

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bicalutamida Farmoz 50 mg Comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg de bicalutamida.

Cada comprimido contém 62,25 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido branco revestido, oblongo.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicações terapêuticas

Bicalutamida Farmoz numa dose diária de 50 mg está indicado em doentes com cancro da próstata avançado em associação com um análogo da LHRH ou castração cirúrgica.

Bicalutamida Farmoz, na dose diária de 150 mg, é indicado quer em monoterapia quer como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia em doentes com cancro da próstata localmente avançado com maior risco de progressão da doença (ver secção 5.1).

Bicalutamida Farmoz, na dose diária de 150 mg, está igualmente indicado no tratamento de indivíduos com cancro da próstata não metastático, localmente avançado, no caso em que não é considerada adequada ou aceitável a castração cirúrgica ou outra intervenção médica.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Adultos do sexo masculino incluindo os idosos:

Dose de 50 mg, em associação com um análogo da LHRH ou castração cirúrgica: um comprimido (50 mg) uma vez por dia.. O tratamento com Bicalutamida Farmoz deverá ter início em simultâneo com o análogo da LHRH ou a castração cirúrgica.

Dose de 150 mg: três comprimidos de 50 mg (150 mg) administrados por via oral, numa toma única diária. Os comprimidos devem ser tomados continuamente durante pelo menos 2 anos ou até à progressão da doença.

Insuficiência renal: não é necessário fazer qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: não é necessário fazer ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira. Poderá ocorrer acumulação do fármaco em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (ver secção 4.4).

#### 4.3 Contra-indicações

Bicalutamida Farmoz está contra-indicado em mulheres e crianças.

Bicalutamida Farmoz não pode ser administrado a qualquer doente que tenha demonstrado uma hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

A co- administração de terfenadina, astemizol ou cisapride com Bicalutamida Farmoz está contra-indicada (ver secção 4.5 ).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A bicalutamida é extensamente metabolizada no fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação pode ser mais lenta em indivíduos com insuficiência hepática grave e, esse facto, poderá levar a uma acumulação de bicalutamida. Assim, Bicalutamida Farmoz 50 mg deverá ser usado com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Deverá ser considerada a realização periódica de provas de função hepática dada a possibilidade de ocorrência de alterações hepáticas. A maioria dos casos ocorrem geralmente durante os primeiros 6 meses da terapêutica com Bicalutamida Farmoz.

Foram observados casos raros de alterações hepáticas graves com Bicalutamida Farmoz 50 mg ( ver secção 4.8). A terapêutica com Bicalutamida Farmoz 50 mg deverá ser interrompida se essas alterações forem graves.

Deve considerar-se a suspensão da terapêutica com Bicalutamida Farmoz em doentes com progressão objectiva da doença e níveis elevados do PSA.

Foi demonstrado que a bicalutamida inibe o citocromo P450 (CYP 3A4), pelo que, devem-se tomar precauções em caso de co-administração de bicalutamida com outros fármacos metabolizados predominantemente pela CYP 3A4, ver secções 4.3 e 4.5.

O tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT.

Deve avaliar-se a relação benefício/risco, incluindo o potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar o tratamento com Bicalutamida Farmoz em doentes com história ou fatores de risco de prolongamento do intervalo QT e em doentes sujeitos a tratamento concomitante com outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT (ver secção 4.5).

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lactase ou malabsorção glucose- galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não há evidência de quaisquer interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas entre bicalutamida e os análogos da LHRH.

Estudos in vitro demonstraram que o R- bicalutamida é um inibidor da CYP 3A4, tendo menos efeitos inibitórios sobre a actividade da CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Ainda que os estudos clínicos usando antipirina como marcador da actividade do citocromo P450 (CYP) não tenham mostrado evidências de uma potencial interacção medicamentosa com bicalutamida, a exposição média ao midazolam (AUC) foi aumentada em cerca de 80% após a co-administração de bicalutamida durante 28 dias. Para fármacos com um índice terapêutico estreito, um tal aumento pode ter relevância. Assim, o uso concomitante de terfenadina, astemizole e cisapride com bicalutamida está contra-indicado, devendo tomar-se precauções em caso de co-administração de bicalutamida com compostos como a ciclosporina ou bloqueadores dos canais de cálcio. Pode ser necessária uma redução da dose para estes fármacos, particularmente quando existam evidências de potenciação de efeito ou efeitos adversos. No caso da ciclosporina, recomenda-se que as concentrações plasmáticas e a condição clínica sejam rigorosamente monitorizadas após o início ou suspensão da terapêutica com bicalutamida.

Devem ser tomadas precauções quando se prescreve Bicalutamida Farmoz com outros fármacos que possam inibir a oxidação do fármaco, por exemplo, cimetidina e cetoconazol. Em teoria, isto poderia resultar no aumento das concentrações plasmáticas de bicalutamida o que, teoricamente, poderia levar a um aumento dos efeitos secundários.

Estudos in vitro demonstraram que a bicalutamida pode deslocar a varfarina, um anti-coagulante cumarínico, dos locais de ligação às proteínas. Recomenda-se, portanto, proceder a uma cuidadosa monitorização do tempo de protrombina nos doentes que estão a

ser tratados com anticoagulantes cumarínicos e iniciam o tratamento com Bicalutamida Farmoz.

Uma vez que o tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, deve avaliar-se cuidadosamente o uso concomitante de Bicalutamida Farmoz com outros medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ou de induzir Torsades de pointes, como os antiarrítmicos da classe IA (por exemplo quinidina, disopiramida) ou da classe III (por exemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. (ver secção 4.4).

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

A bicalutamida está contra-indicada em mulheres e não pode ser administrada a mulheres grávidas ou a mulheres que estejam a amamentar.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas durante o tratamento com Bicalutamida Farmoz.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A actividade farmacológica da bicalutamida pode originar a manifestação de determinados efeitos indesejáveis entre os quais se incluem os seguintes:

Bicalutamida Farmoz 50 mg em associação com castração cirúrgica ou médica:

Muito frequentes (>1/10):

Doenças dos órgãos genitais e da mama.  
Ginecomastia, hipersensibilidade mamária.

Frequentes (>1/100;<1/10):

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos  
Afrontamentos, prurido, pele seca.

Doenças gastrointestinais  
Náuseas, vómitos, diarreia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração  
Astenia

Pouco frequentes (>1/1000,<1/100):

#### Distúrbios do fígado e da vesícula biliar

Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, colestase e icterícia), que são raramente graves. Estas alterações foram frequentemente transitórias e resolveram-se ou melhoraram com a continuação da terapêutica ou após a cessação do tratamento ocorreu, raramente, insuficiência hepática em doentes durante o tratamento com bicalutamida. Não se estabeleceu uma relação de causalidade destes efeitos com a terapêutica ( ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram observados os seguintes efeitos indesejáveis nos ensaios clínicos (considerados como efeitos indesejáveis possíveis na opinião dos investigadores clínicos e com uma frequência igualou superior a 1%) durante o tratamento concomitante com bicalutamida e um análogo da LHRH. Não se estabeleceu uma relação de causalidade destes efeitos com a terapêutica e algumas dessas experiências ocorrem com frequência em doentes idosos:

Frequentes (>1/100;<1/10)

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Anemia

#### Doenças endócrinas

Diabetes mellitus, hiperglicémia.

#### Doenças do sistema nervoso

Tonturas, insónia, sonolência

#### Cardiopatias

Insuficiência cardíaca e dor no tórax.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Dispneia

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Diminuição da libido

#### Doenças gastrointestinais

Anorexia, secura de boca, dispepsia, obstipação e flatulência.

#### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Alopécia, rash, sudorese e hirsutismo.

#### Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Dor pélvica.

#### Doenças renais e urinárias

Impotência e noctúria.

Doenças do metabolismo e da nutrição  
Aumento de peso, perda de peso e edema.

Perturbações gerais  
Dor abdominal, dor de cabeça, dor e arrepios.

Bicalutamida numa dose de 150 mg quando utilizado em monoterapia:

Muito frequentes (>1/10):

Doenças dos órgãos genitais e da mama  
Ginecomastia, amolecimento das mamas. A maioria dos doentes tratados com bicalutamida numa dose diária de 150 mg em monoterapia manifestou ginecomastia e/ou dor mamária. Em ensaios clínicos, estes efeitos foram considerados graves em cerca de 5% dos doentes. A ginecomastia pode não resolver-se espontaneamente após a cessação da terapêutica, particularmente após um tratamento prolongado.

Frequentes (>1/100;<1/10):

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos  
Afrontamentos, prurido, alopecia, crescimento de cabelo e pele seca.

Doenças gastrointestinais  
Náuseas

Perturbações do foro psiquiátrico  
Diminuição da libido

Doenças renais e urinárias  
Impotência

Perturbações gerais  
Astenia, aumento de peso.

