

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutin[®] 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Markierung „BCM 50“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Männliche Patienten (einschließlich ältere Patienten)

1-mal täglich eine Filmtablette.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte ununterbrochen mindestens 3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem LHRH-Analogon oder zur gleichen Zeit wie eine operative Kastration begonnen werden.

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen kann eine erhöhte Kumulation auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bicalutamid ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte über eine Verlängerung des QT-Intervalls, bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Intervallverlängerung und bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten die behandelnden Ärzte vor dem Beginn einer Therapie mit Bicalutin 50 mg das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de pointes bewerten.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber verstoffwechselt. Wissenschaftliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass es bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu einer verlangsamten Elimination und dadurch zu einer vermehrten Akkumulation von Bicalutamid kommen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Um mögliche Veränderungen der Leber zu erkennen, sind regelmäßige Leberfunktions-tests durchzuführen. Es wird erwartet, dass die Mehrzahl der Veränderungen in den ersten 6 Monaten der Bicalutamid-Therapie auftritt.

Schwere Leberfunktionsstörungen und Lebersversagen wurden bei der Behandlung mit Bicalutamid selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Veränderungen sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Bei Patienten mit Herzerkrankung ist eine regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion ratsam.

Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wurde eine Verminderung der Glucose-Toleranz beobachtet. Dieses kann sich als Diabetes oder Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes manifestieren. Daher sollte bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten erhalten, eine Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht gezogen werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P-450-Systems (CYP 3A4); daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakologischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen

zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga nachgewiesen.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QTc-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutin 50 mg mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die Torsade de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Quinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien zeigten, dass das R-Enantiomer von Bicalutamid ein CYP 3A4-Inhibitor ist und auch in geringerem Ausmaß CYP 2C9, 2C19 und 2D6 hemmt.

Obwohl klinische Studien mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom-P-450 (CYP)-Aktivität keine Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit Bicalutamid ergaben, erhöhte sich die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) von Midazolam um bis zu 80 % nach gleichzeitiger Verabreichung von Bicalutamid über 28 Tage. Ein derartiger Anstieg könnte für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Bei diesen Arzneimitteln kann eine Dosisreduktion notwendig sein, insbesondere, wenn es Hinweise auf verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt. Bei Ciclosporin wird empfohlen, nach Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit Bicalutamid die Plasmakonzentrationen und den klinischen Zustand engmaschig zu überwachen.

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Oxidationsprozess in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, sollte Bicalutamid mit Vorsicht angewendet werden. Theoretisch könnte dies die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Bicalutamid Warfarin, ein Antikoagulans vom Cumarin-Typ, aus seiner Proteinbindung verdrängen kann. Daher wird empfohlen, zu Beginn einer Behandlung mit Bicalutamid bei Patienten, die bereits Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an Schwangere oder stillende Mütter verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Bicalutamid sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich. Gelegentlich kann Somnolenz auftreten. Betroffene Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

Zusätzlich wurde in klinischen Prüfungen über Herzversagen (als mögliche Nebenwirkung nach Meinung des untersuchenden Arztes, mit einer Häufigkeit von > 1 %) bei der Kombinationstherapie unter Bicalu-

tamid und einem LHRH-Analogen berichtet. Es gibt keine Evidenz für den kausalen Zusammenhang zur Arzneimittelgabe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie				Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus Appetitlosigkeit	Hyperglykämie, Gewichtsabnahme		
Psychiatrische Erkrankungen		Verminderte Libido, Depression			
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Benommenheit, Schlaflosigkeit, Somnolenz			
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet) ^e , Herzinsuffizienz ^e			Angina pectoris, Leitungsstörungen einschließlich einer Verlängerung des PR- und QT-Intervalls (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Arrhythmien und unspezifische EKG-Veränderungen
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Interstitielle Lungen- erkrankung ^c (über Todesfälle wurde berichtet), Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit	Dyspepsie, Blähungen, Diarrhö	Mundtrockenheit	Erbrechen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatotoxizität, Leberfunktionsstö- rungen (Gelbsucht, Cholestase, Hyper- transaminasämie ^b)		Leberversagen ^d (über Todesfälle wurde berichtet)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hirsutismus/Nach- wachsen von Haaren, Ausschlag, trockene Haut, Pruritus, Schwitzen		Photosensitivität	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie		Nykturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz, Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust ^a	Erektile Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Ödeme	Allgemeine Schmerzen, Schmerzen im Bereich des Beckens, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen	Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen		
Untersuchungen		Gewichtszunahme			

^a Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert

^b Leberveränderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie.

