

**Eurofarma** Código actual: **234339-00** Substitui: Lanzamiento  
 Substituir a arte anterior por esta, caso esteja em seu poder.

**Produto:** Bula Teoprin 50mg - Guatemala  
**Dimensional:** 470 x 160mm  
**Data:** 01/12/16  
**Cores:** **PRETO**

**Eurofarma**  
**Teoprin®**  
 Bicalutamida 50mg  
 Comprimidos recubiertos

**FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN**  
 Comprimidos recubiertos  
 Caja con 30 comprimidos

**Vía de administración:** Oral  
**Uso en adultos**  
 Cada comprimido recubierto contiene:  
 Bicalutamida ..... 50 mg  
 Excipientes c.s.p. .... 1 comprimido

**INFORMACIONES PARA EL PACIENTE**

**ACCIÓN ESPERADA DEL MEDICAMENTO**  
 Bicalutamida inhibe el estímulo androgénico, resultando así en una regresión de los tumores prostáticos.

**CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO**  
 Almacenar a temperatura ambiente (menor de 30°C). Siempre que sean mantenidos los debidos cuidados de conservación, el periodo de validez de Bicalutamida es de 24 meses, contados a partir de la fecha de fabricación impresa en su empaque externo.

**NO UTILICE ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE SU FECHA DE VENCIMIENTO**

**EMBARAZO Y LACTANCIA**  
 Bicalutamida no debe ser administrado a lactantes ni tampoco a mujeres en periodo de lactancia.

**CUIDADOS DE ADMINISTRACIÓN**  
 Siga la orientación de su médico tratante, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento.

**INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO**  
 No interrumpa el tratamiento sin el consentimiento de su médico tratante.

**REACCIONES ADVERSAS**  
 Informe a su médico sobre la aparición de reacciones desagradables. Durante el tratamiento con 50 mg al día de Bicalutamida pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: ondas de calor, hipersensibilidad de las mamas, náuseas, vómitos, diarrea, prurito y debilidad. Durante el tratamiento con 150 mg al día de Bicalutamida pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: hipersensibilidad de las mamas, ginecomastia, ondas de calor, prurito, dolor abdominal, debilidad, depresión, náuseas, vómitos, caída del cabello, resaca de la piel, disminución del deseo sexual y presencia de sangre en la orina y alteraciones en los pulmones.

**TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**INGESTIÓN CONCOMITANTE CON OTRAS SUSTANCIAS**  
 Durante el tratamiento con Bicalutamida, no tome ningún otro medicamento sin el consentimiento de su médico, especialmente anticoagulantes (medicamentos que previenen la coagulación sanguínea).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**  
 El uso de este medicamento está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a Bicalutamida y/o a los demás componentes de la formulación. Bicalutamida no debe ser administrado en mujeres y niños.  
 Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté usando, antes del inicio, o durante el tratamiento.

**Efectos sobre la capacidad de dirigir y utilizar máquinas:** No hay evidencia de que la ingestión de Bicalutamida comprometa la capacidad de dirigir automóviles y dirigir máquinas.

**NO TOMÉ MEDICAMENTOS SIN EL CONOCIMIENTO DE SU MÉDICO, PUEDE SER PELIGROSO PARA LA SALUD**

**INFORMACIÓN TÉCNICA**

**Farmacodinámica:**  
 Bicalutamida es un antiandrogéno no-esteroide, destituido de cualquier otra actividad endócrina. Se une a los receptores androgénicos sin activar la expresión génica y, así, inhibe el estímulo androgénico. La regresión de los tumores prostáticos resulta de esa inhibición. Clínicamente, la discontinuación de la dosis de 150 mg al día de Bicalutamida puede resultar en el síndrome de retirada del antiandrogéno en algunos pacientes.

Bicalutamida es un racemato, siendo que su actividad antiandrogénica es casi exclusivamente atribuida al enantiómero-R.  
 La eficacia de Bicalutamida 150 mg al día como tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado (T1 - T4, con o sin compromiso linfodenal, M0) fue evaluada en un análisis combinado de tres estudios controlados con placebo en 8113 pacientes, donde el fármaco fue administrado como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a terapia de intención curativa. En un análisis global, el tratamiento con Bicalutamida 50 mg al día fue asociado con disminución significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y desarrollo de metástasis óseas, mas no fue observada diferencia en la supervivencia.

Adicional a este primer análisis, fueron realizados análisis de subgrupo. En términos de supervivencia libre de progresión, hubo un beneficio significativo para pacientes con enfermedad localmente avanzada independiente de la terapia recibida (Ej: radioterapia, prostatectomía radical o "observación vigilante" (watchful waiting). Sin embargo, no se observaron beneficios significativos para los pacientes con enfermedad localizada. En cuanto a la supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada que recibieron una dosis de 150 mg de Bicalutamida inmediatamente (observación vigilante), hubo una tendencia hacia la disminución de la supervivencia en comparación con los pacientes tratados con placebo. Para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia con Bicalutamida 150 mg al día en comparación con placebo.

Hubo una mejoría en la supervivencia en pacientes con enfermedad localmente avanzado que recibieron Bicalutamida 150 mg al día como terapia adyuvante a la radioterapia. No hubo diferencia significativa en la supervivencia en los pacientes que recibieron una dosis de 150 mg de Bicalutamida adyuvante a la prostatectomía radical como tratamiento primario.

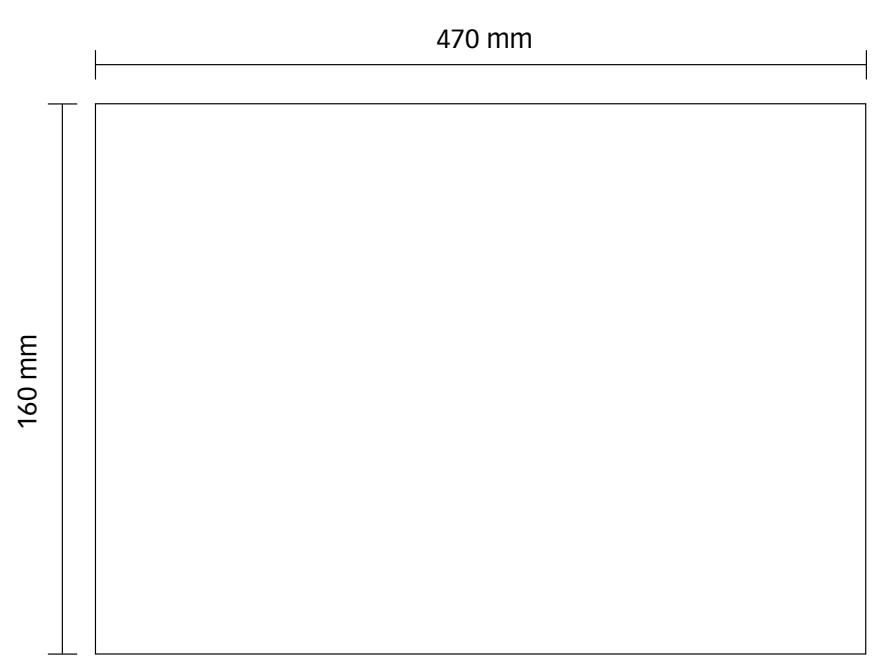
En un programa separado, la eficacia de 150 mg por día de Bicalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de próstata localmente avanzado para los que está indicada la terapia hormonal inmediata, se ha demostrado en un análisis combinado de dos estudios, que implicó 480 pacientes con cáncer de próstata no metastásico (M0) y no tratados previamente. Este estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia [RR = 1,05 (IC 0,81-1,36) p = 0,699] o el tiempo hasta la progresión de la enfermedad [RR = 1,20 (IC 0,96 a 1,51), p = 0,107], mientras que la tasa de mortalidad fue del 56%, en comparación

con 150 mg por día de Bicalutamida y la castración. Hubo una tendencia a favor de 150 mg diarios de Bicalutamida en comparación con la castración en términos de calidad de vida, con un beneficio estadísticamente significativo para el interés sexual (p = 0,029) y la actividad física (p = 0,046) en los pacientes evaluables.

La eficacia de 150 mg por día de Bicalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico se demostró en un análisis combinado de dos estudios en 805 pacientes con enfermedad metastásica (M1) y sin tratamiento previo. La dosis de 150 mg por día de Bicalutamida demostró ser menor que la castración en la supervivencia (RR = 1,30, p = 0,024) cuando la tasa de mortalidad fue del 43%, a pesar de una diferencia numérica en el tiempo estimado la muerte era solo 42 días (6 semanas). Hubo tendencia general en favor de la Bicalutamida 150 mg al día en relación con la calidad de vida, con ventajas estadísticamente significativas para el interés sexual (p = 0,041) y la capacidad física (p = 0,032) en los pacientes evaluables. El análisis de la respuesta subjetiva mostró ventajas significativas a favor de 150 mg por día de Bicalutamida, que muestra un mejor control de los síntomas de castración (p = 0,046). Los resultados del análisis combinado de los otros dos estudios que comparaban 150 mg por día de la monoterapia con Bicalutamida con Bloqueo androgénico combinado (que contiene aproximadamente el 93% y el 50% de los pacientes M1) tendían a dar lugar a 150 mg por día de Bicalutamida, en relación con supervivencia [HR 0,858 (IC 0,61-1,20), p = 0,37].

**Farmacocinética:**  
 La Bicalutamida se absorbe bien tras la administración oral. No hay evidencia de un efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.  
 El S-enantiómero de Bicalutamida se elimina rápidamente por encima del enantiómero R, mientras que la vida media en el plasma de este último es de aproximadamente una semana. Con la administración diaria de Bicalutamida, el R-enantiómero se acumula alrededor de 10 veces en el plasma como consecuencia de su larga vida media.  
 Se observan concentraciones de equilibrio de aproximadamente 9 mg / ml de R-enantiómero durante la administración diaria de 50 mg de Bicalutamida. En el estado estacionario, el enantiómero R es predominantemente activo 99% del total de enantiómeros circulares. La farmacocinética de R-enantiómero no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Hay evidencia de que en pacientes con insuficiencia hepática grave, el R-enantiómero se elimina más lentamente del plasma.  
 La Bicalutamida posee una alta tasa de unión a las proteínas (racemato 96% y el R-Bicalutamida 99%) y se metaboliza ampliamente (oxidación y glucuronidación). Los metabolitos se excretan por el riñón y la bilis en proporciones aproximadamente iguales.  
 En un estudio clínico, la concentración media de R-Bicalutamida en el semen de los hombres tratados con Bicalutamida 150 mg al día fue de 4,9 mg / ml. La cantidad de Bicalutamida potencialmente transferido a la pareja durante el coito es más bajo y asiente a aproximadamente

INFORMACIONES TÉCNICAS



**APROVAÇÃO DE DOBRAS - ENGENHARIA**

Para **20-PD**

Bula **DOBRADA**  **235 x 160mm**

Bula **ABERTA**

0,3 mg / kg. Este es inferior a la requerida para la inducción de cambios en la descendencia de los animales de laboratorio.

**Datos preclínicos**  
 Bicalutamida es un antiandrogéno potente y un inductor de la enzima oxidada de función mixta en animales. Alteraciones en los órganos diana, incluyendo inducción de tumores en animales, están relacionadas con esas actividades. La inducción enzimática no fue observada en humanos. Ninguno de esos resultados de los estudios preclínicos es considerado relevante para el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado de próstata.

**INDICACIONES:**  
**Cáncer de próstata avanzado (metastásico)**  
 > Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con el tratamiento con andágenos de la LHRH o castración quirúrgica.  
 > Tratamiento del cáncer de próstata metastásico en pacientes en los que la castración quirúrgica o el medicamento no está indicado o no es aceptable.  
**Cáncer de próstata no metastásico**  
 > Tratamiento de cáncer de próstata en pacientes sin metástasis localmente avanzados en los que el tratamiento hormonal se indica inmediatamente.  
 Ver ítem Posología y Modo de Uso.

**CONTRAINDICACIONES:** La Bicalutamida está contraindicada en mujeres y niños. El uso de este medicamento es contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a uno o demás componentes de la fórmula. Bicalutamida no debe ser administrado en cualquier paciente que tenga demostrado reacciones de hipersensibilidad a su uso. Insuficiencia hepática.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Bicalutamida es extensamente metabolizada por el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en individuos con insuficiencia hepática grave y eso puede elevar a una acumulación aumentada de Bicalutamida. Por lo tanto, debe ser usada con cautela en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se deben considerar controles de la función hepática ante la posibilidad de alteraciones. Raramente, se observaron algunas alteraciones hepáticas graves e insuficiencia hepática con Bicalutamida (ver ítem Reacciones Adversas). Si las alteraciones fuesen graves, la terapia debe ser suspendida.

**Uso durante el embarazo y Lactancia.**  
 Bicalutamida está contraindicada en mujeres. Por lo tanto no debe ser administrada en mujeres embarazadas ni en periodo de lactancia.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** No hay evidencias de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre Bicalutamida 50 mg diarios y análogos de LHRH. Los estudios in vitro han mostrado que R-Bicalutamida es un inhibidor de CYP3A4, con efecto inhibidor menor sobre la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.  
 Aunque en los estudios in vitro han sugerido la posibilidad de que la inhibición de la Bicalutamida citocromo 3 a 4, el número de estudios clínicos han demostrado que la magnitud de cualquier inhibición es poco probable que la significación clínica.  
 En estudios in vitro han demostrado que la Bicalutamida puede desplazar anticoagulante cumarínicos como la warfarina de su sitio de unión a las proteínas. Se recomienda, por lo tanto, que cuando se inicia el tratamiento con Bicalutamida en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina sea controlado cuidadosamente.

**REACCIONES ADVERSAS:** La acción farmacológica de Bicalutamida puede causar algunos efectos adversos que incluyen:  
**Uso en combinación con la castración para el cáncer de próstata avanzado (metastásico):**

FRECUENCIA	SISTEMAS	EVENTOS
Muy común $\geq 10\%$	Desorden del sistema reproductivo y mamas	Dolores en las mamas <sup>1</sup> Ginecomastia <sup>1</sup>
	Desórdenes generales	Ondas de calor
Común $\geq 1\%$ y $< 10$	Desórdenes gastrointestinales	Diarrea Náuseas
	Desórdenes hepatobiliares	Alteraciones hepáticas (Niveles elevados de transaminasas, fetericia) <sup>2</sup>
	Desórdenes generales	Astenia, prurito
No común $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$	Desórdenes de sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad, incluido edema angioneurótico y urticaria
	Desórdenes respiratorios, torcicos, y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial
Raras $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$	Desórdenes gastrointestinales	Vómito
	Desórdenes hepatobiliares	Insuficiencia hepática
	Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Piel seca

1 Puede ser reducida con castración concomitante.  
 2 Alteraciones hepáticas son raramente severas y frecuentemente pasajeras, pueden ser solucionadas o mejoradas con terapia continua o cesar con terapias siguientes.  
 Por otra parte, las reacciones adversas mencionadas a continuación se han informado en los ensayos clínicos (como posibles reacciones adversas a los medicamentos, en la opinión de los investigadores médicos con una frecuencia mayor que o igual a 1%) durante el tratamiento con 50 mg diarios de Bicalutamida, asociado con análogo de LHRH. No hay relación causal entre estas reacciones y el tratamiento, y algunas de las experiencias reportadas son aquellos que ocurren comúnmente en pacientes ancianos.

- > Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca.
- > Sistema gastrointestinal: anorexia, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento y flatulencia.
- > Sistema nervioso central: mareos, insomnio, somnolencia y disminución de la libido.
- > Sistema respiratorio: Dnsnea.
- > Sistema urogenital: la impotencia y la nocturia.
- > Hematológicos: anemia.
- > Piel y anexos: alopecia, erupción cutánea, sudoración y el hirsutismo.
- > Nutrición y metabolismo: diabetes mellitus, hiperglucemia, edema periférico, aumento de peso y pérdida de peso.
- > General: dolor abdominal, dolor en el pecho, dolor de cabeza, dolor pélvico y escalofríos.

**Uso en monoterapia para el cáncer de próstata no metastásico:**  
 Muy común ( $\geq 10\%$ )  
 Ginecomastia, hipersensibilidad mamaria. La mayoría de los pacientes que reciben Bicalutamida en la dosis de 150 mg al día como monoterapia presentan ginecomastia y/o dolor en las mamas. En estudios, esos síntomas fueron considerados graves en hasta 5% de los pacientes. Ginecomastia puede no ser resuelta espontáneamente después de la interrupción de la terapia, particularmente después de tratamiento prolongado.  
 Común:  $\geq 1\%$  y  $< 10$   
 Ondas de calor, prurito, astenia, alopecia, crecimiento de cabello, piel seca, disminución de la libido, impotencia y aumento de peso.  
 Otros efectos adversos incluyen:  
 Común:  $\geq 1\%$  y  $< 10$   
 Náusea.  
 Alteraciones hepáticas (Niveles elevados de transaminasas e ictericia), raramente graves, fueron observadas con Bicalutamida en la dosis de 150 mg al día. Las alteraciones fueron frecuentemente transitorias, desapareciendo o mejorando aún durante el tratamiento o después de su término.  
 No común:  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$

Dolor abdominal, depresión, dispepsia, hematuria, enfermedad pulmonar intersticial, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria.  
 Raras:  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$   
 Insuficiencia hepática.

**POSOLOGIA Y MODO DE USO**  
**CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO (METASTÁSICO):**  
 > **Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica:**  
 Adultos (incluidos ancianos): 1 comprimido de 50 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con el análogo de LHRH o castración quirúrgica.  
 > **Tratamiento del cáncer de próstata metastásico en pacientes en los que la castración quirúrgica o el medicamento no está indicado o no es aceptable:**  
 Adultos (incluidos ancianos): 3 tabletas de 50 mg una vez al día.  
 > **CÁNCER DE PRÓSTATA NO METASTÁSICO:**  
 Adultos (incluidos ancianos): 3 tabletas de 50 mg una vez al día.  
**Niños:** La Bicalutamida está contraindicada en niños.  
**Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis de Bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal.  
**Insuficiencia hepática:** No es necesario ajuste de dosis de Bicalutamida para pacientes con insuficiencia hepática leve. Puede ocurrir acumulación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.  
**SOBREDOSIS:** No hay experiencia con sobredosis en humanos. No existe un antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático. Dado que Bicalutamida posee una alta tasa de unión a proteínas y no se recupera sin alteración en la orina, el procedimiento de diálisis puede no ser útil. Se indican cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

**USO EN PACIENTES ANCIANOS:** Ver posología

Lote, fecha de fabricación y validez: Ver estuche externo.

**VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**Producto fabricado en Brasil por Eurofarma Laboratorios, S.A. para Laboratorios Laprin, S.A. de Guatemala.**

**APROVAÇÃO**

	BRASIL	GERENTE DE ENTRENAMIENTO	GERENTE DE PRODUCTO
<b>ARTES</b>	<b>BRASIL</b>	<b>BRASIL</b>	<b>BRASIL</b>
<b>DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGEM</b>	<b>BRASIL</b>	<b>DIRECCIÓN DE ASUNTOS REGULATORIOS</b>	<b>GERENCIA DE MARKETING</b>
<b>ENGENHARIA</b>	<b>BRASIL</b>	<b>DIRECCIÓN GENERAL</b>	

BRASIL 01/12/16



**Eurofarma** Código actual: **22xxx** Substitui: **Substituir a arte anterior por esta, caso esteja em seu poder.**

**Produto:** Bula Teoprin 50mg - Guatemala

**Dimensional:** 470 x 160mm

**Data:** 22/11/16

**Cores:** **PRETO**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

**Eurofarma**

**Teoprin®**  
Bicalutamida 50mg

**Comprimidos recubiertos**

**FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN**

Comprimidos recubiertos  
Caja con 30 comprimidos

**Via de administración: Oral**  
**Uso en adultos**

**COMPOSICIÓN:**  
Cada comprimido recubierto contiene:  
Bicalutamida ..... 50 mg  
Excipientes c.s.p. .... 1 comprimido

**INFORMACIONES PARA EL PACIENTE**

**ACCIÓN ESPERADA DEL MEDICAMENTO**  
Bicalutamida inhibe el estímulo androgénico, resultando así en una regresión de los tumores prostáticos.

**CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO**  
Almacenar a temperatura ambiente (menor de 30°C). Siempre que sean mantenidos los debidos cuidados de conservación, el periodo de validez de Bicalutamida es de 24 meses, contados a partir de la fecha de fabricación impresa en su empaque externo.

**NO UTILICE ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE SU FECHA DE VENCIMIENTO**

**EMBARAZO Y LACTANCIA**  
Bicalutamida no debe ser administrado a lactantes ni tampoco a mujeres en periodo de lactancia.

**CUIDADOS DE ADMINISTRACIÓN**  
Siga la orientación de su médico tratante, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento.

**INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO**  
No interrumpa el tratamiento sin el consentimiento de su médico tratante.

**REACCIONES ADVERSAS**  
Informe a su médico sobre la aparición de reacciones desagradables. Durante el tratamiento con 50 mg al día de Bicalutamida pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: ondas de calor, hipersensibilidad de las mamas, náuseas, vómitos, diarrea, prurito y debilidad. Durante el tratamiento con 150 mg al día de Bicalutamida pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: hipersensibilidad de las mamas, ginecomastia, ondas de calor, prurito, dolor abdominal, debilidad, depresión, náuseas, vómitos, caída del cabello, resaca de la piel, disminución del deseo sexual y presencia de sangre en la orina y alteraciones en los pulmones.

**TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**INGESTIÓN CONCOMITANTE CON OTRAS SUSTANCIAS**  
Durante el tratamiento con Bicalutamida, no tome ningún otro medicamento sin el consentimiento de su médico, especialmente anticoagulantes (medicamentos que previenen la coagulación sanguínea).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**  
El uso de este medicamento está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a Bicalutamida y/o a los demás componentes de la formulación. Bicalutamida no debe ser administrado en mujeres y niños.  
Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté usando, antes del inicio, o durante el tratamiento.  
**Efectos sobre la capacidad de dirigir y utilizar máquinas:** No hay evidencia de que la administración de Bicalutamida comprometa la capacidad de dirigir automóviles y dirigir máquinas.

**NO TOMÉ MEDICAMENTOS SIN EL CONOCIMIENTO DE SU MÉDICO. PUEDE SER PELIGROSO PARA LA SALUD**

**INFORMACIÓN TÉCNICA**

**Farmacodinámica:**  
Bicalutamida es un antiandrogéno no-esteroidal, destituido de cualquier otra actividad endócrina. Se une a los receptores androgénicos sin activar la expresión génica y, así, inhibe el estímulo androgénico. La regresión de los tumores prostáticos resulta de esa inhibición. Clínicamente, la discontinuación de la dosis de 150 mg al día de Bicalutamida puede resultar en el síndrome de retirada del antiandrogéno en algunos pacientes.  
Bicalutamida es un racemato, siendo que su actividad antiandrogénica es casi exclusivamente atribuida al enantiómero-R.  
La eficacia de Bicalutamida 150 mg al día como tratamiento para pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado (T1 - T4, con o sin compromiso linfodenal, M0) fue evaluada en un análisis combinado de tres estudios controlados con placebo en 8113 pacientes, donde el fármaco fue administrado como terapia hormonal inmediata o como adyuvante a terapia de intención curativa. En un análisis global, el tratamiento con Bicalutamida 50 mg al día fue asociado con disminución significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y desarrollo de metástasis óseas, mas no fue observada diferencia en la supervivencia.  
Adicional a este primer análisis, fueron realizados análisis de subgrupo. En términos de supervivencia libre de progresión, hubo un beneficio significativo para pacientes con enfermedad localmente avanzada independiente de la terapia recibida (Ej: radioterapia, prostatectomía radical o "observación vigilante" (watchful waiting). Sin embargo, no se observaron beneficios significativos para los pacientes con enfermedad localizada. En cuanto a la supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada que recibieron una dosis de 150 mg de Bicalutamida inmediatamente (observación vigilante), hubo una tendencia hacia la disminución de la supervivencia en comparación con los pacientes tratados con placebo. Para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia con Bicalutamida 150 mg al día en comparación con placebo.  
Hubo una mejoría en la supervivencia en pacientes con enfermedad localmente avanzado que recibieron Bicalutamida 150 mg al día como terapia adyuvante a la radioterapia. No hubo diferencia significativa en la supervivencia en los pacientes que recibieron una dosis de 150 mg de Bicalutamida adyuvante a la prostatectomía radical como tratamiento primario.  
En un programa secuencial, la eficacia de 150 mg por día de Bicalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico asociado con enfermedad localizada, fue evaluada en un análisis combinado de dos estudios, que implicó a 480 pacientes con cáncer de próstata no metastásico (M0) y no tratados previamente. Este estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia [RR = 1,05 (IC 0,81-1,36) p = 0,699] o el tiempo hasta la progresión de la enfermedad [RR = 1,20 (IC 0,96 a 1,51), p = 0,107], mientras que la tasa de mortalidad fue del

56%, en comparación con 150 mg por día de Bicalutamida y la castración. Hubo una tendencia a favor de 150 mg diarios de Bicalutamida en comparación con la castración en términos de calidad de vida, con un beneficio estadísticamente significativo para el interés sexual (p = 0,029) y la actividad física (p = 0,046) en los pacientes evaluables.  
La eficacia de 150 mg por día de Bicalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico se demostró en un análisis combinado de dos estudios en 805 pacientes con enfermedad metastásica (M1) y sin tratamiento previo. La dosis de 150 mg por día de Bicalutamida demostró ser menor que la castración en la supervivencia (RR = 1,30, p = 0,024) cuando la tasa de mortalidad fue del 43%, a pesar de una diferencia numérica en el tiempo estimado la muerte era sólo 42 días (6 semanas). Hubo tendencia general en favor de la Bicalutamida 150 mg al día en relación con la calidad de vida, con ventajas estadísticamente significativas para el interés sexual (p = 0,041) y la capacidad física (p = 0,032) en los pacientes evaluables. El análisis de la respuesta subjetiva mostró ventajas significativas a favor de 150 mg por día de Bicalutamida, que muestra un mejor control de los síntomas de castración (p = 0,046). Los resultados del análisis combinado de los otros dos estudios que compararon 150 mg por día de la monoterapia con Bicalutamida con bloqueo androgénico combinado (que contiene aproximadamente el 93% y el 50% de los pacientes M1) tendían a dar lugar a 150 mg por día de Bicalutamida, en relación con supervivencia [HR 0,858 (IC 0,61-1,20), p = 0,37].

**Farmacocinética:**  
La Bicalutamida se absorbe bien tras la administración oral. No hay evidencia de un efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad.  
El S-enantiómero de Bicalutamida se elimina rápidamente por encima del enantiómero R, mientras que la vida media en el plasma de este último es de aproximadamente una semana. Con la administración diaria de Bicalutamida, el R-enantiómero se acumula alrededor de 10 veces en el plasma como consecuencia de su larga vida media.  
Se observan concentraciones de equilibrio de aproximadamente 9 mcg / ml de R-enantiómero durante la administración diaria de 50 mg de Bicalutamida. En el estado estacionario, el enantiómero R es predominantemente activo 99% del total de enantiómeros circulantes. La farmacocinética de R-enantiómero no se ve afectada por la edad, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada. Hay evidencia de que en pacientes con insuficiencia hepática grave, el R-enantiómero se elimina más lentamente del plasma.  
La Bicalutamida posee una alta tasa de unión a las proteínas (racemato 96% y el R-Bicalutamida 99%) y se metaboliza ampliamente (oxidación y glucuronidación). Los metabolitos se excretan por el riñón y la bilis en proporciones aproximadamente iguales.  
En un estudio clínico, la concentración media de R-Bicalutamida en el semen de los hombres tratados con Bicalutamida 150 mg al día fue de 4,9 mg / ml. La cantidad de Bicalutamida potencialmente transferido a la pareja durante el coito es más bajo y asciende a aproximadamente

0,3 mg / kg. Este es inferior a la requerida para la inducción de cambios en la descendencia de los animales de laboratorio.

**Datos preclínicos**  
Bicalutamida es un antiandrogéno potente y un inductor de la enzima oxidada de función mixta en animales. Alteraciones en los órganos diana, incluyendo inducción de tumores en animales, están relacionadas con esas actividades. La inducción enzimática no fue observada en humanos. Ninguno de esos resultados de los estudios preclínicos es considerado relevante para el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado de próstata.

**INDICACIONES:**  
**Cáncer de próstata avanzado (metastásico)**  
➢ Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con el tratamiento con andálogos de la LHRH o castración quirúrgica.  
➢ Tratamiento del cáncer de próstata metastásico en pacientes en los que la castración quirúrgica o el medicamento no está indicado o no es aceptable.  
**Ver ítem Posología y Modo de Uso.**  
**Cáncer de próstata no metastásico**  
➢ Tratamiento de cáncer de próstata en pacientes sin metástasis localmente avanzados en los que el tratamiento hormonal se indica inmediatamente.  
**Ver ítem Posología y Modo de Uso.**

**CONTRAINDICACIONES:** La Bicalutamida está contraindicada en mujeres y niños. El uso de este medicamento es contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a uno o demás componentes de la fórmula. Bicalutamida no debe ser administrado en cualquier paciente que tenga demostrado reacciones de hipersensibilidad a su uso. Insuficiencia hepática.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Bicalutamida es extensamente metabolizada por el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en individuos con insuficiencia hepática grave y eso puede elevar a una acumulación aumentada de Bicalutamida. Por lo tanto, debe ser usada con cautela en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se deben considerar controles de la función hepática ante la posibilidad de alteraciones. Raramente, se observaron algunas alteraciones hepáticas graves e insuficiencia hepática con Bicalutamida (ver ítem Reacciones Adversas). Si las alteraciones fuesen graves, la terapia debe ser suspendida.

**Uso durante el embarazo y Lactancia.**  
Bicalutamida está contraindicada en mujeres. Por lo tanto no debe ser administrada en mujeres embarazadas ni en periodo de lactancia.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** No hay evidencias de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre Bicalutamida 50 mg diarios y análogos de LHRH. Los estudios in vitro han mostrado que R-Bicalutamida es un inhibidor de CYP3A4, con efecto inhibidor menor sobre la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.  
Aunque en los estudios in vitro han sugerido la posibilidad de que la inhibición de la Bicalutamida citocromo 3 a 4, el número de estudios clínicos han demostrado que la magnitud de cualquier inhibición es poco probable que la significación clínica.  
En estudios in vitro han demostrado que la Bicalutamida puede desplazar anticoagulante cumarínicos como la warfarina de su sitio de unión a las proteínas. Se recomienda, por lo tanto, que cuando se inicia el tratamiento con Bicalutamida en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina sea controlado cuidadosamente.

**REACCIONES ADVERSAS:** La acción farmacológica de Bicalutamida puede causar algunos efectos adversos que incluyen:  
**Uso en combinación con la castración para el cáncer de próstata avanzado (metastásico):**

FRECUENCIA	SISTEMAS	EVENTOS
Muy común $\geq 10\%$	Desorden del sistema reproductivo y mamas	Dolores en las mamas <sup>1</sup> Ginecomastia <sup>1</sup>
	Desórdenes generales	Ondas de calor
	Desórdenes gastrointestinales	Diarrea Náuseas
Común $\geq 1\%$ y $< 10$	Desórdenes hepatobiliares	Alteraciones hepáticas (Niveles elevados de transaminasas, fetericia) <sup>2</sup>
	Desórdenes generales	Astenia, prurito
No común $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$	Desórdenes de sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad, incluido edema angioedematoso y urticaria
	Desórdenes respiratorios, torácicos, y del mediastino	Enfermedad pulmonar intersticial
	Desórdenes gastrointestinales	Vómito
	Desórdenes hepatobiliares	Insuficiencia hepática
Raras $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$	Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Piel seca

1 Puede ser reducida con castración concomitante.  
2 Alteraciones hepáticas son raramente severas y frecuentemente pasajeras, pueden ser solucionadas o mejoradas con terapia continua o cesar con terapias siguientes.  
Por otra parte, las reacciones adversas mencionadas a continuación se han informado en los ensayos clínicos (como posibles reacciones adversas a los medicamentos, en la opinión de los investigadores médicos con una frecuencia mayor que o igual a 1%) durante el tratamiento con 50 mg diarios de Bicalutamida, asociado con análogo de LHRH. No hay relación causal entre estas reacciones y el tratamiento, y algunas de las experiencias reportadas son aquellos que ocurren comúnmente en pacientes ancianos.  
➢ Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca.  
➢ Sistema gastrointestinal: anorexia, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento y flatulencia.  
➢ Sistema nervioso central: mareos, insomnio, somnolencia y disminución de la libido.  
➢ Sistema respiratorio: Dsnea.  
➢ Sistema urogenital: la impotencia y la nocturia.  
➢ Hematológicos: anemia.  
➢ Piel y anexos: alopecia, erupción cutánea, sudoración y el hirsutismo.  
➢ Nutrición y metabolismo: diabetes mellitus, hiperglucemia, edema periférico, aumento de peso y pérdida de peso.  
➢ General: dolor abdominal, dolor en el pecho, dolor de cabeza, dolor pélvico y escalofríos.

**Uso en monoterapia para el cáncer de próstata no metastásico:**  
Muy común ( $\geq 10\%$ )  
Ginecomastia, hipersensibilidad mamaria. La mayoría de los pacientes que reciben Bicalutamida en la dosis de 150 mg al día como monoterapia presentan ginecomastia y/o dolor en las mamas. En estudios, esos síntomas fueron considerados graves en hasta 5% de los pacientes. Ginecomastia puede no ser resuelta espontáneamente después de la interrupción de la terapia, particularmente después de tratamiento prolongado.  
Común:  $\geq 1\%$  y  $< 10$   
Ondas de calor, prurito, astenia, alopecia, crecimiento de cabello, piel seca, disminución de la libido, impotencia y aumento de peso.  
Otros efectos adversos incluyen:  
Común:  $\geq 1\%$  y  $< 10$   
Náusea.  
Alteraciones hepáticas (Niveles elevados de transaminasas e ictericia), raramente graves, fueron observadas con Bicalutamida en la dosis de 150 mg al día. Las alteraciones fueron frecuentemente transitorias, desapareciendo o mejorando aún durante el tratamiento o después de su término.  
No común:  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$

Dolor abdominal, depresión, dispepsia, hematuria, enfermedad pulmonar intersticial, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioedematoso y urticaria.  
**Raras:  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ .**  
Insuficiencia hepática.

**POSOLOGIA Y MODO DE USO**  
**CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO (METASTÁSICO):**  
➢ **Tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica:**  
Adultos (incluidos ancianos): 1 comprimido de 50 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con el análogo de LHRH o castración quirúrgica.  
➢ **Tratamiento del cáncer de próstata metastásico en pacientes en los que la castración quirúrgica o el medicamento no está indicado o no es aceptable:**  
Adultos (incluidos ancianos): 3 tabletas de 50 mg una vez al día.  
➢ **CÁNCER DE PRÓSTATA NO METASTÁSICO:**  
Adultos (incluidos ancianos): 3 tabletas de 50 mg una vez al día.  
**Niños:** La Bicalutamida está contraindicada en niños.  
**Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis en Bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal.  
**Insuficiencia hepática:** No es necesario ajuste de dosis de Bicalutamida para pacientes con insuficiencia hepática leve. Puede ocurrir acumulación en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

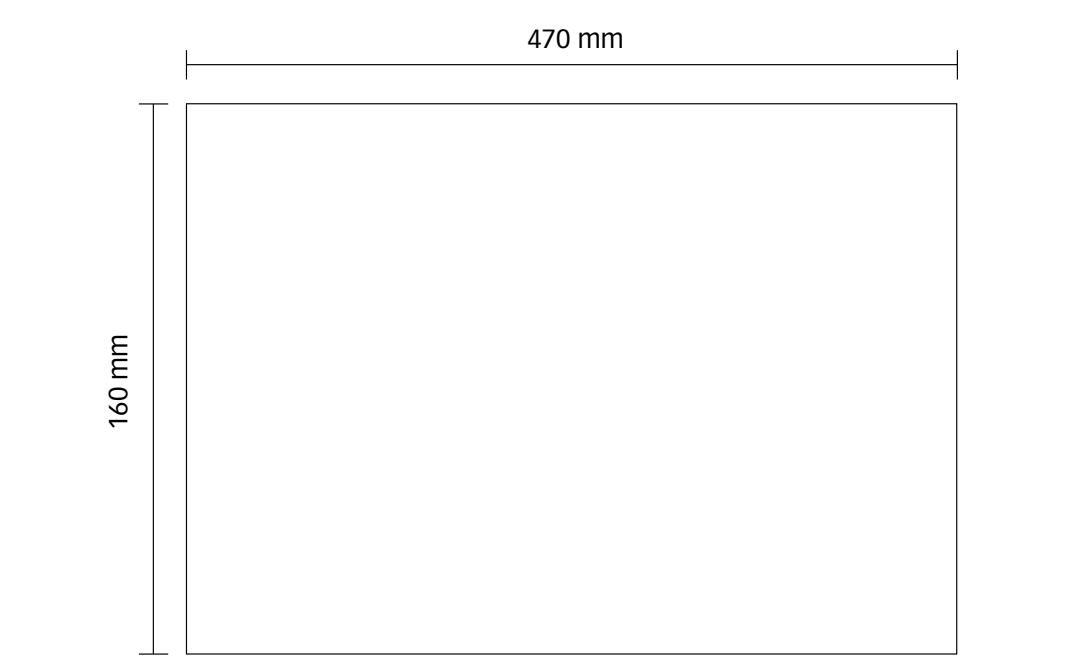
**SOBREDOSIS:** No hay experiencia con sobredosis en humanos. No existe un antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático. Dado que Bicalutamida posee una alta tasa de unión a proteínas y no se recupera sin alteración en la orina, el procedimiento de diálisis puede no ser útil. Se indican cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

**USO EN PACIENTES ANCIANOS:** Ver posología

Lote, fecha de fabricación y validez: Ver estuche externo.

**VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**Producto fabricado en Brasil por Eurofarma Laboratorios, S.A. para Laboratorios Laprin, S.A. de Guatemala.**



**APROVAÇÃO DE DOBRAS - ENGENHARIA**

Faca **20-PD**

Bula **DOBRADA**  **235 x 160mm**

Bula **ABERTA**

APROVAÇÃO

	BRASIL	GERENTE DE ENTRENAMIENTO	GERENTE DE PRODUCTO
<b>ARTES</b>	<p><b>REPROVADO</b></p> <p>By Luis Carlos at 21:57 on Dec 03, 2016</p> <p><b>CHECK LIST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Contenido</li> <li>La Tira Realiza</li> <li>Año de acuerdo con la legislación vigente de los empaques</li> <li>Título del empaque de los materiales de empaque</li> <li>La conformación de la tira técnica y gráfica</li> <li>La conformación de todas las caras de empaque secundario y terciario de la empaque primaria</li> <li>Colores</li> <li>Nombre del A. Marca comercial</li> <li>CDI</li> <li>Concentración</li> <li>Via de Administración</li> <li>Forma farmacéutica</li> </ul>	<p><b>CHECK LIST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión de uso</li> <li>Composición</li> <li>Plazo de almacenamiento</li> <li>Cuidado de la conservación</li> <li>Datos de local de fabricación</li> <li>Datos de responsabilidad por la comercialización</li> <li>Farmacología responsable e CVF/CMV</li> <li>Retorno de Abandono de consumidor</li> <li>Fases de advertencia</li> <li>Phases diligencia</li> <li>Logística de las empresas</li> <li>Auditoría</li> <li>Trámites requeridos</li> <li>Fecha en las tarjetas</li> <li>Fecha diligencia en las licitaciones</li> <li>Nueva Versión</li> <li>Datos de nuevos productos</li> <li>Logo - Fab. - Vñ</li> <li>Numero del registro o licencia</li> <li>Marca registrada</li> </ul>	
<b>DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGEM</b>		<p><b>DIRECCIÓN DE ASUNTOS REGULATORIOS</b></p> <p><b>CHECK LIST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión de uso</li> <li>Composición</li> <li>Plazo de almacenamiento</li> <li>Cuidado de la conservación</li> <li>Datos de local de fabricación</li> <li>Datos de responsabilidad por la comercialización</li> <li>Farmacología responsable e CVF/CMV</li> <li>Retorno de Abandono de consumidor</li> <li>Fases de advertencia</li> <li>Phases diligencia</li> <li>Logística de las empresas</li> <li>Auditoría</li> <li>Trámites requeridos</li> <li>Fecha en las tarjetas</li> <li>Fecha diligencia en las licitaciones</li> <li>Nueva Versión</li> <li>Datos de nuevos productos</li> <li>Logo - Fab. - Vñ</li> <li>Numero del registro o licencia</li> <li>Marca registrada</li> </ul>	<p><b>CHECK LIST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Título de consumidor</li> <li>Logística de las empresas</li> <li>Auditorías</li> <li>Phases diligencia para la licitaciones</li> <li>Nueva formulación</li> <li>Adaptaciones comercializadas</li> <li>Marca registrada</li> <li>Muestra médica</li> <li>Layout padre Eurofarma o del otro empresa</li> <li>Plan para empaque</li> <li>Adaptaciones comercializadas</li> <li>Marca registrada</li> </ul>
<b>ENGENHARIA</b>	<p><b>CHECK LIST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Farmacología / C13</li> <li>Dimensión</li> <li>Dimensión Técnica</li> <li>Dimensión de sobramiento</li> <li>Sentido de sobramiento</li> <li>Área total de abertura</li> <li>Lista dimensional técnica</li> <li>Validación de según normativas</li> <li>Logo - Fab. - Vñ</li> </ul>	<p><b>DIRECCIÓN GENERAL</b></p> <p><b>CHECK LIST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El Código de barras, CTRN D3 EAN</li> <li>CDI</li> <li>Concentración</li> <li>Via de Administración</li> <li>Forma farmacéutica</li> <li>Nombre del A. Marca comercial</li> <li>Phases diligencia</li> <li>Phases de validación</li> <li>Carácter de conservación</li> <li>Farmacología responsable</li> <li>CVF/CMV</li> <li>Numero del registro o licencia</li> </ul>	<p><b>GERENCIA DE MARKETING</b></p> <p><b>CHECK LIST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Título de consumidor</li> <li>Logística de las empresas</li> <li>Auditorías</li> <li>Phases diligencia para la licitaciones</li> <li>Nueva formulación</li> <li>Adaptaciones comercializadas</li> <li>Marca registrada</li> <li>Muestra médica</li> <li>Layout padre Eurofarma o del otro empresa</li> <li>Plan para empaque</li> <li>Adaptaciones comercializadas</li> <li>Marca registrada</li> </ul>