

Bycal 150
(bicalutamida)
Accord Farmacêutica Ltda.
Comprimido revestido
150 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bycal 150

(bicalutamida)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 150 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

bicalutamida 150 mg

Excipientes: lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, Opadry 02b580014 White: hipromelose, dióxido de titânio, macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de próstata metastático

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

Câncer de próstata não-metastático

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de bicalutamida 150 mg (Bycal 150) ao dia como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado (T1 - T4, com ou sem comprometimento linfonodal, MO) foi avaliada em uma análise combinada de três estudos controlados com placebo em 8113 pacientes, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. Na análise global, o tratamento com bicalutamida 150 mg ao dia foi associado à diminuição significativa do risco de progressão de doença e desenvolvimento de metástases ósseas, não sendo observada diferença na sobrevida. Em adição a esta primeira análise, foram realizadas análises de subgrupo. Em termos de sobrevida livre de progressão, houve um benefício significativo para pacientes com doença localmente avançada, entretanto, não foram vistos benefícios significativos para pacientes com doença localizada. Em termos de sobrevida para pacientes com doença localizada que receberam a dose de 150 mg de bicalutamida imediatamente (observação vigilante), houve uma tendência de diminuição da sobrevida, comparado com pacientes com placebo. Para os pacientes com doença localmente avançada, houve uma tendência de melhora da sobrevida com bicalutamida 150 mg ao dia, comparado com placebo. Observou-se uma melhora da sobrevida em pacientes com doença localmente avançada que receberam bicalutamida 150 mg ao dia como terapia adjuvante à radioterapia. Não houve diferença significativa de sobrevida no grupo de pacientes que receberam a dose de 150 mg de bicalutamida adjuvante à prostatectomia radical como terapia primária^{1,2,3}.

Em um programa separado, a eficácia de 150 mg ao dia de bicalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado não-metastático, para os quais terapia hormonal imediata é indicada, foi demonstrada em uma análise combinada de dois estudos, os quais envolveram 480 pacientes portadores de câncer de próstata não metastático (MO) e não tratados previamente. Este estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida [RR = 1,05 (IC 0,81 a 1,36) p=0,699] ou no tempo para progressão de doença [RR = 1,20 (IC 0,96 a 1,51) p=0,107], quando a taxa de mortalidade era de 56%, comparando-se 150 mg ao dia de bicalutamida e castração. Houve uma tendência a favor de 150 mg ao dia de bicalutamida, comparado à castração, em termos de qualidade de vida, com benefícios estatisticamente significativos para interesse sexual (p=0,029) e atividade física (p=0,046) em pacientes avaliáveis⁴.

A eficácia de 150 mg ao dia de bicalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático foi demonstrada em uma análise combinada de dois estudos com 805 pacientes com doença metastática (MI) e sem tratamento anterior. A dosagem de 150 mg ao dia de bicalutamida demonstrou ser inferior à castração em termos de sobrevida (RR = 1,30, p=0,0246), quando a taxa de mortalidade era de 43%, embora a diferença numérica no tempo estimado para óbito tenha sido de apenas 42 dias (6

semanas). Houve tendência geral a favor de bicalutamida na dose diária de 150 mg em relação à qualidade de vida, com vantagens estatisticamente significativas para o interesse sexual ($p=0,041$) e a capacidade física ($p=0,032$) em pacientes avaliáveis. A análise da resposta subjetiva mostrou vantagem significativa a favor de 150 mg ao dia de bicalutamida, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração ($p=0,046$)⁵.

Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando bicalutamida em monoterapia com o bloqueio androgênico combinado (contendo aproximadamente 93% e 50% de pacientes MI) mostrou tendência de vantagem para 150 mg ao dia de bicalutamida, em relação à sobrevida [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20), $p=0,37$].

Referências bibliográficas:

1. McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Bernstein G, Morris C, Armstrong J. Toe bicalutamida 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):75-80.
2. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol.* 2004 Nov; 172(5 Pt 1):1865-70.
3. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmäla T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J; Scandinavian Prostate Cancer Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(6):441-52.
4. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years offollow up. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1579-82.
5. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer *Eur Urol.* 1998;33(5):447-56.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A bicalutamida é um antiandrogênio não-esteroidal, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ela se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição. Clinicamente, a descontinuação de Bycal 150 pode resultar na síndrome de retirada do antiandrógeno em alguns pacientes.

