



DISPOSICIÓN N° 3552

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

BUENOS AIRES, 13 DIC 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014858-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA UK LIMITED representada en el país por la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto CASODEX / BICALUTAMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BICALUTAMIDA 50 mg, autorizado por el Certificado N° 44.827.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 51 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

UP

5
A



DISPOSICIÓN N°

13552

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 9 a 13, fojas 14 a 18 y fojas 19 a 23, desglosándose fojas 9 a 13, para la Especialidad Medicinal denominada CASODEX / BICALUTAMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BICALUTAMIDA 50 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA UK LIMITED representada en el país por la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.827 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° — **13552**

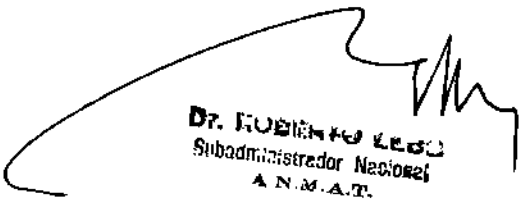
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014858-16-6

DISPOSICIÓN N°

mel

— **13552**


Dr. ROBERTO LAGOS
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

Casodex® 50 mg
Bicalutamida
Comprimidos recubiertos

13 DIC 2016



Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: Bicalutamida 50 mg. Excipientes: Lactosa monohidratada; Amiloglicolato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio; Hipromelosa; Macrogol 300; Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiandrógeno

Código ATC: L02B B03

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Casodex® está indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de próstata en combinación con un análogo LHRH o una castración quirúrgica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Casodex® es un anti-andrógeno no esteroide que carece de otra actividad endócrina. Se une a receptores de andrógenos del tipo salvaje o normal sin activar la expresión de los genes, inhibiendo, de esta manera, el estímulo androgénico. La regresión de tumores prostáticos resulta de esta inhibición. Clínicamente, la discontinuación de **Casodex®** puede dar lugar a el "síndrome de abstinencia anti-andrógenos" en un subconjunto de pacientes.

Casodex® es un racemato con su actividad anti-andrógena siendo casi exclusivamente en el R-enantiómero.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

Casodex® se absorbe bien después de la administración oral. No se observa evidencia alguna de efectos clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad

Distribución:

Casodex® se une altamente a las proteínas (racemato 96%, (R) enantiómero >99%) y se metaboliza ampliamente (oxidación y glucuronidación), sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones iguales aproximadamente.

Biotransformación:

El enantiómero-(S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero-(R), este último una vida media de eliminación plasmática de 1 semana aproximadamente.

La administración diaria de **Casodex®** hace que el enantiómero-(R) se acumule alrededor de 10 veces en plasma como consecuencia de su extensa vida media.

Se observan concentraciones plasmáticas en estado estable del enantiómero (R) de aproximadamente 9 microgramos/ml durante la administración diaria de dosis de **Casodex®** 50 mg. En estado estable, el enantiómero-(R) predominantemente activo representa el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

Eliminación:

En un estudio clínico, la concentración media de R-bicalutamida fue de 4,9 microgramos/ml en el semen de varones tratados con **Casodex®** 150 mg. La cantidad de bicalutamida que podría pasar potencialmente a la pareja femenina durante la relación sexual es baja y se iguala en aproximadamente 0,3 microgramos/kg. Esto es inferior a lo necesario para inducir cambios en las crías de animales de laboratorio.

Poblaciones especiales:

La farmacocinética del enantiómero-(R) no se ve afectado por la edad, la insuficiencia renal ni la insuficiencia hepática leve a moderada. Existe evidencia que para sujetos con insuficiencia hepática grave, el enantiómero-(R) se eliminación más lentamente del plasma.

Datos preclínicos de seguridad:

Casodex[®] es un potente anti-andrógeno y un inductor de la enzima oxidasa de función mixta en animales. Los cambios en los órganos dianas, incluyendo inducción de tumores en animales se relacionan con estas actividades. Ninguno de estos hallazgos son considerados como relevantes para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado en pruebas preclínicas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Adultos varones incluyendo ancianos: un comprimido (50 mg) una vez al día.

Se debe iniciar el tratamiento con **Casodex**[®] por lo menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo de LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Disfunción renal: no es necesario ajustar la dosis para pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: no es necesario ajustar la dosis para pacientes con disfunción hepática leve. Un incremento de la acumulación puede producirse en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave (ver *Advertencias y precauciones*).

Población pediátrica: **Casodex**[®] está contraindicado para uso en niños.

CONTRAINDICACIONES:

Casodex[®] está contraindicado en mujeres y niños (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados.

Está contraindicada la co-administración de terfenadina, astemizol o cisaprida con **Casodex**[®] (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

El inicio del tratamiento debe ser bajo la directa supervisión de un especialista. **Casodex**[®] se metaboliza ampliamente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con disfunción hepática grave y esto puede dar lugar a una acumulación aumentada de **Casodex**[®]. Por lo tanto, **Casodex**[®] debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada a grave.

Debe considerarse la realización de pruebas de la función hepática en forma periódica debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios se produzcan dentro de los 6 primeros meses del tratamiento con **Casodex**[®].

Se han observado raramente cambios hepáticos graves e insuficiencia hepática con **Casodex**[®] y se reportaron desenlaces fatales (ver *Reacciones adversas*). Debe discontinuarse el tratamiento con **Casodex**[®] si los cambios son graves.

Se observó una reducción en la tolerancia de glucosa en varones que reciben análogos de LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en la diabetes pre-existente. Por lo tanto, se debe tener consideración de monitorear la glucosa en sangre en los pacientes tratados con **Casodex**[®] en combinación con análogos de LHRH.

Se ha demostrado que **Casodex**[®] inhibe el citocromo P450 (CYP3A4), por lo tanto se debe tener precaución cuando se co-administra con fármacos metabolizados principalmente por CYP3A4 (ver *Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Los pacientes con antecedentes hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT:

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el

40355



intervalo QT (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), los médicos deben evaluar la relación beneficio/riesgo incluyendo el potencial de Torsades Pointes antes de iniciar el tratamiento con **Casodex®**.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No hay evidencia alguna de interacción farmacodinámica o farmacocinética entre **Casodex®** y los análogos de LHRH.

Estudios *in vitro* han demostrado que R-bicalutamida es un inhibidor del CYP3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios clínicos que usaron antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia alguna de una potencial interacción farmacológica con **Casodex®**, la exposición media de midazolam (AUC) aumentó hasta un 80% tras la administración concomitante de **Casodex®** durante 28 días. Para los medicamentos con un índice terapéutico estrecho dicho aumento podría ser relevante. Sin embargo, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida (ver *Contraindicaciones*) y se debe tener precaución con la co-administración de **Casodex®** con compuestos tales como ciclosporina y bloqueadores de los canales de calcio. Se puede requerir la reducción de estos fármacos especialmente si existe evidencia de efecto aumentado o adverso del fármaco. Se recomienda para ciclosporina que las concentraciones plasmáticas y el estado clínico sean monitoreados estrechamente tras el inicio o terminación del tratamiento con **Casodex®**.

Se debe tener precaución al indicar **Casodex®** con otros medicamentos que pueden inhibir la oxidación del fármaco, ej. Cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto puede resultar en concentraciones plasmáticas de bicalutamida aumentadas que teóricamente pueden dar lugar a un aumento en las reacciones adversas.

Los estudios *in vitro* demostraron que bicalutamida puede desplazar el anticoagulante cumarínico, warfarina de sus sitios de unión a proteínas. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente el tiempo de protrombina si se inicia tratamiento con **Casodex®** en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Debido a que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar cuidadosamente el uso concomitante de **Casodex®** con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsades Pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver *Advertencias y precauciones*).

Población pediátrica:

Se realizaron estudios de interacción solamente en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Casodex® está contraindicado en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas.


Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Es improbable que **Casodex®** afecte la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, debe considerarse que puede provocar somnolencia ocasionalmente. Todo paciente afectado debe tener precaución.

REACCIONES ADVERSAS:

En esta sección, las reacciones adversas se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raro ($\leq 1/10.000$), desconocido (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 - Frecuencia de las Reacciones Adversas


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
AL COMISIÓN GENERAL
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.M. MEDICINA





incidencia de eventos adversos reportados de insuficiencia hepática en pacientes bajo tratamiento en el rama de etiqueta abierta de **Casodex**[®] de los estudios EPC de 150 mg.

3. Puede reducirse por castración concomitante.
4. Observados en un estudio fármaco-epidemiológico de análogos de LHRH y anti-andrógenos utilizados en el tratamiento de cáncer de próstata. El riesgo aparece aumentado cuando **Casodex**[®] 50 mg se utilizó en combinación con los análogos de LHRH pero ningún riesgo fue evidente cuando se utilizó **Casodex**[®] 150 mg como monoterapia para el tratamiento del cáncer de próstata.
5. Este evento se enumeró como reacción adversa al medicamento después de la revisión de datos post-comercialización. Se determinó la frecuencia a partir de la incidencia de eventos adversos reportados de neumonía intersticial en el de tratamiento randomizado de los estudios EPC de 150 mg.

Reporte de reacciones adversas sospechadas:

Es importante reportar las reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite continuar controlando la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los médicos reportar toda reacción adversa sospechada.

SOBREDOSIS:

No se dispone de experiencia de sobredosis en seres humanos. No existe un antídoto específico, el tratamiento debe ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda debido a que **Casodex**[®] se une elevadamente a las proteínas y no se recupera inalterado en orina. Se indican cuidados paliativos generales, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales.

Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN: Conservar por debajo de los 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Corden Pharma GMBH, Otto Hahn Strasse, 68723, Plankstadt, Alemania.

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires, Argentina.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires, Argentina.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.827. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Casodex[®] es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
AFCCENAU
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.