Fortsetzung Tabelle

- c Bekannt als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung anhand von Post-Marketing Daten. Die Häufigkeit wurde anhand der Inzidenz der gemeldeten Verdachtsfälle von interstitieller Pneumonie festgelegt, die in den randomisierten Behandlungsperioden der 150 mg EPC-Studien auftraten.
- d Bekannt als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung anhand von Post-Marketing Daten. Die Häufigkeit wurde anhand der Inzidenz der gemeldeten Verdachtsfälle von Leberversagen festgelegt, die in dem unverblindeten Behandlungsarm der 150 mg EPC-Studien auftraten.
- e Beobachtung in einer pharmako-epidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostata-Karzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. Unter Behandlung mit 50 mg Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein. Kein erhöhtes Risiko konnte bei der Gabe von Bicalutamid 150 mg als Monotherapie bei der Behandlung von Prostatakrebs festgestellt werden.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen bezüglich der Überdosierung beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht in unveränderter Weise im Urin nachweisbar ist, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse eine Wirkung zeigt. Es sind allgemeine supportive Maßnahmen einschließlich einer engmaschigen Kontrolle der Vitalfunktionen angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormon-Antagonisten und verwandte Mittel, Antandrogene

ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne weitere endokrine Aktivität. Es bindet an den Wildtyp oder normalen Androgen-Rezeptor, ohne eine Gen-Expression zu bewirken. Damit hemmt es den Androgen-Stimulus. Diese Hemmung führt zu einer Regression von Prostata-Tumoren. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einer Untergruppe von Patienten zum 'Antiandrogen-Entzugssyndrom' führen.

Bicalutamid ist ein Racemat und die antiandrogene Aktivität geht fast ausschließlich vom (R)-Enantiomer aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bicalutamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit.

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert. Letzteres besitzt eine Plasmaeliminations-Halbwertszeit von etwa 1 Woche.

Nach langfristiger Verabreichung von Bicalutamid beträgt die maximale Plasmakonzentration des (R)-Enantiomers etwa das 10fache des nach einmaliger Verabreichung von 50 mg Bicalutamid erzielten Wertes.

Die Verabreichung von 1-mal täglich 50 mg Bicalutamid ergibt eine Steady-State-Konzentration des R-Enantiomers von 9 µg/ml. Aufgrund der langen Halbwertszeit wird der Steady-State nach etwa 1 Behandlungsmonat erreicht.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers wird durch das Alter, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerer

Leberfunktionsstörung langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

Bicalutamid wird in hohem Maße an Proteine gebunden (Racemat bis 96 %, (R)-Enantiomer > 99 %) und umfangreich metabolisiert (durch Oxidation und Glucuronidierung). Seine Metaboliten werden zu etwa gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist bei Versuchstieren und beim Menschen ein Androgen-Rezeptor-Antagonist. Die wichtigste sekundäre pharmakologische Wirkung ist eine Induktion der CYP450-abhängigen mischfunktionellen Oxidasen in der Leber. Beim Menschen wurde keine Enzym-Induktion beobachtet. Veränderungen an Zielorganen bei Tieren stehen eindeutig im Zusammenhang mit der primären oder sekundären pharmakologischen Wirkung von Bicalutamid. Dabei handelt es sich um eine Involution von Androgen-abhängigem Gewebe; follikuläre Schilddrüsen-Adenome, Leber- und Leydigzell-Hyperplasien und Neoplasien oder Krebserkrankungen; Störungen der sexuellen Differenzierung männlicher Nachkommen; eine reversible Beeinträchtigung der Fertilität bei Männchen. Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potenzial von Bicalutamid. Keine der in tierexperimentellen Studien beobachteten Nebenwirkungen wird als relevant für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Povidon (K 29-32), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat.

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC/Aluminium-Folie)
Packungsgrößen: 30 und 90 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg
Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29
E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

70595.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.12.2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt