



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **6600**

BUENOS AIRES, 27 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012636-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CASODEX / BICALUTAMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg; 150 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 201 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 6600

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 50 a 64 y 66 a 83, desglosando de fojas 50 a 54 y 66 a 71, para la Especialidad Medicinal denominada CASODEX / BICALUTAMIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg; 150 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.827 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

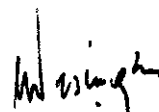
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.


Expediente Nº 1-0047-0000-012636-11-7

DISPOSICIÓN Nº

6600

nc

  
Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



6600

PROYECTO DE PROSPECTO

**CASODEX® 50 mg**  
**BICALUTAMIDA**  
Comprimidos recubiertos

Importado del Reino Unido

Venta bajo receta

**FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Bicalutamida .....	50,0 mg
Lactosa monohidratada .....	61,0 mg
Amiloglicolato de sodio .....	7,5 mg
Povidona .....	5,0 mg
Estearato de magnesio .....	1,5 mg
Hipromelosa .....	2,5 mg
Macrogol 300 .....	0,5 mg
Dióxido de titanio .....	0,77mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiandrógeno

Código ATC: L02B B03

**INDICACIONES**

La bicalutamida está indicada para el tratamiento de cáncer avanzado de próstata en combinación con un análogo LHRH o una castración quirúrgica.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Acción Farmacológica**

La bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroide, desprovisto de otras actividades endocrinas. Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética, por lo que de esta manera inhibe el estímulo androgénico. La regresión de los tumores prostáticos resulta de esta inhibición. Clínicamente, la discontinuación de **CASODEX®** puede proporcionar como resultado el "síndrome de abstinencia de antiandrógenos" en un subgrupo de pacientes.

La bicalutamida (**CASODEX®**) es un racemato cuya actividad anti-androgénica es debida casi exclusivamente al enantiómero (R)

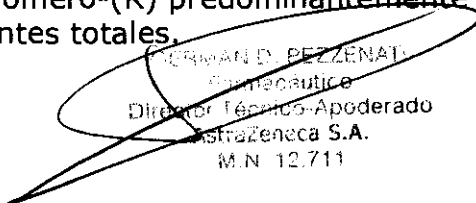
**Propiedades Farmacocinéticas**

La bicalutamida (**CASODEX®**) se absorbe bien después de la administración oral. No hay ninguna evidencia de algún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

El enantiómero-(S) es rápidamente eliminado en relación al enantiómero-(R), este último tiene una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Con una administración diaria del enantiómero-(R) se acumula aproximadamente 10 veces en el plasma como consecuencia de su vida media prolongada.

Se observaron concentraciones de equilibrio plasmáticas del enantiómero-(R), de aproximadamente 9 microgramos/ ml durante la administración diaria de **CASODEX®** 50 mg. En estado de equilibrio, el enantiómero-(R) predominantemente activo representa el 99 % de los enantiómeros circulantes totales.

  
FERNANDO PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

La farmacocinética del enantiómero-(R) no está afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Existen evidencias que para los pacientes con insuficiencia hepática severa, el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

La bicalutamida (**CASODEX®**) tiene una muy alta unión a proteínas (racemato 96 %, enantiómero-(R) 99,6 %) y se metaboliza extensamente (oxidación y glucuronidación); sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

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

#### Datos pre-clínicos de seguridad

**CASODEX®** en un potente anti-andrógeno o antiandrógeno y un inductor de la enzima oxidasa de función mixta en los animales. Los cambios en los órganos dianas, incluyendo inducción de tumores, en animales, se relacionan con estas actividades.

Ninguno de los hallazgos de los ensayos pre-clínicos se considera relevante para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

El tratamiento con **CASODEX®** debe iniciarse por lo menos 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños: **CASODEX®** está contraindicado en niños.

*Insuficiencia renal:* no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

*Insuficiencia hepática:* no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Podría ocurrir un aumento en la acumulación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (ver Advertencias y precauciones de uso).

#### CONTRAINDICACIONES

**CASODEX®** 50 mg está contraindicado en mujeres y niños.

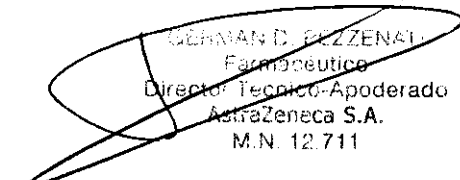
**CASODEX®** 50 mg no debe administrarse a pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

La co-administración de terfenadina, astemizol o cisapride con **CASODEX®** está contraindicada (Ver Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El inicio del tratamiento debe ser bajo la estricta supervisión de un especialista.

La bicalutamida (**CASODEX®**) se metaboliza en forma extensa en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática severa y que esto podría conducir a un aumento en la acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, **CASODEX®** 50 mg deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

  
GERMAN D. PEZZENA  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

Se deberá considerar el análisis periódico de la función hepática 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®**.

En raras ocasiones, se observaron cambios hepáticos severos e insuficiencia hepática con **CASODEX®** 50 mg y se han reportado resultados fatales (ver Efectos adversos). La terapia con **CASODEX®** 50 mg debe discontinuarse si los cambios son severos.

Se observó una reducción en la tolerancia a la glucosa en varones que reciben análogos LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en la diabetes pre-existente. 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 deberá tener precaución cuando se administra de manera concomitante con fármacos metabolizados por CYP3A4 (ver Contraindicaciones e Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

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

### **INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No existen evidencias de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre **CASODEX®** 50 mg y análogos LHRH.

Los estudios *in vitro* han mostrado que la R-bicalutamida es un inhibidor del CYP 3A4, con menos efectos inhibitorios sobre la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios clínicos que utilizaron antipirina como marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia alguna de una potencial interacción con **CASODEX®**, la exposición media de midazolam (AUC) aumentó hasta un 80% tras la administración concomitante de **CASODEX®** durante 28 días. Para los fármacos con un índice terapéutico estrecho tal aumento podría ser de relevancia. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida (Ver Contraindicaciones) y se debe tener precaución con la administración concomitante de **CASODEX®** con compuestos tales como ciclosporina y bloqueantes de los canales de calcio. Se puede requerir la reducción de dosis para estos fármacos especialmente si existe evidencia de efecto aumentado o adverso del fármaco. Se recomienda para ciclosporina monitorear estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o terminación del tratamiento con **CASODEX®**.

Se debe tener precaución al prescribir **CASODEX®** con otros fármacos que pueden inhibir la oxidación del fármaco, ej. cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de **CASODEX®**, lo que teóricamente puede llevar a un aumento de las reacciones adversas.

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

### **Embarazo y Lactancia**

La bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

53

**Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas**

No se han observados efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas durante el tratamiento con **CASODEX®** 50 mg.

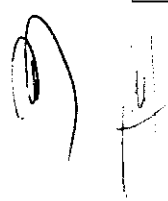
Sin embargo debe considerarse que ocasionalmente puede provocar somnolencia. Todo paciente afectado debe tener precaución.

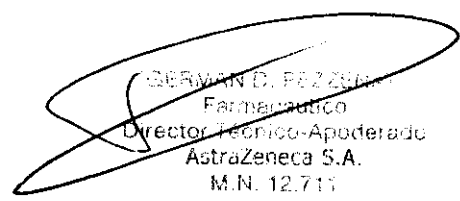
**REACCIONES ADVERSAS**

En esta sección se definen las reacciones adversas 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 valorarse a partir de los datos disponibles).

*Tabla 1 Frecuencia de las Reacciones Adversas*

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Evento</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuente	Anemia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad angioedema y urticaria
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Frecuente	Apetito disminuido
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuente	Libido reducida Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuente Frecuente	Mareo Somnolencia
<i>Trastornos vasculares</i>	Muy frecuente	Sofocamiento
<i>Trastornos cardíacos</i>	Poco frecuente	Insuficiencia cardíaca <sup>4</sup>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Poco frecuente	Enfermedad pulmonar intersticial. Se reportaron resultados fatales.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuente  Común	Dolor abdominal Constipación Náusea Dispepsia Flatulencia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuente  Raro	Hepatotoxicidad <sup>1</sup> niveles elevados de transaminasas, ictericia Insuficiencia hepática <sup>2</sup> . Se reportaron resultados fatales.
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Frecuente	Alopecia Hirsutismo / Re-crecimiento del cabello Piel seca Prurito Erupción
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy frecuente	Hematuria
<i>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</i>	Muy frecuente Frecuente	Ginecomastia y sensibilidad mamaria <sup>3</sup> Disfunción eréctil



  
 GERMAN D. PEZ ZÚÑIGA  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711

<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</i>	Muy frecuente	Astenia
	Frecuente	Edema Dolor de pecho
<i>Investigaciones</i>	Frecuente	Aumento de peso

1. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia son transitorios, resolviéndose o mejorando con tratamiento continuo o después de la interrupción del tratamiento.
2. Se produjo raramente insuficiencia hepática en pacientes tratados con **CASODEX®**, pero no se ha determinado una relación causal con certeza. Debe considerarse el examen periódico de la función hepática (Ver Advertencias y Precauciones).
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.

**SOBREDOSIS**

No existe experiencia en sobredosis en humanos. No existe un antídoto específico; el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser útil debido a que la bicalutamida se une fuertemente a las proteínas y no se recupera sin cambios en la orina. Se indica un cuidado general de soporte, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.*

**MODO DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30° C.

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.827

Elaborado en AstraZeneca GmbH, Plankstadt, Alemania para AstraZeneca Limited, Inglaterra (RU)

AstraZeneca S.A., Argerich 536, (B1706EQL) Haedo, Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños**

**CASODEX® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.**

Fecha de última revisión: Junio 2011(CPP10105831)

Disposición ANMAT Nro.



GERMÁN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

6600

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**CASODEX 150 mg**  
**BUCALUTAMIDA**  
 Comprimidos recubiertos

Importado del Reino Unido

Venta bajo receta

**FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Bicalutamida .....	150,0 mg	/
Lactosa monohidratada .....	183,0 mg	/
Amiloglicolato de sodio .....	22,5 mg	/
Povidona .....	15,0 mg	/
Estearato de magnesio .....	4,5 mg	/
Hipromelosa .....	7,5 mg	/
Macrogol 300 .....	1,5 mg	/
Dióxido de titanio .....	2,3 mg	/

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiandrógeno

Código ATC: L02B B03

**INDICACIONES**

**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 en alto riesgo de progresión de la enfermedad (Ver Características Farmacológica: Acción Farmacológica)

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Acción Farmacológica**

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide, desprovisto de otras actividades endocrinas. Se une al receptor androgénico normal o de tipo natural sin activar la expresión genética, por lo que de esta manera inhibe el estímulo androgénico. La regresión de los tumores prostáticos resulta de esta inhibición. Clínicamente, la discontinuación de **CASODEX®** puede proporcionar como resultado el "síndrome de abstinencia de antiandrógenos" en un subgrupo de pacientes.

Se estudió **CASODEX®** 150 mg como 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 metastático, en un análisis combinado de tres estudios a doble ciego, con control de placebo, en 8113 pacientes, donde se administró **CASODEX®** como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a una prostatectomía radical o radioterapia, (especialmente radioterapia de haz externo). En un seguimiento promedio de 7,4 años, el 27,4% y el 30,7% de todos los pacientes tratados con **CASODEX®** y tratados con placebo, respectivamente, han experimentado una progresión objetiva de la enfermedad.

Una reducción en cuanto a riesgo de progresión objetiva de la enfermedad pudo ser observada en la mayoría de los grupos de pacientes pero resultó más evidente en aquellos con riesgo elevado de progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los médicos pueden decidir que la estrategia médica óptima para un paciente con bajo

GERMAN D. PERZENA  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711



riesgo de progresión de enfermedad, especialmente en el contexto adyuvante tras prostatectomía radical, puede ser diferir el tratamiento hormonal hasta obtener signos de que la enfermedad está progresando.

No se observaron diferencias globales de supervivencia a una mediana de 7,4 años de seguimiento con 22,9% de mortalidad (RR = 0,99; IC 95% 0,91 a 1,09). Sin embargo, algunas tendencias fueron aparentes en análisis exploratorios de subgrupos:

La supervivencia libre de progresión y los datos globales de supervivencia para pacientes con enfermedad localmente avanzada se resumen en las siguientes tablas.

*Tabla 1 Supervivencia libre de progresión en enfermedad localmente avanzada por sub-grupo de tratamiento*

Población de análisis	Eventos (%) en pacientes con <b>CASODEX®</b>	Eventos (%) en pacientes con placebo	Relación de riesgo (IC 95%)
<i>Espera vigilante</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 a 0,73)
<i>Radioterapia</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 a 0,78)
<i>Prostatectomía radical</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 a 0,91)

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

Población de análisis	Muertes (%) en pacientes con <b>CASODEX®</b>	Muertes (%) en pacientes con placebo	Relación de riesgo (IC 95%)
<i>Espera vigilante</i>	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 a 1,01)
<i>Radioterapia</i>	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 a 0,95)
<i>Prostatectomía radical</i>	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 a 1,39)

Para pacientes con enfermedad localizada que reciben **CASODEX®** solo, no se presentó una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión. En estos pacientes también surgió una tendencia hacia reducción de la supervivencia comparado con los pacientes con placebo (RR = 1,16; IC 95% 0,99 a 1,37). Considerando esto, el perfil beneficio-riesgo para el uso de **CASODEX®** no es considerado favorable en este grupo de pacientes.

En un programa separado, la eficacia de **CASODEX®** 150 mg para el tratamiento de pacientes con cáncer prostático no metastásico localmente avanzado para quienes se indica la terapia hormonal de castración inmediata, se demostró en un análisis combinado de 2 estudios con 480 pacientes con cáncer prostático no metastásico (M0) que no habían sido previamente tratados. Con un 56% de mortalidad y un seguimiento promedio de 6,3 años, no hubo diferencia significativa entre **CASODEX®** y la castración con respecto a la supervivencia (relación de riesgo = 1,05 (IC 0,81 a 1,36)); sin embargo, la equivalencia de los dos tratamientos no pudo concluirse estadísticamente.

En un análisis combinado de 2 estudios con 805 pacientes no tratados previamente con 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 estimado de 42 días (6 semanas) sobre una mediana del tiempo de supervivencia de 2 años.

La bicalutamida es un racemato, encontrándose su actividad antiandrogénica casi exclusivamente en el enantiómero-R.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

La Bicalutamida se absorbe bien después de la administración oral. No hay ninguna evidencia de algún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

El enantiómero (S) es rápidamente eliminado en relación al enantiómero (R), este último tiene una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

Con una administración diaria de **CASODEX®** 150 mg, el enantiómero (R) se acumula aproximadamente 10 veces en el plasma como consecuencia de su vida media prolongada.

Se observaron concentraciones de equilibrio plasmáticas del enantiómero-(R) de aproximadamente 22 microgramos/ml durante la administración diaria de **CASODEX®** 150 mg. En estado de equilibrio, el enantiómero-(R) predominantemente activo representa el 99% de los enantiómeros circulantes totales.

La farmacocinética del enantiómero-(R) no está afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Existen evidencias que para los pacientes con insuficiencia hepática severa, el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

La bicalutamida tiene una muy alta unión a la proteínas (racemato 96%, enantiómero-(R) > 99%) y se metaboliza extensamente (oxidación y glucuronidación); sus metabolitos se eliminan por vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

En un estudio clínico la concentración media de R-bicalutamida en el semen de hombres que recibieron **CASODEX®** 150 mg fue de 4,9 microgramos/ml. La cantidad de bicalutamida potencialmente administrada a una pareja de sexo femenino durante la relación sexual es baja y equivale a aproximadamente 0,3 microgramos/kg. Este valor es menor al requerido para inducir cambios en las crías de animales de laboratorio.

### **Datos pre-clínicos de seguridad**

La bicalutamida es un potente anti-andrógeno y un inductor de la enzima oxidasa de función mixta en los animales. Los cambios en los órganos dianas, incluyendo inducción de tumores (células de Leydig, tiroides, hígado), en animales, se relacionan con estas actividades. No se ha observado inducción enzimática en el ser humano y ninguno de estos hallazgos son considerados de relevancia para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata. La atrofia de túbulos seminíferos es un efecto de clase pronosticado con anti-andrógenos y pudo observarse en todas las especies examinadas. La reversión de la atrofia testicular tuvo lugar 24 semanas tras un estudio de toxicidad de 12 meses con dosis repetida en ratas, aunque la reversión funcional fue evidente en estudios de reproducción de 7 semanas al cabo de un período de dosificación de 11 semanas. Debe asumirse un período de sub-fertilidad o infertilidad en el hombre.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Hombres adultos incluyendo ancianos: la dosis es de un comprimido de 150 mg administrado en forma oral una vez por día.

**CASODEX®** 150 mg debe tomarse de manera continua por lo menos durante 2 años o hasta la progresión de la enfermedad.

Insuficiencia renal: no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Podría ocurrir un aumento en la acumulación

pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. (Ver Advertencias y precauciones).

### CONTRAINDICACIONES

**CASODEX®** 150 mg está contraindicado en mujeres y niños

**CASODEX®** 150 mg no debe darse a pacientes que muestran hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

La co-administración de terfenadina, astemizol o cisaprida con Casodex está contraindicada (Ver Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El inicio del tratamiento debe ser bajo la estricta supervisión de un especialista.

La bicalutamida se metaboliza ampliamente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en pacientes con insuficiencia hepática severa y que esto podría conducir a un aumento en la acumulación de bicalutamida. Por lo tanto, **CASODEX®** 150 mg deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Se deberá considerar el análisis periódico de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de los cambios se presenten dentro de los primeros seis meses de la terapia con **CASODEX®**.

En raras ocasiones, se observaron cambios hepáticos severos e insuficiencia hepática con **CASODEX®** 150 mg, y se han reportado resultados fatales (ver Reacciones Adversas). La terapia con **CASODEX®** 150 mg debe discontinuarse si los cambios son severos.

Para pacientes que tienen una progresión objetiva de la enfermedad junto con un PSA elevado, deberá considerarse la suspensión de la terapia con **CASODEX®**.

Se ha demostrado que Bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP3A4), y por lo tanto, se debe tener precaución al co-administrarla con drogas metabolizadas predominantemente por CYP 3A4, (ver Contraindicaciones e Interacciones).

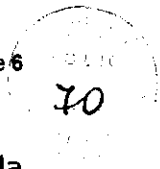
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### INTERACCION CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Los estudios in vitro han demostrado que la bicalutamida - R es un inhibidor del CYP 3A4, con menos efectos inhibitorios sobre la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6. Si bien los estudios clínicos que usan antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia alguna de la interacción potencial de una droga con **CASODEX®**, la exposición media de midazolam (AUC) aumentó hasta en un 80% después de la coadministración de **CASODEX®** durante 28 días. Para las drogas con un estrecho índice terapéutico, tal aumento podría ser de importancia. Como tal, el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida está contraindicado y debe tenerse precaución al coadministrar **CASODEX®** con compuestos tales como la ciclosporina y los bloqueadores del canal de calcio. Puede requerirse la reducción de dosis para estas drogas, en especial si existe evidencia de efecto aumentado o adverso relacionado con la droga. Para la ciclosporina, se recomienda que las concentraciones plasmáticas y la condición clínica sean monitoreadas cuidadosamente después de la iniciación o suspensión de la terapia con **CASODEX®**.

Se deberá tener cuidado al prescribir **CASODEX®** con otras drogas que pueden inhibir la oxidación de la droga, por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. *En teoría,*

GERMAN D. PEZZANI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Asesorado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



esto puede dar resultado concentraciones plasmáticas aumentadas de bicalutamida las cuales teóricamente pueden conducir a un aumento en los efectos colaterales. Los estudios in vitro han demostrado que la bicalutamida puede desplazar la warfina, un anticoagulante cumarínico, de sus sitios de unión a la proteína. Por lo tanto, se recomienda que si se debe comenzar el tratamiento con **CASODEX®** 150 mg en pacientes que estén tomando en forma simultánea anticoagulantes cumarínicos, se deberá monitorear cuidadosamente el tiempo de protombina.

**Embarazo y Lactancia**

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no deben ser administradas a mujeres embarazadas o mujeres que estén en período de lactancia.

**Efectos en la capacidad de conducir y operar máquina**

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas durante el tratamiento con **CASODEX®** 150 mg.

Sin embargo, debe considerarse que ocasionalmente puede provocar somnolencia. Todo paciente afectado debe tener precaución.

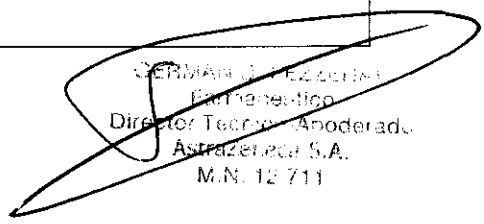
**REACCIONES ADVERSAS**

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

Tabla 3 Frecuencia de las Reacciones Adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Evento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad angioedema y urticaria
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Libido reducida Depresión
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy Frecuente	Mareos Somnolencia
Trastornos vasculares	Frecuente	Sofocamiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Enfermedad pulmonar intersticial. Se reportaron resultados fatales.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea Constipación Dolor abdominal Dispepsia Flatulencia
Trastornos hepato-biliares	Frecuente Raro	Hepatotoxicidad, niveles elevados de transaminasas <sup>1</sup> e ictericia Insuficiencia hepática. Se reportaron resultados fatales.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy Frecuente Frecuente	Erupción Alopecia Hirsutismo Re-crecimiento del cabello Piel seca Prurito

Handwritten mark.

  
 GERMAN J. ESCOBAR  
 Farmacéutico  
 Director Técnico - Anoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711

Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Hematuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Muy frecuente	Ginecomastia <sup>2</sup> Sensibilidad mamaria <sup>2</sup>
	Frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuente	Astenia
	Común	Dolor de pecho Edema
Investigaciones	Frecuente	Aumento de peso

1. Los cambios hepáticos son raramente graves y son transitorios con frecuencia, resolviéndose o mejorando con tratamiento continuo o después de la interrupción del tratamiento. Se debe considerar la realización de pruebas periódicas de la función hepática (ver Advertencias y Precauciones).
2. La mayoría de los pacientes que reciben Casodex 150 mg como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor mamario. Estos síntomas fueron considerados graves en estudios en hasta 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente seguido de la suspensión del tratamiento, particularmente tras un tratamiento prolongado ( $\leq 1/10,000$ ), se desconoce (no puede valorarse a partir de los datos disponibles).

**SOBREDOSIS**

No existe experiencia en sobredosis en humanos. No existe un antídoto específico; el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser útil debido a que la bicalutamida se une fuertemente a las proteínas y no se recupera sin cambios en la orina. Se indica un cuidado de soporte general, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247;*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 u otros centros de Intoxicaciones.*

**MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 30° C.

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

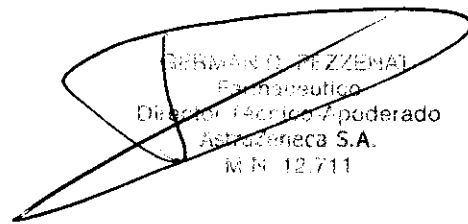
**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 44.827

Elaborado en: AstraZeneca GmbH, Plankstadt, Alemania para AstraZeneca Limited, Inglaterra (RU)  
AstraZeneca S.A., Argerich 536, (B1706EQL) Haedo, Pcia. de Buenos Aires  
Director Técnico: Dr. Germán Pezzenati - Farmacéutico.

**CASODEX® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.**

Fecha última revisión: Junio 2011(CCP 10105838)  
Disposición ANMAT N°:

  
GERMÁN O. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico/Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711