

BICALUTAMIDA

Medicamento genérico Lei nº9.787, de 1999

Oral

Comprimido revestido

USO ADULTO

Forma Farmacêutica e Apresentação da Bicalutamida

Embalagem com 30 comprimidos contendo 50 mg de **bicalutamida**.

bicalutamida..... 50 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

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

- INFORMAÇÕES AO PACIENTE AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

Bicalutamida inibe o estímulo androgênico, resultando assim na regressão dos tumores prostáticos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Manter os comprimidos em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

PRAZO DE VALIDADE

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade da **bicalutamida** é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Bicalutamida não deve ser administrado a gestantes e a mulheres que estejam amamentando.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Durante o tratamento com 50 mg ao dia de **bicalutamida** 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 **bicalutamida** 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 **bicalutamida**, não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico, principalmente anticoagulantes orais (medicamentos que impedem a coagulação sanguínea).

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida a **bicalutamida** e/ou demais componentes da formulação. **Bicalutamida** 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: Não há evidências de que a administração de **bicalutamida** resulte em comprometimento da capacidade de dirigir automóveis ou operar máquinas.

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

Informação Técnica da Bicalutamida

Características Organolépticas da Bicalutamida

Bicalutamida é um comprimido circular, biconvexo, de revestimento branco.

• Farmacodinâmica

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 **bicalutamida** pode resultar na síndrome de retirada do antiandrógeno em alguns pacientes.

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

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 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 independente da terapia primária recebida (ex.: radioterapia, prostatectomia radical ou “observação

vigilante” (watchful waiting); 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 para 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.

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 **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.

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).

Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de **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].

• Farmacocinética

Bicalutamida é bem absorvido 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 50 mg de **bicalutamida**. 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.

Dados pré-clínicos

Bicalutamida 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 combinações 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.

Contraindicações da Bicalutamida

Bicalutamida está contraindicado para mulheres e crianças.

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida a um e/ou demais componentes da formulação. **Bicalutamida** não deve ser administrado a qualquer paciente que tenha demonstrado reações de hipersensibilidade ao seu uso.

Precauções e Advertências da Bicalutamida

Bicalutamida 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 **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.

Raramente, algumas alterações hepáticas graves e insuficiência hepática foram observadas com **bicalutamida** (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada.

Uso durante a gravidez e lactação

Bicalutamida é contraindicado para mulheres e não deve ser administrado a gestantes ou mulheres que estejam amamentando.

Interações Medicamentosas da Bicalutamida

Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre **bicalutamida** 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 da **bicalutamida** 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 **bicalutamida** pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação protéico. Recomenda-se, portanto, que ao se iniciar o tratamento com **bicalutamida** em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina seja monitorizado cuidadosamente.

Reações Adversas da Bicalutamida

A ação farmacológica de **bicalutamida** pode originar certos efeitos adversos os quais incluem:

Uso em combinação com castração para câncer de próstata avançado (metastático):

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	EVENTOS
Muito Comum ≥ 10%	Desordens do Sistema Reprodutivo e Mamas	Dores nas mamas¹
		Ginecomastia¹
	Desordens gerais	Ondas de Calor
Comum ≥ 1% E < 10%	Desordens gastrointestinais	Diarréia Náuseas
	Desordens Hepato-biliares	Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia)²
	Desordens gerais	Astenia Prurido
Incomum ≥ 0,1% E < 1%	Desordens do Sistema Imune	Reações de hipersensibilidade, incluindo edema angineurótico e urticária
	Desordens Respiratórias, Torácicas e do Mediastino	Doença Pulmonar Intersticial
Rara ≥ 0,01% E < 0,1%	Desordens gastrointestinais	Vômito
	Desordens Hepato-biliares	Insuficiência Hepática
	Desordens da pele e tecido subcutâneo	Pele seca

1. Pode ser reduzida com castração concomitante.

2. Alterações Hepáticas são raramente severas e frequentemente passageiras, podem ser solucionadas ou melhoradas com terapia contínua ou cessar com terapias seguintes (ver item Precauções e Advertências).