Pouco frequentes (1/10>1/100):

Perturbações do foro psiquiátrico  
Depressão

Doenças gastrointestinais  
Dor abdominal, dispepsia.

Doenças renais e urinárias

## Hematúria

### Distúrbios do fígado e da vesícula biliar

Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, colestase e icterícia), que são raramente graves. Estas alterações foram frequentemente transitórias e resolveram-se ou, melhoraram com a continuação da terapêutica ou, após a cessação da terapêutica. Ocorreu, raramente, insuficiência hepática em doentes durante o tratamento com bicalutamida. Não se estabeleceu uma relação de causalidade destes efeitos com a terapêutica. Deve ser considerada a realização de testes periódicos da função hepática (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Cardiopatias: Prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5).

### 4.9 Sobredosagem

Não há experiência sobre a sobredosagem no Homem. Não existe um antídoto específico; o tratamento deverá ser sintomático. A diálise poderá não ser útil, já que a bicalutamida se liga fortemente às proteínas e não é recuperada inalterada na urina. Estão indicadas medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 16.2.2.2 Antiandrogénios. Código ATC: L02BB03

A bicalutamida é um antiandrogénio não esteróide, desprovido de qualquer outra actividade endócrina. Liga-se aos receptores androgénicos normais ou “wild type” sem activação da expressão genética, inibindo, assim, o estímulo androgénico. Esta inibição induz uma regressão dos tumores da próstata. Clinicamente, a descontinuação de Bicalutamida Farmoz pode provocar, para um grupo de doentes, o síndrome de supressão antiandrogénico.

A bicalutamida 150 mg foi estudada como tratamento para doentes com cancro da próstata localizado (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localmente avançado (T3-T4, qualquer N, M0; T1-T2, N+, M0) não metastático numa análise combinada de 3 estudos com dupla ocultação, controlados com placebo, englobando 8113 doentes, em que a bicalutamida foi administrada como terapêutica hormonal imediata ou como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia (radiação externa primária). Após um período mediano de acompanhamento de 7,4 anos, 27,4% e 30,7% de todos os doentes tratados com bicalutamida e placebo, respectivamente, registaram progressão objectiva da doença.

Observou-se uma redução do risco de progressão objectiva da doença na maioria dos grupos de doentes embora tenha sido mais evidente nos doentes com maior risco de progressão de doença.

Assim, o médico poderá decidir que a estratégia clínica óptima para um doente de baixo risco de progressão de doença, particularmente na terapêutica adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical, consiste em protelar a terapêutica hormonal até que surjam sinais indicativos de progressão de doença.

Não se observou uma diferença na sobrevida global, após um período mediano de acompanhamento de 7,4 anos, com uma mortalidade de 22,9% (HR= 0,99; IC a 95%, 0,91 a 1,09). No entanto, na análise exploratória de subgrupos foram aparentes algumas tendências.

Os dados relativos à sobrevida livre de doença e à sobrevida global para os doentes com doença localmente avançada estão resumidos nas tabelas seguintes:

Sobrevida livre de progressão na doença localmente avançada por sub-grupo de tratamento

População em análise	em	Ocorrências (%) nos doentes do grupo da Bicalutamida	Ocorrências (%) nos doentes do grupo do placebo	Rácio de probabilidades (IC a 95%)
Espera vigilante		193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 a 0,73)
Radioterapia		66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 a 0,78)
Prostatectomia radical		179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 a 0,91)

Sobrevida global na doença localmente avançada por sub-grupo de tratamento

População em análise	em	Mortes (%) nos doentes do grupo da Bicalutamida	Mortes (%) nos doentes do grupo do placebo	Rácio de probabilidades (IC a 95%)
Espera vigilante		164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 a 1,01)
Radioterapia		49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 a 0,95)
Prostatectomia radical		137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 a 1,39)

Nos doentes com doença localizada que receberam bicalutamida em monoterapia, não houve uma diferença significativa da sobrevida livre de doença. Nestes doentes registou-se uma tendência para uma diminuição da sobrevida em comparação com os doentes do grupo do placebo (HR=1,16; IC a 95%, 0,99 a 1,37). Desta forma, o perfil de benefício-risco da bicalutamida não é considerado favorável neste grupo de doentes.

