre sua biodisponibilidade.

O enantiômero-S de **CASODEX** é rapidamente depurado em relação ao enantiômero-R, sendo que a meia-vida de eliminação plasmática deste último é de aproximadamente uma semana. Com a administração diária de **CASODEX**, o enantiômero-R se acumula cerca de 10 vezes no plasma, como consequência de sua longa meia-vida.

Concentrações plasmáticas de equilíbrio de aproximadamente 9 mcg/ml do enantiômero-R são observadas durante administrações diárias de 50 mg de **CASODEX**. No estado de equilíbrio, o enantiômero-R predominantemente ativo representa 99% dos enantiômeros totais circulantes. A farmacocinética do enantiômero-R não é afetada pela idade, por comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Existem evidências de que em indivíduos com comprometimento hepático grave, o enantiômero-R é eliminado mais lentamente do plasma.

CASODEX possui alta taxa de ligação às proteínas (racemato 96% e R-bicalutamida 99,6%) e é extensivamente metabolizado (oxidação e glicuronidação). Seus metabólitos são eliminados pelos rins e bile em proporções aproximadamente iguais.

Em um estudo clínico, a concentração mediana de R-bicalutamida no sêmen de homens tratados com **CASODEX** 150 mg ao dia foi de 4,9 µg/ml. A quantidade de bicalutamida potencialmente transferida às parceiras durante o coito é menor e equivale a aproximadamente 0,3 µg/kg. Isto está abaixo do requerido para indução de alterações na prole de animais de laboratório.

Dados pré-clínicos

CASODEX é um antiandrogênio potente e um indutor da enzima oxidase de função mista em animais. Alterações nos órgãos-alvo, incluindo indução de tumores em animais, estão relacionadas com essas atividades. A indução enzimática não foi observada em humanos. Nenhum desses resultados dos estudos pré-clínicos é considerado relevante para o tratamento de pacientes com câncer avançado da próstata.

INDICAÇÕES

Câncer de próstata avançado (metastático)

- Tratamento de câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica.
- Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável.

Vide item Posologia e Modo de Usar.

Câncer de próstata não-metastático

- Tratamento de câncer de próstata não metastático localmente avançado em pacientes nos quais o tratamento hormonal imediato é indicado.

Vide item Posologia e Modo de Usar.

CONTRA-INDICAÇÕES

CASODEX está contra-indicado para mulheres e crianças. **CASODEX** não deve ser administrado a qualquer paciente que tenha demonstrado reações de hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer dos componentes do produto.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

CASODEX é extensamente metabolizado pelo fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação pode ser mais lenta em indivíduos com comprometimento hepático grave e isso pode levar a um acúmulo aumentado de **CASODEX**. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave.

Controles periódicos de função hepática devem ser considerados face à possibilidade de alterações.

Alterações hepáticas graves e insuficiência hepática têm sido raramente observadas com **CASODEX**, e resultados fatais foram relatados (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada.

Foi observada uma redução na tolerância à glicose em homens que recebem agonistas LHRH, que pode se manifestar como diabetes ou perda de controle glicêmico em pacientes com diabetes preexistente. Assim, a glicose sanguínea de pacientes que recebem **CASODEX** em combinação com agonistas LHRH deve ser monitorada.

Uso durante a gravidez e lactação

CASODEX é contra-indicado para mulheres e não deve ser administrado a gestantes ou mulheres que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre **CASODEX** na dose de 50 mg ao dia e análogos do LHRH.

Estudos *in vitro* demonstraram que o R-bicalutamida é um inibidor da CYP3A4, com menor efeito inibitório sobre a atividade de CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Embora estudos *in vitro* terem sugerido o potencial de **CASODEX** para inibir o citocromo 3 A 4, os números dos estudos clínicos mostraram que a magnitude para qualquer inibição é improvável para significado clínico.

Estudos *in vitro* demonstraram que **CASODEX** pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação proteico. Recomenda-se, portanto, que ao se iniciar o tratamento com **CASODEX** em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina seja monitorizado cuidadosamente.

REAÇÕES ADVERSAS

A ação farmacológica de **CASODEX** pode originar certos efeitos adversos os quais incluem: A menos que especificado, as seguintes categorias de frequência foram atribuídas com base na incidência de evento adverso tanto no braço de 150mg do estudo combinado de Câncer de Próstata Precoce (**CASODEX** em monoterapia), quanto no braço do estudo com **CASODEX** 50mg mais análogo LHRH no principal estudo em combinação com LHRH.

| Frequência | Sistemas | CASODEX na dose de 150mg (monoterapia) | CASODEX 50mg (+ análogo LHRH) |
|------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Muito comum (≥ 10%) | Distúrbios sanguíneos e linfáticos | - | Anemia |
| | Distúrbios no sistema nervoso | - | Tontura |
| | Distúrbios vasculares | - | Ondas de calor |
| | Distúrbios gastrointestinais | - | Dor abdominal, constipação e náusea |
| | Distúrbios na pele e | Erupção cutânea | - |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | tecidos subcutâneos | | |
| | Distúrbios renais e urinários | - | Hematuria |
| | Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas | Ginecomastia e dores nas mamas ^a | Ginecomastia e dores nas mamas ^b |
| | Distúrbios gerais e no local de administração | Astenia | Astenia e edema |
| Comum (≥1% e < 10%) | Distúrbios sanguíneos e linfáticos | Anemia | - |
| | Distúrbios no metabolismo e nutrição | Diminuição do apetite | Diminuição do apetite |
| | Distúrbios psiquiátricos | Diminuição da libido e depressão | Diminuição da libido e depressão |
| | Distúrbios no sistema nervoso | Tontura e sonolência | Sonolência |
| | Distúrbios no sistema cardíaco | - | Infarto do miocárdio (casos fatais foram reportados) ^g , falência cardíaca ^g |
| | Distúrbios vasculares | Ondas de calor | - |
| | Distúrbios gastrointestinais | Dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência e náusea | Dispepsia e flatulência |
| | Distúrbios hepato-biliares | Hepatotoxicidade, icterícia e hipertransaminasemia ^c | Hepatotoxicidade, icterícia e hipertransaminasemia ^c |
| | Distúrbios na pele e tecido subcutâneo | Alopecia, hirsutismo/crescimento de cabelo, pele seca ^d , prurido | Alopecia, hirsutismo, crescimento de cabelo/erupção cutânea, pele seca, prurido |
| | Distúrbios renais e urinários | Hematuria | - |
| | Comum (≥1% e < 10%) | Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas | Disfunção erétil |
| Distúrbios gerais e no local de administração | | Dor no peito e edema | Dor no peito |
| | Investigação | Aumento de peso | Aumento de peso |
| Incomum (≥ 0,1% e < 1%) | Distúrbios no sistema imune | Hipersensibilidade, angioedema e urticária | Hipersensibilidade, angioedema e urticária |
| | Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino | Doença Pulmonar Intersticial ^e . Casos fatais foram reportados | Doença Pulmonar Intersticial ^e . Casos fatais foram reportados. |
| Rara (≥ 0,01% e < 0,1%) | Transtornos hepatobiliares | Insuficiência hepática ^f . Casos fatais foram reportados. | Insuficiência hepática ^f . Casos fatais foram reportados. |

^a. A maioria dos pacientes que recebem **CASODEX** na dosagem de 150 mg ao dia como monoterapia apresentam ginecomastia e/ou dor nas mamas. Nos estudos, esses sintomas foram considerados graves em até 5% dos pacientes. A ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado.

^b. Pode ser reduzida com castração concomitante.

^c. As alterações hepáticas são raramente severas e foram frequentemente passageiras, podendo ser solucionadas ou melhoradas com manutenção da terapia ou descontinuação do tratamento.

^d. Devido à padronização de termos usada no estudo de Câncer de Próstata Precoce (EPC), o evento adverso “pele seca” foi denominado como “erupção”. Assim, deve-se assumir a frequência para 150mg como sendo a mesma de 50mg.

^e. Registrado como uma reação adversa após a revisão de dados de farmacovigilância. A frequência foi determinada pela incidência de eventos adversos reportados de pneumonia intersticial na fase randomizada do tratamento com 150mg de estudos EPC.

^f. Registrado como uma reação adversa após a revisão de dados de farmacovigilância. A frequência foi determinada pela incidência de eventos de insuficiência hepática em pacientes tratados com **CASODEX 150mg** no braço aberto de estudos EPC.

^g Observados em um estudo fármaco-epidemiológico de agonistas LHRH e antiandrógenos usados no tratamento do câncer de próstata. O risco parece ser maior quando **CASODEX 50 mg** foi utilizado em combinação com agonistas do LHRH, mas nenhum aumento no risco foi evidente quando **CASODEX na dose de 150mg** foi utilizado como monoterapia para o tratamento de câncer de próstata.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO (METASTÁTICO)

- Tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica:

Adultos (inclusive idosos): 1 comprimido de 50 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado ao mesmo tempo que o tratamento com o análogo do LHRH ou a castração cirúrgica.

- Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável:

Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia.

CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO-METASTÁTICO

Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia.

Crianças

CASODEX é contra-indicado para crianças.

Comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose de **CASODEX** para pacientes com comprometimento renal.

Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose de **CASODEX** para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (ver item Precauções e Advertências).

SUPERDOSAGEM

Não há experiência com superdosagem em humanos. Não há antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático. Uma vez que a bicalutamida possui alta taxa de ligação às proteínas e não é recuperada inalterada na urina, o procedimento de diálise pode não ser útil. Cuidados gerais de suporte, incluindo monitorização frequente dos sinais vitais, são indicados.

PACIENTES IDOSOS

Vide Posologia.

MS - 1.1618.0062

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: Corden Pharma GmbH - Plankstadt - Alemanha

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

CDS 02.12.10

Jun/11

Logo do SAC: 0800-014 55 78