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

Propriedades Farmacocinéticas

A bicalutamida é bem absorvida após administração oral de Bycal 150. Não há evidência de efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre sua biodisponibilidade.

O enantiômero-S de bicalutamida é rapidamente depurado em relação ao enantiômero-R, sendo que a meia-vida de eliminação plasmática deste último é de aproximadamente uma semana. Com a administração diária de Bycal 150, o enantiômero-R se acumula cerca de 10 vezes no plasma, como consequência de sua longa meia-vida.

Concentrações plasmáticas de equilíbrio de aproximadamente 9 mcg/mL e 22 mcg/mL do enantiômero-R foram observadas durante administrações diárias de bicalutamida 50 mg (Bycal) e 150 mg (Bycal 150) respectivamente. No estado de equilíbrio, o enantiômero-R predominantemente ativo representa 99% dos enantiômeros totais circulantes. A farmacocinética do enantiômero-R não é afetada pela idade, por comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Existem evidências de que em indivíduos com comprometimento hepático grave o enantiômero-R é eliminado mais lentamente do plasma.

Bicalutamida possui alta taxa de ligação às proteínas (racemato 96% e R-bicalutamida > 99,6%) e é extensivamente metabolizado (oxidação e glicuronidação). Seus metabólitos são eliminados pelos rins e bile em proporções aproximadamente iguais.

Em um estudo clínico, a concentração mediana de R-bicalutamida no sêmen de homens tratados com bicalutamida 150 mg ao dia foi de 4,9 mcg/mL. A quantidade de bicalutamida potencialmente transferida às parceiras durante o coito é menor e equivale a aproximadamente 0,3 mcg /kg. Isto está abaixo do requerido para indução de alterações na prole de animais de laboratório.

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

Dados de segurança pré-clínica

A bicalutamida é um antiandrogênio potente e uma indutora da enzima oxidase de função mista em animais. Alterações nos órgãos-alvo, incluindo indução de tumores em animais, estão relacionadas com essas atividades. A indução enzimática não foi observada em humanos. A atrofia dos túbulos seminíferos dos testículos é um efeito de classe previsto para os antiandrogênios e tem sido observada em todas as 6 espécies examinadas. Em um estudo de 6 meses com ratos, a reversão da atrofia testicular ocorreu 4 meses após a finalização da medicação (em doses de aproximadamente 1,5 ou 0,6 vezes as concentrações terapêuticas humanas nas doses recomendadas de 50 mg (Bycal) e 150 mg (Bycal 150), respectivamente). Em um estudo de 12 meses com ratos, não se observou qualquer recuperação em 24 semanas após a finalização da medicação (em doses de aproximadamente 2 ou 0,9 vezes as concentrações humanas nas doses recomendadas de 50 mg (Bycal) e 150 mg (Bycal 150), respectivamente). Após 12 meses de doses repetidas em cães (em doses de aproximadamente 7 ou 3 vezes as concentrações terapêuticas humanas nas doses humanas recomendadas de 50 mg (Bycal) e 150 mg (Bycal 150), respectivamente), a incidência de atrofia testicular foi a mesma nos cães medicados e nos controles, após o período de recuperação de 6 meses. Em um estudo de fertilidade (em doses de aproximadamente 1,5 ou 0,6 vezes as concentrações terapêuticas humanas na dose humana recomendada de 50 mg (Bycal) e 150 mg (Bycal 150), respectivamente), os ratos machos tiveram um tempo aumentado de acasalamento bem-sucedido imediatamente após 11 semanas de medicação; a reversão foi observada após 7 semanas sem a medicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Bycal 150 é contraindicado em caso de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

Bycal 150 é contraindicado para uso por mulheres e não deve ser administrado em mulheres grávidas.

Bycal 150 é contraindicado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: X.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A bicalutamida é extensamente metabolizada pelo fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação pode ser mais lenta em indivíduos com comprometimento hepático grave e o que pode levar a um aumento do acúmulo de bicalutamida. Portanto, Bycal 150 deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave.

Controles periódicos de função hepática devem ser considerados face à possibilidade de alterações.

Alterações hepáticas graves e insuficiência hepática foram raramente observadas com bicalutamida e casos fatais foram reportados. Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada.

A terapia de privação de andrógeno pode prolongar o intervalo QT, embora uma relação causal com bicalutamida não tenha sido estabelecida. Em pacientes com histórico ou que possuem fatores de risco para o prolongamento QT e pacientes que recebem concomitantemente medicamentos que podem prolongar o intervalo QT, os médicos devem avaliar a razão de risco benefício, incluindo potencial para Torsade de Pointes antes de iniciar o uso de Bycal 150.

A terapia antiandrogênica pode causar alterações morfológicas nos espermatozoides. Apesar do efeito da bicalutamida na morfologia do espermatozoide não ter sido avaliado e, tampouco tais alterações tenham sido relatadas por pacientes que tenham recebido bicalutamida, os pacientes e/ou suas parceiras devem seguir adequada contracepção durante e por 130 dias após o tratamento com Bycal 150.

A potenciação dos efeitos de anticoagulantes cumarínicos foi relatada em pacientes que receberam a terapia concomitante com bicalutamida, o que pode resultar em aumento do tempo de protrombina (TP) e da Razão Normalizada Internacional (RNI). Alguns casos têm sido associados a risco de sangramento. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa do TP/RNI e deve ser considerado o ajuste da dose do anticoagulante (ver itens **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e REAÇÕES ADVERSAS**).

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

Fertilidade: foi observado um comprometimento reversível da fertilidade masculina em estudos com animais (ver item **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** subitem **Dados de segurança pré-clínica**). Um período de subfertilidade ou infertilidade deve ser assumido no homem.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* demonstraram que o R-bicalutamida é um inibidor da CYP3A4, com menor efeito inibitório sobre a atividade de CYP2C9, 2C19 e 2D6.

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

Estudos *in vitro* demonstraram que a bicalutamida pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação proteico. Houve relatos de aumento do efeito da varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos, quando coadministrados com bicalutamida. Recomenda-se, portanto, que se bicalutamida for administrado em pacientes que estejam recebendo concomitantemente anticoagulantes cumarínicos, o TP/RNI sejam monitorados cuidadosamente e que ajustes da dose do anticoagulante sejam considerados (**ver itens ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS**).

Como o tratamento de privação de andrógeno pode prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de bicalutamida com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos que podem induzir Torsade de Pointes devem ser cuidadosamente avaliados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Bycal 150 deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).
O prazo de validade de Bycal 150 é de 24 meses a partir da data de fabricação

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

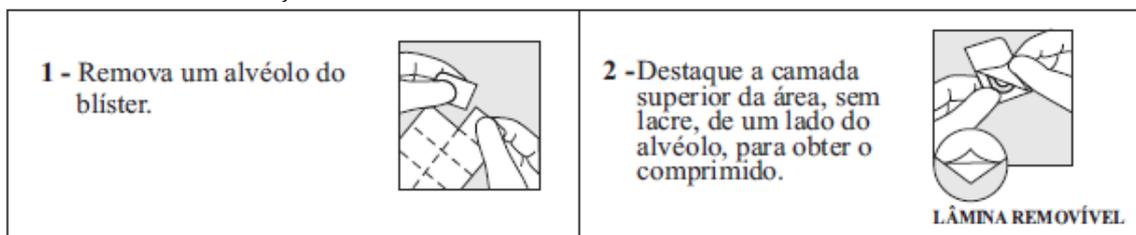
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Bycal 150 é apresentado na forma de comprimido revestido circular, biconvexo, branco a quase branco, gravado "101" em um dos lados e plano do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INSTRUÇÕES PARA RETIRAR O MEDICAMENTO DO BLISTER



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Câncer de próstata metastático**

Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes para os quais a castração cirúrgica (orquiectomia) ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável:

Adultos (inclusive idosos): 1 comprimido de 150 mg uma vez ao dia.

- Câncer de próstata não-metastático**

Adultos (inclusive idosos): 1 comprimido de 150 mg uma vez ao dia.

VIA ORAL

Crianças: Bycal 150 é contraindicado para crianças.

Comprometimento renal: Não é necessário ajuste de dose de Bycal 150 para pacientes com comprometimento renal.

Comprometimento hepático: Não é necessário ajuste de dose de Bycal 150 para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (**ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A menos que especificado, as seguintes categorias de frequência foram baseadas na incidência de evento adverso no braço de 150 mg do estudo combinado de Câncer de Próstata Precoce (bicalutamida em monoterapia).

Frequência	Sistemas	Bicalutamida na dose de 150mg (monoterapia)
Muito comum (≥10%)	Distúrbios sanguíneos e linfáticos	-
	Distúrbios no sistema nervoso	-
	Distúrbios vasculares	-
	Distúrbios gastrointestinais	-
	Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos	Erupção cutânea
	Distúrbios renais e urinários	-
	Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas	Ginecomastia e dores nas mamas ^a
	Distúrbios gerais e no local de administração	Astenia
Comum (≥1% e < 10%)	Distúrbios sanguíneos e linfáticos	Anemia
	Distúrbios no metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite
	Distúrbios psiquiátricos	Diminuição da libido e depressão
	Distúrbios no sistema nervoso	Tontura e sonolência
	Distúrbios no sistema cardíaco	-
	Distúrbios vasculares	Ondas de calor
	Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência e náusea
	Distúrbios hepatobiliares	Hepatotoxicidade, icterícia e hipertransaminasemia ^b
	Distúrbios na pele e tecido subcutâneo	Alopecia, hirsutismo/crescimento de cabelo, pele seca ^c , prurido
	Distúrbios renais e urinários	Hematuria
	Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	Disfunção erétil
Incomum (≥0,1% e < 1%)	Distúrbios gerais e no local de administração	Dor no peito e edema
	Investigação	Aumento de peso
Rara (≥ 0,01% e < 0,1%)	Distúrbios no sistema imune	Hipersensibilidade, angioedema e urticária
	Distúrbios respiratórios, torácicos e no meio tórax	Doença Pulmonar Intersticial ^d . Casos fatais foram reportados
	Transtornos hepatobiliares	Insuficiência hepática ^e . Casos fatais foram reportados.
	Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Reação de fotossensibilidade

^a A maioria dos pacientes que recebem bicalutamida na dosagem de 150 mg ao dia como monoterapia apresentam ginecomastia e/ou dor nas mamas. Nos estudos, esses sintomas foram considerados graves em até 5% dos pacientes. A ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado.

^b As alterações hepáticas são raramente severas e foram frequentemente passageiras, podendo ser solucionadas ou melhoradas com manutenção da terapia ou descontinuação do tratamento.

^c Devido à padronização de termos usada no estudo de Câncer de Próstata Precoce (EPC), o evento adverso "pele seca" foi denominado como "erupção". Assim, deve-se assumir a frequência para 150mg como sendo a mesma de 50mg (Bycal).

^d Registrado como uma reação adversa após a revisão de dados de farmacovigilância. A frequência foi determinada pela incidência de eventos adversos reportados de pneumonia intersticial na fase randomizada do tratamento com 150mg de estudos EPC.

^e Registrado como uma reação adversa após a revisão de dados de farmacovigilância. A frequência foi determinada pela incidência de eventos de insuficiência hepática em pacientes tratados com bicalutamida 150mg no braço aberto de estudos EPC.

Reação adversa identificada no uso pós-comercialização:

- Aumento da TP / RNI: relatos da interação de anticoagulantes cumarínicos com bicalutamida foram reportados no uso pós-comercialização (ver itens **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5537.0112

Importado e Registrado por:

Accord Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ: 64.171.697/0001-46

Produzido por:

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot nº 457, 458 – Matoda 382 210,

Dist. Ahmedabad – Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/04/2023.



**MATERIAL
RECICLÁVEL**

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					Todos os itens	VP/VPS	150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 14 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28 150 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30