Num programa distinto, a eficácia de bicalutamida 150 mg no tratamento de doentes com cancro da próstata não metastático, localmente avançado, para os quais foi indicado castração imediata, foi demonstrada num análise combinada de 2 estudos com 480 doentes com doença não metastática (M0), sem tratamento prévio. Com uma taxa de mortalidade de 56% e com um período de acompanhamento mediano de 6,3 anos, não se registou qualquer diferença significativa entre a bicalutamida e a castração, em termos de sobrevida (rácio de probabilidades 1,05 [IC 0,81 a 1,36]); não foi, contudo, possível extrair quaisquer conclusões sobre a equivalência estatística entre os 2 tratamentos.

Numa análise combinada de 2 estudos com 805 doentes com doença metastática (M1), sem tratamento prévio, com uma taxa de mortalidade de 43%, bicalutamida numa dosagem de 150 mg demonstrou ser menos eficaz que a castração, em termos de sobrevida (rácio de probabilidades =1,30 [IC 1,04 a 1,65]), com uma diferença numérica de 42 dias (6 semanas) estimada em termos de tempo decorrido até à morte sobre um tempo de sobrevivência mediano de 2 anos.

A bicalutamida é um racemato cuja actividade antiandrogénica reside quase exclusivamente no R-enantiómero.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A bicalutamida é bem absorvida após administração oral. Não existem provas de qualquer efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre a sua biodisponibilidade.

A eliminação do (S) - enantiómero é mais rápida do que a do o (R) -enantiómero, o qual possui uma semi-vida de eliminação plasmática de cerca de 1 semana.

Com a administração diária de bicalutamida, a acumulação do (R) - enantiómero no plasma é cerca de 10 vezes mais elevada devido à sua longa semi-vida.

Com a administração diária de doses de 50 mg e de 150 mg de bicalutamida, observam-se concentrações plasmáticas do (R) - enantiómero em estado de equilíbrio de aproximadamente 22 microgramas/ml. No estado de equilíbrio, o (R) - enantiómero predominantemente activo corresponde a 99% do total de enantiómeros circulantes.

A farmacocinética do (R)- enantiómero não é influenciada pela idade, insuficiência renal ou insuficiência hepática ligeira a moderada. Existem provas de que a eliminação plasmática do (R)- enantiómero é mais lenta nos indivíduos com insuficiência hepática grave.

A bicalutamida possui uma elevada ligação às proteínas (racemato de 96%, (R)-enantiómero < 99%) e é extensamente metabolizada (por oxidação e glucoronidação); os respectivos metabolitos são eliminados pelos rins e pela bÍlis em proporções aproximadamente iguais.

### 5.3 Dados de segurança pré- clínica

A bicalutamida é um antiandrogénio potente e um indutor da enzima d oxidase de função mista em animais. As alterações dos órgãos alvo, incluindo a indução de tumores (células de Leyding, tiróide, fígado), observadas em animais, estão relacionadas com estas actividades. Não foi observada indução enzimática no Homem e nenhum destes achados foi considerado importante para o tratamento de doentes com cancro da próstata. A atrofia dos túbulos seminíferos é um efeito de classe previsível dos antiandrogénios e tem sido observado em todas as espécies examinadas. A reversão total da atrofia dos testículos ocorreu 24 semanas após um estudo de toxicidade de dose repetida de 12 meses em ratos, ainda que a reversão da função tenha sido evidente nos estudos de reprodução de 7 semanas, após o final de um período de administração de 11 semanas. No homem deve ser considerado um período de subfertilidade ou infertilidade.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lactose monohidratada, crospovidona, povidona K 25, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3000, dióxido de titânio (E-171) e talco.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos (em blister PVC + PVdC/Alu).

1 ano (em blister OPA/Alu).

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar o medicamento acima de 30 °C quando acondicionado em blister de PVC+PVDC/Alu.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação quando acondicionado em blister de OPA/Alu.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de PVC + PVdC/Alu ou blister OPA/Alu.

As apresentações são de 20, 30 e 60 comprimidos doseados a 50 mg em bicalutamida, acondicionados em blister de PVC + PVdC/Alu e de 20 e 60 comprimidos doseados a 50 mg em bicalutamida, acondicionados em blister de OPA/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra

#### 8. NUMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5017413 - 20 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister PVC+PVdC/Alu

N.º de registo: 5140900 - 30 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister PVC+PVdC/Alu

N.º de registo: 5017421 - 60 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister PVC+PVdC /Alu

N.º de registo: 5017439 - 20 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister OPA/Alu

N.º de registo: 5017447 - 60 comprimidos revestidos por película, 50 mg, blister OPA/Alu

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Data da primeira autorização: 19 Fevereiro 2007

APROVADO EM  
12-12-2014  
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO