

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pencial 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de Bicalutamida

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos y biconvexos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pencial está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos varones incluyendo personas de edad avanzada: Un comprimido (50 mg) una vez al día. El tratamiento con este medicamento deberá iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con un análogo LHRH o que la castración quirúrgica.

Población pediátrica: bicalutamida está contraindicado en niños y adolescentes.

Alteración renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal.

Alteración hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática leve. Puede producirse incremento de la acumulación en pacientes con alteración hepática de moderada a grave (ver apartado 4.4.).

El comprimido debe tomarse con agua, independientemente de la comida, y no debe ser masticado

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento está contraindicado en mujeres y en menores de 18 años.

Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La bicalutamida es ampliamente metabolizada en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con alteración hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por

consiguiente, este fármaco deberá emplearse con precaución en pacientes con alteración hepática de moderada a grave.

Se deberá considerar la realización periódica de pruebas de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de estos cambios ocurran en los primeros 6 meses de la terapia con bicalutamida.

Se han observado raramente cambios hepáticos graves en pacientes tratados con bicalutamida y se han notificado fallecimientos (ver apartado 4.8); no obstante, la terapia con este fármaco deberá interrumpirse si tales cambios se presentan.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida (ver sección 4.8); la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

Se ha mostrado que la bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administre concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por tal CYP 3A4, (ver apartados 4.3. y 4.5).

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluido el potencial de Torsade de pointes, antes de iniciar bicalutamida.

En varones en tratamiento con agonistas LHRH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa. Puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Por lo tanto, debe considerarse monitorizar la glucosa en sangre en pacientes que estén recibiendo bicalutamida en combinación con agonistas LHRH.

La terapia antiandrogénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de la bicalutamida sobre la morfología de los espermatozoides no ha sido evaluado y no se han notificado cambios en los pacientes que recibieron comprimidos de bicalutamida, los pacientes y/o sus parejas deben seguir anticoncepción adecuada durante el tratamiento y durante 130 días después del tratamiento con bicalutamida (ver también sección 4.6).

Se ha observado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con bicalutamida, que puede resultar en un incremento del Tiempo de Protrombina (TP) y del Índice Internacional Normalizado (INR). Algunos casos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda una estrecha vigilancia del PT / INR y se debe considerar el ajuste de la dosis de anticoagulantes (ver secciones 4.5).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos LHRH.

Estudios *in vitro* han mostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios *in vitro* han sugerido un potencial de bicalutamida para inhibir el citocromo 3A4, algunos estudios clínicos muestran que no es probable que la magnitud de cualquier inhibición sea de importancia clínica.

Los estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina, de sus lugares de unión a proteínas. Se ha notificado un incremento del efecto de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran de forma concomitante con bicalutamida. Por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, deberá monitorizarse estrechamente el TP/INR y se debe considerar el ajuste de la dosis de anticoagulantes (ver sección 4.4 y 4.8).

Aunque estudios clínicos que utilizaron antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción de fármacos con bicalutamida, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida durante 28 días. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho un incremento como éste podría ser relevante; por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida y se deberá tener precaución con la co-administración de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y antagonistas del calcio. Se puede requerir reducción de la dosis para dichos fármacos particularmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Para ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese de la terapia con bicalutamida.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente puede conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Dado que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes como clase IA (p. Ej. Quinidina, disopiramida) o clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), los medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. deben evaluarse cuidadosamente (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Este medicamento está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

En estudios realizados con animales, se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina (ver sección 5.3). En los hombres, debe presumirse un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bicalutamida puede afectar las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deben actuar con precaución.

4.8. Reacciones adversas

En general, bicalutamida ha sido bien tolerado y con pocas retiradas debidas a acontecimientos adversos.

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas

FRECUENCIA	Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sensibilidad mamaria ¹ Ginecomastia ¹
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos
	Trastornos vasculares	Sofocos
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas
	Trastornos renales y urinarios	Hematuria
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, flatulencia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (niveles elevados de transaminasas ² , ictericia)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho
	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento del pelo, piel seca, erupción
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
	Trastornos psiquiátricos	Disminución de la libido, depresión
	Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio ⁵ (se han notificado fallecimientos), insuficiencia cardiaca ⁵
	Exploraciones complementarias	Aumento de peso
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y urticaria
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ³ (se han notificado fallecimientos)
	Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática ⁴ (se han notificado fallecimientos)
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de fotosensibilidad
	Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)

1. Puede reducirse mediante la castración concomitante.
2. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.
3. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg
4. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de insuficiencia hepática notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg
5. Se ha observado en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas LHRH y anti-andrógenos empleados en el tratamiento de cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo al emplear 150 mg de bicalutamida como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.

Incremento de TP/IMR: Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos con bicalutamida (ver secciones 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

No existe experiencia de sobredosis en humanos. No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda debido a que bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y se metaboliza ampliamente. Se recomienda, cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes anti-andrógenos

Código ATC: L02BB03

La bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo, exento de otra actividad endocrina. Bicalutamida es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero-(R). Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe el estímulo androgénico, causando esta inhibición la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes a nivel clínico, la interrupción del tratamiento con este fármaco puede dar lugar a un síndrome de retirada del anti-andrógeno.

En un amplio estudio clínico controlado con una mediana de seguimiento de 95 semanas, comparando bicalutamida más análogo LHRH y flutamida más análogo LHRH, el tiempo hasta fallo del tratamiento no fue diferente entre ambas terapias.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La bicalutamida se absorbe bien después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

Distribución

La bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, R-bicalutamida 99,6%) y se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación): Sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg de bicalutamida se observó que en estado de equilibrio, el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

Metabolismo o Biotransformación

La administración diaria de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media. El metabolismo y la eliminación son diferentes para cada enantiómero.

Eliminación

El enantiómero-(S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero-(R), presentando este último una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

La farmacocinética del enantiómero-(R) no se ve afectada por la edad, alteración renal o hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con alteración hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La bicalutamida es un potente anti-andrógeno y en animales un inductor del enzima oxidasa de función mixta. En animales los cambios en el órgano diana, incluyendo inducción del tumor, fueron identificados y atribuidos a la actividad anti-andrógena de bicalutamida. En el hombre no se ha observado inducción enzimática.

La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase de los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. En un estudio a dosis repetidas en ratas de 6 meses de duración a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó una reversión de la atrofia testicular a los 4 meses de finalizar el estudio; sin embargo esta reversión no fue observada a los 6 meses de finalizar un estudio de 12 meses de duración a una dosis que alcanzó aproximadamente 0,9 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada. En perros a una dosis que alcanzó aproximadamente 3 veces la concentración plasmática en humanos a la dosis máxima recomendada, la incidencia de atrofia testicular fue la misma en perros tratados y no tratados después de un período de recuperación de 6 meses.

En un estudio de fertilidad a dosis que alcanzaron aproximadamente 0,6 veces la concentración plasmática obtenida en humanos a la dosis máxima recomendada, se observó después de 11 semanas de tratamiento que las ratas macho presentaron un mayor tiempo para el apareamiento con éxito. En este estudio se observó reversión tras 7 semanas sin tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Povidona K-30
Carboximetil almidón sódico de patata
Estearato magnésico
Opadry blanco Y-7-1000.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No precisa condiciones de conservación especiales.
Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/Aluminio envasado en estuche de cartón conteniendo 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biowise Pharmaceuticals, S.L.
C/Teixidors 22,
Polígono Can Rubiol
07141-Marratxí
Islas Baleares (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68161

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15 de Noviembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024