

**bicalutamida**

**Accord Farmacêutica Ltda**

**Comprimido revestido**

**50 mg**

# **bicalutamida 50 mg**

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Bicalutamida 50mg**

### APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 50 mg em embalagens com 28 comprimidos.

### VIA ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 50 mg de bicalutamida. Excipientes: lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio, povidona, dióxido de titânio, polietilenoglicol.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Câncer de próstata metastático

- Tratamento de câncer de próstata avançado em combinação com análogos do LHRH ou castração cirúrgica (orquiectomia).
- Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes para os quais a castração cirúrgica (orquiectomia) ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável.

#### Câncer de próstata não-metastático

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **bicalutamida** 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 **bicalutamida** 150 mg ao dia foi associado à 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 bicalutamida 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 de melhora da sobrevida com **bicalutamida** 150 mg ao dia, comparado com placebo. Observou-se uma melhora da sobrevida em pacientes com doença localmente avançada que receberam bicalutamida **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 **bicalutamida** adjuvante à prostatectomia radical como terapia primária<sup>1,2,3</sup>.

Em um programa separado, a eficácia de 150 mg ao dia de **bicalutamida** 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 **bicalutamida** e castração. Houve uma tendência a favor de 150 mg ao dia de

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

**bicalutamida**, 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<sup>4</sup>.

A eficácia de 150 mg ao dia de **bicalutamida** 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 **bicalutamida** 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 **bicalutamida** 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 **bicalutamida**, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração ( $p=0,046$ )<sup>5</sup>.

Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando **bicalutamida** 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 **bicalutamida**, em relação à sobrevida [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20),  $p=0,37$ ].

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A bicalutamida é um antiandrogênio não-esteroidal, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ela 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 de bicalutamida 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.

#### Propriedades Farmacocinéticas

A bicalutamida é bem absorvida após administração oral. Não há evidência de efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre sua biodisponibilidade.

O enantiômero-S de **bicalutamida** 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 **bicalutamida**, 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 **bicalutamida** 50 mg. 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.

**Bicalutamida** 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 **bicalutamida** 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.

Dentro de quatro semanas após o início do tratamento com **bicalutamida** monoterapia, ocorre um aumento nos níveis do hormônio luteinizante e de testosterona, combinado com uma queda nos níveis de antígeno prostático específico (PSA), consistentes com o bloqueio dos receptores de andrógenos. No entanto, a queda máxima dos níveis de PSA não deve ocorrer antes de três meses após o início da terapia.

#### Dados de segurança pré-clínica

A bicalutamida é um antiandrogênio potente e uma indutora 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

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

observada em humanos. Nenhum desses resultados dos estudos pré-clínicos é considerado relevante para o tratamento de pacientes com câncer da próstata.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Bicalutamida** é contraindicado em caso de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

**Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres e crianças.**

**Categoria de risco na gravidez: X.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A bicalutamida é extensamente metabolizada pelo fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação pode ser mais lenta em indivíduos com comprometimento hepático grave e o que pode levar a um aumento do acúmulo de bicalutamida. 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 foram raramente observadas com **bicalutamida** e casos fatais foram reportados. Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada.

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

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** foi relatada sonolência durante o tratamento com **bicalutamida** e os pacientes que apresentam esses sintomas devem ter cuidado ao dirigir automóveis ou operar máquinas.

**Este medicamento contém lactose (61,00 mg/comprimido),** portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância a lactose.

### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre **bicalutamida** 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 CYP2C9, 2C19 e 2D6.

Embora estudos *in vitro* tenham sugerido um potencial de **bicalutamida** para inibição da CYP3A4, os estudos clínicos mostraram que a magnitude de qualquer inibição ser clinicamente significante é improvável.

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

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Bicalutamida** deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

**Bicalutamida** tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

**Bicalutamida** é apresentado na forma de comprimido revestido, circular, biconvexo, branco a quase branco, gravado "B 50" em um dos lados e plano do outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- **Câncer de próstata metastático**

- Tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com análogos do LHRH ou castração cirúrgica (orquiectomia):

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

- Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes para os quais a castração cirúrgica (orquiectomia) 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.