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 Cardiovascular: insuficiência cardíaca.

Sistema gastrointestinal: anorexia, boca seca, dispepsia, constipação e flatulência.
Sistema Nervoso Central: tontura, insônia, sonolência e diminuição da libido.
Sistema respiratório: dispnéia.
Aparelho urogenital: impotência e noctúria.
Hematológico: anemia.
Pele e anexos: alopecia, erupções cutâneas, sudorese e hirsutismo.
Metabolismo e Nutrição: diabetes mellitus, hiperglicemia, edema periférico, ganho de peso e perda de peso.
Gerais: dor abdominal, dor no peito, cefaléia, dor, dor pélvica e calafrios.

Uso em monoterapia para câncer de próstata não metastático:

Muito comum ($\geq 10\%$)

Ginecomastia, hipersensibilidade mamária. A maioria dos pacientes recebendo **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. Ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado.

Comum: $\geq 1\%$ E $< 10\%$

Ondas de calor, prurido, astenia, alopecia, crescimento de cabelo, pele seca, diminuição da libido, impotência e ganho de peso.

Outros efeitos adversos observados incluem:

Comum: $\geq 1\%$ E $< 10\%$

Náusea.

Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases e icterícia), raramente graves, foram observadas com **bicalutamida** na dosagem de 150 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o seu término (ver item Precauções e Advertências).

Incomum: $\geq 0,1\%$ E $< 1\%$

Dor abdominal, depressão, dispepsia, hematúria, doença pulmonar intersticial, reações de hipersensibilidade, incluindo edema angineurótico e urticária.

Rara: $\geq 0,01\%$ E $< 0,1\%$

Insuficiência Hepática.

Posologia e Modo de Uso da Bicalutamida

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

Bicalutamida é contraindicado para crianças.

Comprometimento renal

N BICALUTAMIDA

Medicamento genérico Lei nº9.787, de 1999

Oral

Comprimido revestido

USO ADULTO

Forma Farmacêutica e Apresentação da Bicalutamida

Embalagem com 30 comprimidos contendo 50 mg de **bicalutamida**.

bicalutamida..... 50 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

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

- INFORMAÇÕES AO PACIENTE AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

Bicalutamida inibe o estímulo androgênico, resultando assim na regressão dos tumores prostáticos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Manter os comprimidos em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

PRAZO DE VALIDADE

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade da **bicalutamida** é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Bicalutamida não deve ser administrado a gestantes e a mulheres que estejam amamentando.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Durante o tratamento com 50 mg ao dia de **bicalutamida** 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 **bicalutamida** 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 **bicalutamida**, não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico, principalmente anticoagulantes orais (medicamentos que impedem a coagulação sanguínea).

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida a **bicalutamida** e/ou demais componentes da formulação. **Bicalutamida** 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: Não há evidências de que a administração de **bicalutamida** resulte em comprometimento da capacidade de dirigir automóveis ou operar máquinas.

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

Informação Técnica da Bicalutamida

Características Organolépticas da Bicalutamida

Bicalutamida é um comprimido circular, biconvexo, de revestimento branco.

• Farmacodinâmica

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 **bicalutamida** pode resultar na síndrome de retirada do antiandrógeno em alguns pacientes.

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

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 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

independente da terapia primária recebida (ex.: radioterapia, prostatectomia radical ou “observação vigilante” (watchful waiting); 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 para 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.

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 **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.

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).

Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de **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].

• Farmacocinética

Bicalutamida é bem absorvido 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 50 mg de **bicalutamida**. 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.

Dados pré-clínicos

Bicalutamida 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 combinações 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.

Contraindicações da Bicalutamida

Bicalutamida está contraindicado para mulheres e crianças.

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida a um e/ou demais componentes da formulação. **Bicalutamida** não deve ser administrado a qualquer paciente que tenha demonstrado reações de hipersensibilidade ao seu uso.

Precauções e Advertências da Bicalutamida

Bicalutamida 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 **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.

Raramente, algumas alterações hepáticas graves e insuficiência hepática foram observadas com **bicalutamida** (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada.

Uso durante a gravidez e lactação

Bicalutamida é contraindicado para mulheres e não deve ser administrado a gestantes ou mulheres que estejam amamentando.

Interações Medicamentosas da Bicalutamida

Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre **bicalutamida** 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 da **bicalutamida** 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 **bicalutamida** pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação protéico. Recomenda-se, portanto, que ao se iniciar o tratamento com **bicalutamida** em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina seja monitorizado cuidadosamente.

Reações Adversas da Bicalutamida

A ação farmacológica de **bicalutamida** pode originar certos efeitos adversos os quais incluem:

Uso em combinação com castração para câncer de próstata avançado (metastático):

1. Pode ser reduzida com castração concomitante.
2. Alterações Hepáticas são raramente severas e frequentemente passageiras, podem ser solucionadas ou melhoradas com terapia contínua ou cessar com terapias seguintes (ver item Precauções e Advertências).

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 Cardiovascular: insuficiência cardíaca.

Sistema gastrointestinal: anorexia, boca seca, dispepsia, constipação e flatulência.

Sistema Nervoso Central: tontura, insônia, sonolência e diminuição da libido.

Sistema respiratório: dispnéia.

Aparelho urogenital: impotência e noctúria.

Hematológico: anemia.

Pele e anexos: alopecia, erupções cutâneas, sudorese e hirsutismo.

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

Generais: dor abdominal, dor no peito, cefaléia, dor, dor pélvica e calafrios.

Uso em monoterapia para câncer de próstata não metastático:

Muito comum ($\geq 10\%$)

Ginecomastia, hipersensibilidade mamária. A maioria dos pacientes recebendo **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. Ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado.

Comum: $\geq 1\%$ E $< 10\%$

Ondas de calor, prurido, astenia, alopecia, crescimento de cabelo, pele seca, diminuição da libido, impotência e ganho de peso.

Outros efeitos adversos observados incluem:

Comum: $\geq 1\%$ E $< 10\%$

Náusea.

Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases e icterícia), raramente graves, foram observadas com **bicalutamida** na dosagem de 150 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o seu término (ver item Precauções e Advertências).

Incomum: $\geq 0,1\%$ E $< 1\%$

Dor abdominal, depressão, dispepsia, hematúria, doença pulmonar intersticial, reações de hipersensibilidade, incluindo edema angineurótico e urticária.

Rara: $\geq 0,01\%$ E $< 0,1\%$

Insuficiência Hepática.

Posologia e Modo de Uso da Bicalutamida

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

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 Precauções e Advertências).

- SUPERDOSAGEM

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 monitorização freqüente dos sinais vitais, são indicados.

Uso em Pacientes Idosos da Bicalutamida

Vide posologia.

Lote, data de fabricação e validade: vide embalagem externa.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S.: 1.0043.1055

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258.

EUROFARMA

LABORATÓRIOS LTDA.

Av. Ver. José Diniz, 3.465

São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

BICALUTAMIDA - Laboratório

EUROFARMA

Av. Ver. José Diniz, 3465 - Campo Belo

São Paulo/SP - CEP: 04603-003

Tel: 0800-704-3876

Email: euroatende@eurofarma.com.br

ão 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

Precauções e Advertências).

- SUPERDOSAGEM

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 monitorização freqüente dos sinais vitais, são indicados.

Uso em Pacientes Idosos da Bicalutamida

Vide posologia.

Lote, data de fabricação e validade: vide embalagem externa.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S.: 1.0043.1055

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258.

EUROFARMA

LABORATÓRIOS LTDA.

Av. Ver. José Diniz, 3.465

São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

BICALUTAMIDA - Laboratório

EUROFARMA

Av. Ver. José Diniz, 3465 - Campo Belo

São Paulo/SP - CEP: 04603-003

Tel: 0800-704-3876

Email: euroatende@eurofarma.com.br