

# Gepeprostin™



# SANDOZ

## bicalutamida

### FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Gepeprostin™ 50 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

#### USO ORAL

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

bicalutamida ..... 50 mg  
excipientes q.s.p. .... 1 comprimido revestido  
(lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, amido, metilcelulose, dióxido de titânio, tricetina)

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico. Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.**

#### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**Gepeprostin™** inibe o estímulo hormonal masculino (testosterona), resultando assim na regressão dos tumores da próstata, que dependem deste hormônio para o crescimento.

#### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Este medicamento está indicado no tratamento do câncer de próstata.

#### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Contra-indicações e precauções:** **Gepeprostin™** é contra-indicado em todos os casos de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes. **Gepeprostin™** não deve ser administrado para mulheres e crianças. **Gepeprostin™** não deve ser administrado em conjunto com terfenadina, astemizol ou cisaprida. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

**Gravidez e lactação:** **Gepeprostin™** não deve ser administrado a gestantes e a mulheres que estejam amamentando. **Ingestão concomitante com outras substâncias:** Enquanto estiver em tratamento com **Gepeprostin™**, não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico, principalmente anticoagulantes orais (medicamentos que impedem a coagulação sanguínea).

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas:** É improvável que a bicalutamida prejudique a capacidade de dirigir autos e operar máquinas. No entanto, convém citar que ocasionalmente pode ocorrer sonolência.

**Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres e crianças. Não deve ser utilizado por gestantes ou mulheres que estejam amamentando.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

#### COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O produto apresenta as seguintes características: comprimidos arredondados de coloração branca a amarelada. Os comprimidos de **Gepeprostin™** devem ser tomados inteiros pela boca, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido e podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

**Para dosagem: vide o item POSOLOGIA em INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE.**

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. A data de fabricação e o prazo de validade estão impressos na embalagem externa do produto.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

#### QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Durante o tratamento com 50 mg ao dia de **Gepeprostin™** podem ocorrer as seguintes reações adversas: ondas de calor, hipersensibilidade das mamas, náuseas, vômitos, diarreia, coceira e fraqueza. Durante o tratamento com 150 mg ao dia de **Gepeprostin™** podem ocorrer as seguintes reações adversas: hipersensibilidade das mamas, ginecomastia, ondas de calor, coceira, dor abdominal, fraqueza, depressão, náuseas, vômitos, queda de cabelos, ressecamento da pele, diminuição do desejo sexual e presença de sangue na urina e alterações nos pulmões.

#### O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

**Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico.**

#### ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C). Proteger da umidade.

#### TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### Farmacodinâmica

A bicalutamida é um antiandrogênio não-esteroidal, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ele se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição. A bicalutamida é um racemato, sendo que sua atividade antiandrogênica é quase que exclusivamente atribuída ao enantiômero-R. Clinicamente, a descontinuação da dose de 150 mg ao dia de bicalutamida pode resultar na síndrome da retirada do antiandrogênio em alguns pacientes.

A eficácia de 150 mg ao dia de bicalutamida, como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado (T1 - T4, com ou sem comprometimento linfonodal, M0), foi demonstrado em uma análise combinada de três estudos controlados com placebos em 8113 pacientes, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. O tratamento com 150 mg ao dia de bicalutamida foi associado com diminuição significativa do risco de progressão de doença e desenvolvimento de metástases ósseas, mas não foi 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 independente da terapia primária recebida (ex.: radioterapia, prostatectomia radical ou "observação vigilante" (*watchful waiting*); 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 para 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.

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 (M0) 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 da 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 avaliáveis.

A eficácia de 150 mg ao dia de bicalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático foi demonstrado em uma análise combinada de dois estudos com 805 pacientes com doença metastática (M1) 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 (seis semanas). Houve tendência geral a favor de bicalutamida na dose diária de 150 mg em relação à qualidade de vida, com melhora estatisticamente significativa do interesse sexual (p=0,041) e da capacidade física (p=0,032) em pacientes avaliáveis. A análise da resposta subjetiva mostrou melhora significativa a favor de 150 mg ao dia de bicalutamida, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração (p=0,046).

Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de bicalutamida em monoterapia com o bloqueio androgênico combinado (contendo aproximadamente 93% e 50% de pacientes M1) mostrou tendência de melhora para 150 mg ao dia de bicalutamida, em relação à sobrevida [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20), p=0,37].

##### Farmacocinética

###### Absorção e Distribuição

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

Concentrações plasmáticas de equilíbrio de aproximadamente 9 mcg/ml do enantiômero-R são observadas durante administrações diárias de 50 mg de bicalutamida. No estado de equilíbrio, o enantiômero-R predominantemente ativo representa 99% dos enantiômeros totais circulantes.

###### Biotransformação e Eliminação

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 bicalutamida, o enantiômero-R se acumula cerca de 10 vezes no plasma, como consequência de sua longa meia-vida.