### VIA ORAL

**Crianças:** **Bicalutamida** é contraindicado para crianças.

**Comprometimento renal:** Não é necessário ajuste de dose de **bicalutamida** para pacientes com comprometimento renal.

**Comprometimento hepático:** Não é necessário ajuste de dose de **bicalutamida** para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (**ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

A menos que especificado, as seguintes categorias de frequência foram baseadas na incidência de evento adverso tanto no braço de 150 mg do estudo combinado de Câncer de Próstata Precoce (**bicalutamida** em monoterapia), quanto no braço do estudo com **bicalutamida** 50 mg mais análogo LHRH no principal estudo em combinação com LHRH.

Frequência	Sistemas	Bicalutamida na dose de 150mg (monoterapia)	Bicalutamida 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 tecidos subcutâneos	Erupção cutânea	-

	Distúrbios renais e urinários	-	Hematuria
	Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas	Ginecomastia e dores nas mamas <sup>a</sup>	Ginecomastia e dores nas mamas <sup>b</sup>
	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) <sup>g</sup> , falência cardíaca <sup>g</sup>
	Distúrbios vasculares	Ondas de calor	-
	Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência e náusea	Dispepsia, flatulência e diarréia
	Distúrbios hepatobiliares	Hepatotoxicidade, icterícia e hipertransaminasemia <sup>c</sup>	Hepatotoxicidade, icterícia e hipertransaminasemia <sup>c</sup>
	Distúrbios na pele e tecido subcutâneo	Alopecia, hirsutismo/ crescimento de cabelo, pele seca <sup>d</sup> , prurido	Alopecia, hirsutismo, crescimento de cabelo/ erupção cutânea, pele seca, prurido
	Distúrbios renais e urinários	Hematuria	-
Incomum (≥0,1% e < 1%)	Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	Disfunção erétil	Disfunção erétil
	Distúrbios gerais e no local de administração	Dor no peito e edema	Dor no peito
	Investigação	Aumento de peso	Aumento de peso
Rara (≥0,01% e < 0,1%)	Distúrbios no sistema imune	Hipersensibilidade, angioedema e urticária	Hipersensibilidade, angioedema e urticária
	Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino	Doença Pulmonar Intersticial <sup>e</sup> . Casos fatais foram reportados	Doença Pulmonar Intersticial <sup>e</sup> . Casos fatais foram reportados.
	Transtornos hepatobiliares	Insuficiência hepática <sup>f</sup> . Casos fatais foram reportados.	Insuficiência hepática <sup>f</sup> . Casos fatais foram reportados.
	Distúrbios gastrointestinais	-	Vômito
	Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Reação de fotosensibilidade	Reação de fotosensibilidade

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

a. A maioria dos pacientes que recebem **bicalutamida** 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 freqüência 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 **bicalutamida** 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 **bicalutamida** 50 mg foi utilizado em combinação com agonistas do LHRH, mas nenhum aumento no risco foi evidente quando **bicalutamida na dose de 150mg** foi utilizado como monoterapia para o tratamento de câncer de próstata.

Além disso, as reações adversas descritas a seguir foram relatadas nos estudos clínicos (como possíveis reações adversas à droga, na opinião dos médicos investigadores, com frequência maior ou igual a 1%) durante o tratamento com 50 mg ao dia de bicalutamida, associado ao análogo do LHRH. Nenhuma relação causal entre essas reações e o tratamento foi estabelecida, e algumas das experiências relatadas são aquelas que comumente ocorrem em pacientes idosos.

Sistema gastrointestinal: boca seca.

Sistema Nervoso Central: insônia.

Sistema respiratório: dispneia.

Aparelho urogenital: noctúria.

Pele e anexos: sudorese.

Metabolismo e Nutrição: diabetes mellitus, hiperglicemia, e perda de peso.

Gerais: cefaléia, dor, dor pélvica e calafrios.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

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

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## REFERÊNCIAS

1. McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Bernstein G, Morris C, Armstrong J. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):75-80.
2. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1865-70.

## BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

3. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmälä T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J; Scandinavian Prostate Cancer Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(6):441-52.
4. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1579-82.
5. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer *Eur Urol.* 1998;33(5):447-56.

**III) DIZERES LEGAIS**

MS - 1.5537.0017

Farm. Resp.: Dr. Thiago Giovannetti M. Ricardo— CRF-SP nº 67.256

Fabricado por: INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – Índia.

Importado por: ACCORD FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

SAC: 0800-723-9777

[www.accordfarma.com.br](http://www.accordfarma.com.br)

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/04/2014.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2014	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula					Adequação à RDC 47/2009  QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?  REAÇÕES ADVERSAS	VP E VPS	Comprimidos revestidos de 50mg