



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-04433518-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-04433518-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CASODEX / BICALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / BICALUTAMIDA 50 mg y 150 mg; aprobada por Certificado N° 44.827.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO ASTRAZENECA S.A. propietaria de

la Especialidad Medicinal denominada CASODEX / BICALUTAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / BICALUTAMIDA 50 mg y 150 mg; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2019-53095778-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-53095652-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrantes en el documento IF-2019-53095516-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-53095391-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.827, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-04433518-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.05 13:52:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.05 13:52:06 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)

Casodex® 150 mg
Bicalutamida
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: Bicalutamida 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidratada; Amiloglucolato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio; Hipromelosa; Macrogol 300; Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiandrógeno

Código ATC: L02B B03

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Casodex® 150 mg está indicado ya sea solo o como adyuvante para la prostatectomía radical o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado de alto riesgo de progresión de la enfermedad (*ver Propiedades farmacodinámicas*).

Casodex® 150 mg está también indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, no metastásico para el cual no se considera apropiada o aceptable la castración quirúrgica u otra intervención médica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

La bicalutamida 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.

Eficacia y seguridad clínica

Se estudió **Casodex®** 150 mg como un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado (T1-T2, N0 o NX, M0) o localmente avanzado (T3-T4, cualquier N, M0, T1-T2, N+, M0) no metastásico en un análisis combinado de tres estudios doble ciego, controlados con placebo en 8113 pacientes, donde **Casodex®** fue administrado como tratamiento hormonal inmediato o como adyuvante a la prostatectomía radical o radioterapia, (especialmente radioterapia de haz externo). A una mediana de 9,7 años de seguimiento, 36,6% y 38,17% de todos los pacientes tratados con **Casodex®** y placebo, respectivamente, experimentaron una progresión objetiva de la enfermedad.

Una reducción en el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad se observó en la mayoría de los grupos de pacientes, pero fue más evidente en aquellos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los médicos pueden decidir que la estrategia médica óptima para un paciente con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, especialmente en el contexto adyuvante tras prostatectomía radical, puede ser diferir el tratamiento hormonal hasta detectar signos de que la enfermedad está evolucionando.

No se observaron diferencias globales de supervivencia a una mediana de 9,7 años de seguimiento con 31,4% de mortalidad (RR = 1,01; IC 95% 0,94 a 1,09). Sin embargo, algunas tendencias resultaron aparentes en análisis exploratorios de subgrupos:

Los datos de supervivencia libre de progresión y globales de supervivencia basados en los cálculos de Kaplan-Meier para pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 1 - Relación de pacientes con enfermedad localmente avanzada con progresión de la enfermedad durante el tiempo por sub-grupo de tratamiento

Población de análisis	Rama de Tratamiento	Eventos (%) a 3 años	Eventos (%) a 5 años	Eventos (%) a 7 años	Eventos (%) a 10 años
Espera vigilante (n=657)	Casodex[®] 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radiotherapia (n=305)	Casodex[®] 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Prostactectomía radical (n=1719)	Casodex[®] 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabla 2 - Supervivencia global en enfermedad localmente avanzada por sub-grupo de tratamiento

Población de análisis	Rama de Tratamiento	Eventos (%) a 3 años	Eventos (%) a 5 años	Eventos (%) a 7 años	Eventos (%) a 10 años
Espera vigilante (n=657)	Casodex[®] 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radiotherapia (n=305)	Casodex[®] 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Prostactectomía radical (n=1719)	Casodex[®] 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Para pacientes con enfermedad localizada que reciben **Casodex[®]** solo, no se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. No se observó una diferencia significativa en la supervivencia global en pacientes con enfermedad localizada que recibieron **Casodex[®]** como terapia adyuvante, después de quimioterapia (RR=0,98; IC 95% 0,80 a 1,20) o prostectomía radical (RR=1,03, IC 95% 0,85 a 1,25). En pacientes con enfermedad localizada, que de otra manera hubiesen sido tratados por medio de vigilancia activa, también se observó una tendencia hacia una supervivencia aumentada comparado con pacientes tratados con placebo (RR=1,15 IC 95% 1,00 A 1,32). En base a esto, el perfil beneficio/riesgo para el uso de **Casodex[®]** no se considera favorable en pacientes con enfermedad localizada.