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.

A bicalutamida possui alta taxa de ligação às proteínas (racemato 96% e enantiômero-R 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 µg/ml. A quantidade de bicalutamida potencialmente transferida às parceiras durante o coito é menor e equivale a aproximadamente 0,3 µg/kg. Isto está abaixo do requerido para indução de alterações na prole de animais de laboratório.

###### Dados pré-clínicos

A bicalutamida é um antiandrogênico potente e um indutor da enzima oxidase de função mista em animais. Alterações nos órgãos-alvo, incluindo indução de tumores em animais, estão relacionadas com essa atividade. A indução enzimática não foi observada em humanos. Nenhum desses resultados dos estudos pré-clínicos é considerado relevante para o tratamento de pacientes com câncer avançado de próstata.

#### INDICAÇÕES

##### Câncer de próstata avançado (metastático) (vide Posologia)

- Tratamento de câncer de próstata avançado, em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica.

- Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável.

##### Câncer de próstata não-metastático (vide Posologia)

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

#### CONTRA-INDICAÇÕES

**Gepeprostin™** é contra-indicado para mulheres e crianças.

**Gepeprostin™** é contra-indicado em pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade à bicalutamida

ou a qualquer outro componente da sua formulação.

**Gepeprostin™** é contra-indicado na administração concomitante com terfenadina, astemizol ou cisaprida.

#### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Os comprimidos de **Gepeprostin™** devem ser engolidos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido. O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C). Proteger da umidade.

#### **POSOLOGIA**

##### **Câncer de Próstata avançado (Metastática)**

- **Tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica:**

**Adultos (inclusive idosos):** 1 comprimido de 50 mg, uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado ao mesmo tempo que o tratamento com o análogo do LHRH ou a castração cirúrgica.

- **Tratamento de câncer da próstata metastática em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável:**

**Adultos (inclusive idosos):** 3 comprimidos de 50 mg, uma vez ao dia.

##### **Câncer de Próstata não-metastático**

**Adultos (inclusive idosos):** 3 comprimidos de 50 mg, uma vez ao dia.

##### **Comprometimento renal**

Não é necessário ajuste de dose de **Gepeprostin™** para pacientes com comprometimento renal.

##### **Comprometimento hepático**

Não é necessário ajuste de dose de **Gepeprostin™** para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (vide Advertências).

#### **ADVERTÊNCIAS**

**Gepeprostin™** deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou severo. **Gepeprostin™** é extensamente metabolizado pelo fígado. Os dados sugerem que a sua eliminação possa ser mais lenta em indivíduos com comprometimento hepático grave e isso pode levar a um acúmulo elevado de bicalutamida.

Desse modo, é recomendada a realização periódica de testes para a monitorização da função hepática. Raramente, algumas alterações hepáticas graves e insuficiência hepática foram observadas com **Gepeprostin™** (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada.

Foi observada uma redução na tolerância à glicose, em pessoas do sexo masculino que recebem agonistas do LHRH. Isto pode manifestar-se como diabetes ou perda do controle glicêmico nos pacientes com diabetes pré-existente. Portanto, deve-se haver uma monitorização da glicemia em pacientes recebendo bicalutamida, em combinação com agonistas do LHRH.

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

- **Uso em idosos:** Pacientes idosos podem fazer uso de **Gepeprostin™**, desde que observadas as advertências inerentes ao uso do produto.

- **Uso pediátrico:** **Gepeprostin™** é contra-indicado para crianças.

- **Gravidez e lactação:** **Gepeprostin™** é contra-indicado para mulheres, sobretudo nas gestantes ou mulheres que estejam amamentando.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre **Gepeprostin™** na dose de 50 mg ao dia e análogos do LHRH, como a goserelina ou leuprolida.

Estudos in vitro demonstraram que o enantiômero-R é um inibidor da CYP3A4, com menor efeito inibitório sobre a atividade da CYP 2C9, 2C19 e 2D6.

Embora os estudos clínicos usando antipirina como marcador da atividade do citocromo P450 (CYP) não tenham apresentado evidência de potencial interação medicamentosa com **Gepeprostin™**, a exposição média ao midazolam (AUC) aumentou em até 80% após a co-administração de bicalutamida por 28 dias. Esta elevação é comparável à observada em outros estudos após a administração de suco de "grapefruit". É pouco provável que um aumento nesta magnitude tenha significância clínica para a maioria dos fármacos metabolizados predominantemente pela CYP3A4.

**Gepeprostin™** não deve ser administrado concomitantemente com terfenadina, astemizol e cisaprida (vide Contra-indicações) e deve-se ter cautela com a co-administração de compostos como a ciclosporina e bloqueadores dos canais de cálcio.

Estudos in vitro demonstraram que a bicalutamida pode deslocar o anticoagulante cumarínico, varfarina do seu sítio de ligação protéica. Recomenda-se, portanto, que ao se iniciar tratamento com **Gepeprostin™** (bicalutamida) em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina (TAP) seja monitorizado cuidadosamente. Caso haja necessidade a dose do anticoagulante oral deve ser ajustada.

Deve-se ter cuidado ao administrar concomitantemente **Gepeprostin™** (bicalutamida) com drogas com potencial de inibir a oxidação da bicalutamida, como p. ex., a cimetidina e o cetoconazol. Em teoria, esta inibição pode resultar num aumento nas concentrações plasmáticas de **Gepeprostin™** (bicalutamida), a qual pode resultar em um aumento na incidência de efeitos colaterais.

#### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

A ação farmacológica de **Gepeprostin™** pode originar certos efeitos adversos os quais incluem:

**Uso em combinação com castração para câncer de próstata avançado (metastático):**

Frequência	Sistemas	Eventos
Muito comum (≥ 10%)	Desordens do Sistema Reprodutivo e mamas	Dores nas mamas <sup>1</sup> Ginecomastia <sup>1</sup>
	Desordens gerais	Ondas de calor
Comum (≥ 1% e < 10%)	Desordens gastrintestinais	Diarréia Náuseas
	Desordens Hepato-biliares	Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia) <sup>2</sup>
	Desordens gerais	Astenia Prurido
Incomum (≥ 0,1% e < 1%)	Desordens do Sistema Imune	Reações de hipersensibilidade, incluindo edema angioneurótico e urticária
	Desordens Respiratórias, Torácicas e do Mediastino	Doença Pulmonar Intersticial
Rara (≥ 0,01% e < 0,1%)	Desordens gastrintestinais	Vômito
	Desordens Hepato-biliares	Insuficiência Hepática
	Desordens da pele e tecido subcutâneo	Pele seca

1. Pode ser reduzida com castração concomitante.

2. Alterações Hepáticas são raramente severas e freqüentemente passageiras, podem ser solucionadas ou melhoradas com terapia contínua ou cessar com terapias seguintes (ver item Precauções e Advertência).

Além disto, as reações descritas a seguir foram relatadas nos estudos clínicos (como possíveis reações adversas à droga, na opinião dos médicos investigadores, com freqüência maior ou igual a 1%) durante o tratamento com 50 mg ao dia de bicalutamida, associado ao análogo do LHRH. Nenhuma relação causal entre essas reações e o tratamento foi estabelecida, e algumas das experiências relatadas são aquelas que comumente ocorrem em pacientes idosos. Cardiovascular: insuficiência cardíaca.

Aparelho gastrintestinal: anorexia, boca seca, dispepsia, constipação e flatulência.

Sistema nervoso central: tontura, insônia, sonolência e diminuição da libido.

Aparelho respiratório: dispnéia.

Aparelho urogenital: impotência e noctúria.

Hematológico: anemia.

Pele e anexos: alopecia, erupções cutâneas, sudorese e hirsutismo.

Metabolismo e nutrição: diabetes mellitus, hiperglicemia, edema periférico, ganho de peso e perda de peso.

Gerais: dor abdominal, dor no peito, cefaléia, dor pélvica e calafrios.

#### **Uso em monoterapia para câncer de próstata não metastático:**

Muito comum (≥ 10%)

Ginecomastia, hipersensibilidade mamária. A maioria dos pacientes recebendo 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. Ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado.

Comum (≥ 1% e < 10%)

Ondas de calor, prurido, astenia, alopecia, crescimento de cabelo, pele seca, diminuição da libido, impotência e ganho de peso.

Outros efeitos adversos observados inclui:

Comum (≥ 1% e < 10%)

Náusea.

Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com bicalutamida na dosagem de 150 mg ao dia. As alterações foram freqüentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o seu término (vide Advertências).

Incomum (≥ 0,1% e < 1%)

Dor abdominal, depressão, dispepsia, hematúria, doença pulmonar intersticial, reações de hipersensibilidade, incluindo edema angioneurótico e urticária.

Rara (> 0,01% e < 0,1%)

Insuficiência Hepática.

#### **SUPERDOSE**

Não há experiência de superdosagem em humanos. Não há antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático. Uma vez que **Gepeprostin™** 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 monitorização freqüente dos sinais vitais, estão indicados.

#### **ARMAZENAGEM**

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15 - 30°C). Proteger da umidade.

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Para a sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total deste medicamento.**

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Reg. MS - 1.0047.0416

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha

CRF-PR nº 16.006

Fabricado por:

**Sandoz S.A.**

Rua Crámer 4130

Buenos Aires - Argentina

Importado por:

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira



**SANDOZ®**

Uma decisão saudável

Código: 46030977

Laetus: 1227

Dimensões: 350 x 150mm