En un programa separado, la eficacia de **Casodex[®]** 150 mg para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico para quienes se indicó castración inmediata, fue demostrada en un análisis combinado de 2 estudios con 480

pacientes no tratados previamente por cáncer de próstata no metastásico (M0). Con una mortalidad del 56% y una mediana de seguimiento de 6,3 años, no se observó una diferencia significativa entre **Casodex**[®] y la castración respecto de la supervivencia (relación de riesgo = 1,05 [IC 0,81 a 1,36]); sin embargo, no se pudo concluir estadísticamente la equivalencia de los dos tratamientos.

En un análisis combinado de 2 estudios con 805 pacientes no tratados previamente por enfermedad metastásica (M1) a un 43% de mortalidad, **Casodex**[®] 150 mg demostró ser menos eficaz que la castración en el tiempo de supervivencia (relación de riesgo = 1,30 [IC 1,04 a 1,65]) con una diferencia numérica en tiempo a la muerte calculada de 42 días (6 semanas) por sobre una mediana del tiempo de supervivencia de 2 años.

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

Población pediátrica

No se realizaron estudios en pacientes pediátricos (ver *Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

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

Distribución

La bicalutamida 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**[®] 150 mg 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 22 microgramos/ml durante la administración diaria de dosis de **Casodex**[®] 150 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

La bicalutamida 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 (células de Leydig, tiroide, hígado) en animales se relacionan con estas actividades. No se observó una inducción enzimática en el hombre. La atrofia de túbulos seminíferos es un efecto de clase pronosticado con anti-andrógenos y se observó en todas las especies examinadas. La reversión de la atrofia testicular tuvo lugar 4 meses después de la terminación de la dosificación en un estudio de 6 meses en ratas (a dosis de aproximadamente 0,6 veces la concentración terapéutica humana de dosis recomendada

150 mg). A las 24 semanas después de la terminación de la dosificación en un estudio de 12 meses en ratas (a dosis de aproximadamente 0,9 veces las concentraciones humanas a dosis recomendada humana de 150 mg), no se observó una recuperación. Tras 12 meses de dosis repetidas en perros (a dosis de aproximadamente 3 veces la concentración terapéutica humana a la dosis recomendada humana de 150 mg), la incidencia de atrofia testicular fue la misma en perros tratados y perros control después de un periodo de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad (a dosis de aproximadamente 0,6 la concentración terapéutica humana a la dosis recomendada humana de 150 mg), se observó después de 11 semanas de tratamiento que las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito; la reversión se observó después de 7 semanas sin tratamiento.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

Adultos varones incluyendo ancianos: La dosis es un comprimido de 150 mg por vía oral una vez al día.

Casodex[®] 150 mg debe tomarse continuamente por lo menos durante 2 años o hasta la progresión de la enfermedad.

Poblaciones especiales

Disfunción renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: No es necesario ajustar la dosis en 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 (ver *Contraindicaciones*).

CONTRAINDICACIONES:

Casodex[®] 150 mg está contraindicado en mujeres y niños (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

No debe administrarse **Casodex**[®] 150 mg a ningún paciente que haya experimentado hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

La bicalutamida 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 bicalutamida. Por lo tanto, **Casodex**[®] 150 mg 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**[®] 150 mg y se reportaron desenlaces fatales (ver *Reacciones adversas*). Debe discontinuarse el tratamiento con **Casodex**[®] 150 mg si los cambios son graves.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento con **Casodex**[®] en pacientes que presentan una progresión objetiva de la enfermedad con PSA elevado.

Se ha demostrado que la bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP3A4), por lo tanto, se debe tener precaución cuando se co-administra con fármacos metabolizados por CYP3A4 (ver *Contraindicaciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). En casos raros, se reportaron reacciones de fotosensibilidad en pacientes que reciben **Casodex**[®] 150 mg. Se debe aconsejar a los pacientes evitar la exposición directa a la luz solar o luz ultravioleta mientras toman **Casodex**[®] 150 mg y debe considerarse el uso de protectores solares. Se debe iniciar un tratamiento sintomático adecuado en los casos en que la reacción de fotosensibilidad es más persistente y/o grave.

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

El 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 intervalo QT (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), los médicos deben evaluar la relación beneficio/riesgo incluyendo el potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con **Casodex**[®]. La terapia androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del espermatozoide no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con **Casodex**[®], los pacientes y/o parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con **Casodex**[®] y durante 130 días después de finalizar el tratamiento.

Se han reportado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con **Casodex**[®], que puede resultar en un incremento del tiempo de Protombina (TP) y del índice internacional normalizado (RIN). Algunos datos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda un seguimiento cercano del TP/INR y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción- Reacciones Adversas*)

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

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.

Se reportaron casos de incremento de efecto de Warfarina y de otros anticoagulantes muscarínicos cuando se administran de forma concomitante con **Casodex**[®]. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente el tiempo de protombina y del RIN) y considerarse ajuste de dosis si se inicia tratamiento con **Casodex**[®] 150 mg en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes muscarínicos (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción- Reacciones Adversas). Debido a que el tratamiento de deprivación 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 Torsade des 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:

Embarazo

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Lactancia

Bicalutamida está contraindicada durante la lactancia.

Fertilidad

Se observó un deterioro reversible en la fertilidad masculina en estudios con animales (ver *Datos preclínicos de seguridad*). Se debe presumir un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad en los hombres.

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 3 – Frecuencia de las Reacciones Adversas

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Evento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Evento
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Libido disminuida Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos Somnolencia
Trastornos cardíacos	Desconocido	Prolongación de QT (ver <i>Advertencias y precauciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</i>)
Trastornos vasculares	Frecuente	Sofocamiento
Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco frecuente	Enfermedad pulmonar intersticial ^e (se reportaron desenlaces fatales)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal Estreñimiento Dispepsia Flatulencia Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^a
	Raro	Insuficiencia hepática ^d (se reportaron desenlaces fatales)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción
	Frecuente	Alopecia Hirsutismo/recrecimiento del cabello Piel seca ^c Prurito
	Raro	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Hematuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuente	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^b
	Frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Dolor de pecho Edema

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Evento
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de peso

a. Los cambios hepáticos son raramente graves y frecuentemente transitorios, resolviéndose o mejorando con tratamiento continuo o después de la interrupción del tratamiento.

b. La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de bicalutamida como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor de mama. En los estudios, estos síntomas fueron considerados graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras de la interrupción de la terapia, particularmente después de un tratamiento prolongado.

c. Debido a las convenciones de codificación utilizadas en los estudios EPC, los eventos adversos de "piel seca" fueron codificados bajo el término COSTART de "exantema". Por lo tanto, no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg de **Casodex**[®] por separado; sin embargo, se asume la misma frecuencia que para la dosis de 50 mg.

d. 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 insuficiencia hepática en pacientes bajo tratamiento en la rama de etiqueta abierta de **Casodex**[®] de los estudios EPC de 150 mg.

e. 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.

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.

PRESENTACIÓN: Envase 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

Pais de procedencia: Alemania

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.

Importado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. - 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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-04433518 PROSP 150mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:13:55 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:13:55 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

**Casodex® 50 mg
Bicalutamida
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

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), presentando 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:

IF-2019-52527057-APN-DERM#ANMAT
FARMACIA ANFIOR
Instituto Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

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.

Pudo observarse en todas las especies examinadas, que la atrofia de túbulos seminíferos de los testículos es un efecto de clase pronosticado con anti-andrógenos. La reversión de la atrofia testicular tuvo lugar 4 meses después de la terminación de la dosificación en un estudio de 6 meses en ratas (a dosis de aproximadamente 1.5 veces la concentración terapéutica humana de dosis recomendada 50 mg). A las 24 semanas después de la terminación de la dosificación en un estudio en ratas de 12 meses (a dosis de aproximadamente 2 veces la concentración humana a dosis recomendada humana de 50 mg), no se observó una recuperación.

Tras 12 meses de dosis repetidas en perros (a dosis de aproximadamente 7 veces la concentración terapéutica humana a la dosis recomendada humana de 50 mg), la incidencia de atrofia testicular fue la misma en perros tratados y perros control después de un periodo de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad (a dosis de aproximadamente 1,5 veces la concentración terapéutica humana a la dosis recomendada humana de 50 mg), se observó después de 11 semanas de tratamiento que las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito; la reversión se observó después de 7 semanas sin tratamiento.

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.

IF-2019-52527057-APN-DERM#ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

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 preexistente. 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 privación 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 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 des Pointes antes de iniciar el tratamiento con **Casodex**[®].

La terapia anti-androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del espermatozoide no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con **Casodex**[®], los pacientes y/o parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con **Casodex**[®] y durante 130 días después de finalizar el tratamiento. Se han reportado casos de potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con **Casodex**[®], que puede resultar en un incremento del tiempo de Protombina (TP) y del índice internacional normalizado (RIN). Algunos datos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda un seguimiento cercano del TP/RIN y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción- Reacciones Adversas*)

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**[®].

IF-2019-52527057-APN/DERIV#ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

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.

Se reportaron casos de efecto incrementado de Warfarina y de otros anticoagulantes muscarínicos cuando se administran de forma concomitante con **Casodex**[®]. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente el tiempo de protrombina, del RIN y considerarse ajustes de dosis si se inicia tratamiento con **Casodex**[®] en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes muscarínicos (Ver con otros medicamentos y otras formas de interacción- Reacciones Adversas). Interacciones

Debido a que el tratamiento de deprivación 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 Torsade des 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:

Embarazo:

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

Lactancia:

Casodex[®] está contraindicado durante el periodo de lactancia

Fertilidad:

Se observó un deterioro reversible en la fertilidad masculina en estudios con animales (ver *Datos preclínicos de seguridad*). Se debe presumir un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad en los hombres.

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

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Evento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad, angioedema y urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido

IF-2019-52527057-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIA FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20190

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Evento
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Libido disminuida Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareos
	Frecuente	Somnolencia
Trastornos cardíacos	Frecuente	Infarto del miocardio (se reportaron desenlaces fatales) ⁴ . Insuficiencia cardíaca ⁴
	Desconocido	Prolongación de QT (ver <i>Advertencias y precauciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</i>)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofocamiento
Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco frecuente	Enfermedad pulmonar intersticial ⁵ (se reportaron desenlaces fatales)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal Estreñimiento Náuseas
	Frecuente	Dispepsia Flatulencia
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ¹
	Raro	Insuficiencia hepática ² (se reportaron desenlaces fatales)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia Hirsutismo/recrecimiento del cabello Prurito Erupción
	Raro	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Hematuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuente	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ³
	Frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Astenia Edema
	Frecuente	Dolor de pecho
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de peso

1. Los cambios hepáticos son raramente graves y frecuentemente transitorios, resolviéndose o mejorando con tratamiento continuo o después de la interrupción del tratamiento.

2. 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 insuficiencia hepática en pacientes bajo tratamiento en la 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.

IF-2019-52527057-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI
Directo. Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15811 - M.P. 20180

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.

PRESENTACIÓN: Envase 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.

IF-2019-52527057-APN/DERM#ANMAT
FABIAN MANO
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-04433518 PROSP 50mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:13:35 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:13:36 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

**Casodex® 150 mg
Bicalutamida
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Casodex®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Casodex®**
3. Cómo tomar **Casodex®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Casodex®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Casodex® y para qué se utiliza

Casodex® contiene un medicamento denominado bicalutamida. Pertenece a un grupo de fármacos denominado "anti-andrógenos".

- **Casodex®** se usa para el tratamiento del cáncer de próstata.
- Funciona bloqueando los efectos de las hormonas masculinas como la testosterona.

2. Qué necesita saber antes de tomar Casodex®

No tome Casodex® si:

- usted es una mujer
- es alérgico a la bicalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (mencionados en la *sección 6*).
- está tomando un medicamento denominado cisaprida o ciertos fármacos antihistamínicos (terfenadina o astemizol).

No debe administrarse **Casodex®** a niños.

No usar **Casodex®** si algo de lo antedicho aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar **Casodex®**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar **Casodex®**:

- si padece problemas hepáticos. Su médico le podrá indicar análisis de sangre antes y durante su tratamiento con **Casodex®**.
- si padece algo de lo siguiente: alguna afección cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluyendo problemas del ritmo cardíaco (arritmia), o está siendo

IF-2019-52527057-APN-^{DERM}ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

tratado con medicamentos para estas afecciones. El riesgo de problemas del ritmo cardíaco puede verse aumentado tomando **Casodex**[®].

- sí está tomando **Casodex**[®], usted y/o su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos mientras está tomando **Casodex**[®] y durante 130 días después de finalizar el tratamiento. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre anticonceptivos.

Si es hospitalizado, informe al personal médico que está tomando **Casodex**[®].

Niños y adolescentes

No se debe administrar **Casodex**[®] a niños o adolescentes.

Análisis y chequeos

Su médico puede indicarle análisis de sangre para detectar algún cambio en su sangre.

Otros medicamentos y **Casodex**[®]

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o puede necesitar tomar otros medicamentos. Esto incluye medicamentos que se adquieren sin prescripción médica y medicamentos herbales. Esto se debe a que **Casodex**[®] puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos. Asimismo, algunos otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de **Casodex**[®].

No tome **Casodex**[®] si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Cisaprida (usado para ciertos tipos de indigestión)
- Ciertos medicamentos anti-histamínicos (terfenadina o astemizol).

Casodex[®] puede interferir con algunos medicamentos utilizados para tratar problemas del ritmo cardíaco (ej. quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se utiliza con otros medicamentos (ej. metadona (utilizado para el alivio del dolor y como parte de un tratamiento de desintoxicación por adicción a drogas), moxifloxacino (un antibiótico), antipsicóticos usados para enfermedades mentales graves).

Informe, también, a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos tomados por vía oral para prevenir coágulos de sangre (anticoagulantes orales). Medicamentos que diluyen la sangre o medicamentos para prevenir coágulos de sangre. Su médico puede indicarle análisis de sangre antes y durante el tratamiento con **Casodex**[®].
- Ciclosporina (para suprimir el sistema inmune).
- Bloqueadores de los canales de calcio (para tratar la presión arterial alta o algunas enfermedades cardíacas).
- Cimetidina (para problemas estomacales).
- Ketoconazol (para tratar infecciones causadas por hongos).

Embarazo y lactancia

- No debe administrarse **Casodex**[®] a mujeres.

Conducir y usar máquinas

Es improbable que **Casodex**[®] afecte su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Sin embargo, algunas personas pueden ocasionalmente sentir cansancio mientras toman **Casodex**[®]. Si esto ocurre, consulte a su médico.

Luz solar o ultravioleta (UV)

Evite la exposición directa a excesiva luz solar o ultravioleta mientras toma **Casodex®**.

Casodex® contiene lactosa

La lactosa es un tipo de azúcar. Si su médico le informó que no puede tolerar o digerir ciertos azúcares (que padece intolerancia a ciertos azúcares), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo usar Casodex®

Vía de administración: Oral.

Tomar siempre **Casodex®** exactamente como se describe en este prospecto o como su médico le haya indicado.

La dosis recomendada es un comprimido diario. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Intente tomar el comprimido a la misma hora cada día. No deje de tomar este medicamento incluso si se siente bien, salvo que su médico se lo indique.

Uso en niños y adolescentes

No se debe administrar en niños y adolescentes.

Si toma más Casodex® de lo que debiera

Si toma más **Casodex®** de lo que debiera, consulte a su médico o acuda a un hospital de inmediato.

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.

Si olvida tomar Casodex®

Si olvida tomar una dosis, saltee la dosis omitida y tome la siguiente dosis como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Informe a su médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos, usted puede necesitar tratamiento médico urgente:

Reacciones alérgicas

Estas son **poco frecuentes (pueden afectar a 1 cada 100 personas)**.

Los síntomas pueden incluir una aparición repentina de:

- Erupción, picazón o urticaria en la piel.
- Hinchazón de la cara, labios, lengua, garganta u otras partes del cuerpo.
- Falta de aire, sibilancia o problemas para respirar.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, **consulte a su médico de inmediato.**

Frecuentes (pueden afectar a 1 cada 10 personas):

- Piel y blanco del ojo amarillento (ictericia). Estos pueden ser signos de problemas hepáticos o en casos raros (pueden afectar a 1 cada 1000 personas) insuficiencia hepática.
- Dolor abdominal.
- Sangre en su orina.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 cada 100 personas).

- Falta de aire grave o falta de aire que a veces empeora repentinamente. Esto puede aparecer con tos o temperatura alta (fiebre). Estos pueden ser signos de una inflamación de los pulmones denominada "enfermedad pulmonar intersticial".

No conocidos (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):
Cambios en el ECG (prolongación de QT).

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a 1 cada 10 personas)

- Erupción.
- Inflamación y sensibilidad de las mamas.
- Sensación de debilidad.

Frecuentes (pueden afectar a 1 cada 10 personas)

- Sofocos.
- Sensación de malestar (náuseas).
- Picazón.
- Piel seca.
- Problemas para tener una erección (disfunción eréctil).
- Aumento de peso.
- Potencial sexual reducido y fertilidad reducida.
- Pérdida de cabello.
- Re-crecimiento del cabello o crecimiento de cabello extra.
- Niveles bajos de recuento de glóbulos rojos (anemia). Esto puede hacerlo sentir cansado o verse pálido.
- Pérdida de apetito.
- Depresión.
- Sensación de somnolencia.
- Indigestión.
- Mareo.
- Constipación.
- Flatulencia.
- Dolor de pecho.
- Hinchazón.

Raros (pueden afectar a 1 cada 1.000 personas)

- Sensibilidad cutánea a la luz solar aumentada.

Su médico puede indicarle análisis de sangre para detectar algún cambio en su sangre. No se preocupe por esta lista de posibles efectos adversos. Puede que ninguno le ocurra a usted.

Cómo conservar Casodex®

- Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

6. Contenido del envase e Información adicional

Contenido de Casodex® 150 mg Comprimidos recubiertos

El principio activo es Bicalutamida 150 mg. Cada comprimido contiene 150 mg de bicalutamida.

Los otros excipientes son lactosa monohidratada (véase sección 2, Casodex® contiene lactosa), estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 300, povidona, amiloglicolato de sodio y dióxido de titanio.

Presentación: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

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

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

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

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido.

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

Casodex® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-04433518 INF PAC 150mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:13:13 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:13:14 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

Casodex® 50 mg

Bicalutamida

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Casodex®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Casodex®**
3. Cómo tomar **Casodex®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Casodex®**
6. Contenido del envase e información adicional

Casodex® contiene un medicamento denominado bicalutamida. Pertenece a un grupo de fármacos denominado "anti-andrógenos".

- **Casodex®** se usa para el tratamiento del cáncer de próstata.
- Funciona bloqueando los efectos de las hormonas masculinas como la testosterona.

No tome Casodex® sí:

- es alérgico a la bicalutamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (mencionados en la sección 6).
- está tomando un medicamento denominado cisaprida o ciertos fármacos antihistamínicos (terfenadina o astemizol).
- usted es una mujer.

No usar **Casodex®** si algo de lo antedicho aplica a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar **Casodex®**.

No debe administrarse **Casodex®** a niños.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar **Casodex®**:

- si padece algo de lo siguiente: alguna afección cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluyendo problemas del ritmo cardíaco (arritmia), o está siendo tratado con medicamentos para estas afecciones. El riesgo de problemas del ritmo cardíaco puede verse aumentado tomando **Casodex®**.

IF-2019-52527057-APN-DERM#ANMAT
FARM. JULIAN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M.P. 20189

- si está tomando medicamentos que diluyen la sangre o medicamentos para prevenir coágulos de sangre
- si tiene problemas hepáticos
- si tiene diabetes y todavía está tomando un "análogo LHRH": Esto incluye goserelina, busserelina, leuprorelina y triptorelina.
- si es hospitalizado, informe al personal médico que está tomando **Casodex®**.
- si está tomando **Casodex®**, usted y/o su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos mientras está tomando **Casodex®** y durante 130 días después de finalizar el tratamiento. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre anticonceptivos.

Otros medicamentos y Casodex®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o puede necesitar tomar otros medicamentos. Esto incluye medicamentos que se adquieren sin prescripción médica y medicamentos herbales. Esto se debe a que **Casodex®** puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos. Asimismo, algunos otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de **Casodex®**.

No tome **Casodex®** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Cisaprida (usado para ciertos tipos de indigestión)
- Ciertos medicamentos antihistamínicos (terfenadina o astemizol).

Casodex® puede interferir con algunos medicamentos utilizados para tratar problemas del ritmo cardíaco (ej. quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se utiliza con otros medicamentos (ej. metadona (utilizado para el alivio del dolor y como parte de un tratamiento de desintoxicación por adicción a las drogas), moxifloxacino (un antibiótico), antipsicóticos (usados para enfermedades mentales graves).

Informe también a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos tomados por vía oral para prevenir coágulos de sangre (anticoagulantes orales), ej. Warfarina. Medicamentos que diluyen la sangre o medicamentos para prevenir coágulos de la sangre.
- Ciclosporina (para suprimir el sistema inmune).
- Bloqueadores de los canales de calcio (para tratar la presión arterial alta o algunas enfermedades cardíacas).
- Cimetidina (para problemas estomacales).
- Ketoconazol (para tratar infecciones causadas por hongos).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Casodex® no debe ser tomado por mujeres, incluyendo mujeres embarazadas o madres que estén amamantando a sus bebés.

Casodex® puede tener un efecto sobre la fertilidad masculina que puede ser reversible.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que **Casodex®** afecte su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas.

Sin embargo, si siente sueño tenga cuidado con estas actividades.

Casodex® contiene lactosa

Casodex® contiene lactosa monohidratada, que es un tipo de azúcar. Si le indicaron que padece de intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Vía de administración: Oral

Tome siempre **Casodex®** exactamente como se lo indique su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

- La dosis recomendada para un adulto es de un comprimido diario.
- Trague el comprimido entero, con un poco de agua.
- Intente tomar el comprimido a la misma hora cada día.
- No deje de tomar este medicamento incluso si se siente bien, salvo que su médico se lo indique.

Si toma más Casodex® de lo que debiera

Si toma más **Casodex®** que lo indicado por su médico, consulte a su médico o acuda a un hospital de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra 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.

Si olvida tomar Casodex®

- Si olvida tomar una dosis, saltee la dosis omitida y tome la siguiente dosis como de costumbre.
- No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis omitida.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Reacciones alérgicas

Estas son **poco frecuentes (pueden afectar a 1 cada 100 personas)**.

Los síntomas pueden incluir una aparición repentina de:

- Erupción, picazón o urticaria en la piel.
- Hinchazón de la cara, labios, lengua, garganta u otras partes del cuerpo.
- Falta de aire, sibilancia o problemas para respirar.

Si esto le ocurre, **consulte a un médico de inmediato**.

También informe a su médico de inmediato si nota algo de lo siguiente:

Muy frecuentes (pueden afectar a 1 cada 10 personas):

- Dolor abdominal.
- Sangre en su orina.

IF-2019-52527057-APN-DERM#ANMAT

Directo Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611 - M/P 20180

Frecuentes (pueden afectar a 1 cada 10 personas):

- Piel y blanco del ojo amarillento (ictericia). Estos pueden ser signos de problemas hepáticos o en casos raros (pueden afectar a 1 cada 1000 personas) insuficiencia hepática.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 cada 100 personas).

- Falta de aire grave o falta de aire que a veces empeora repentinamente. Esto puede aparecer con tos o temperatura alta (fiebre). Estos pueden ser signos de una inflamación de los pulmones denominada "enfermedad pulmonar intersticial".

No conocidas (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Cambios en el ECG (prolongación de QT).

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a 1 cada 10 personas)

- Mareo.
- Estreñimiento.
- Sensación de malestar (náuseas).
- Inflamación y sensibilidad de las mamas.
- Sofocos.
- Sensación de debilidad.
- Hinchazón.
- Niveles bajos de recuento de glóbulos rojos (anemia). Esto puede hacerlo sentir cansado o verse pálido.

Frecuentes (pueden afectar a 1 cada 10 personas)

- Pérdida del apetito.
- Potencial sexual reducido.
- Depresión.
- Sensación de somnolencia.
- Indigestión.
- Flatulencia.
- Pérdida del cabello.
- Re-crecimiento del cabello o crecimiento de cabello extra.
- Piel seca.
- Picazón.
- Erupción.
- Problemas para tener una erección (disfunción eréctil antes decía impotencia).
- Aumento de peso.
- Dolor de pecho.
- Función cardíaca reducida.
- Paro cardíaco.

Raras (pueden afectar a 1 cada 1.000 personas)

- Sensibilidad cutánea a la luz solar aumentada.

Su médico puede indicarle análisis de sangre para detectar algún cambio en su sangre.

No se preocupe por esta lista de posibles efectos adversos. Puede que ninguno le ocurra a usted.

- Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.
- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Contenido de Casodex® 50 mg Comprimidos recubiertos

El principio activo es bicalutamida. Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamida.

Los otros excipientes son lactosa monohidratada (véase *sección 2*, **Casodex®** contiene lactosa), estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 300, povidona, amiloglucolato de sodio y dióxido de titanio (E171).

Presentación: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

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

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

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

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido.

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

Casodex® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°.

IF-2019-52527057-APN-DERM#ANMAT
FARMACIA
Dirección Técnica - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-04433518 INF PAC 50mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:12:53 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 09:12:54 -0300'