Androbloc 50 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 60,44 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „BCM 50“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom in Kombination mit einer LHRH-Analogon-Therapie oder chirurgischen Kastration.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene einschließlich älterer Personen:

Die Dosierung beträgt eine 50 mg-Tablette einmal täglich, welche oral eingenommen wird.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt werden.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte mindestens 3 Tage vor Behandlungsbeginn mit einem LHRH-Analogon oder gleichzeitig mit einer chirurgischen Kastration begonnen werden.

Kinder und Jugendliche:

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Art der Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Es gibt keine Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance <30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eine erhöhte Kumulation des Arzneimittels kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung 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

Die Behandlung darf nur unter unmittelbarer Überwachung durch einen entsprechend spezialisierten Arzt eingeleitet werden.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion langsamer sein dürfte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Bicalutamid ist daher bei Patienten mit mäßigen bis starken Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht einzusetzen.

Schwere Leberveränderungen wurden mit Bicalutamid nur selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet. In solchen Fällen sollte die Bicalutamid Therapie abgebrochen werden.

Um mögliche Leberveränderungen festzustellen, sollen periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Eine Reduktion der Glucosetoleranz wurde bei Männern, die LHRH-Agonisten einnahmen, beobachtet. Dies kann sich als Diabetes oder als Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit pre-existentem Diabetes äußern. Bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten erhalten, sollte deshalb eine Beobachtung des Blut-Glucose-Spiegels in Betracht gezogen werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid das Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt; daher sollte die gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), soll der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich

des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise auf pharmakologische oder pharmakokinetische Interaktionen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass das R-Enantiomer von Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9, 2C19 und 2D6-Aktivität.

Obwohl in klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität kein Arzneimittelwechselwirkungspotential mit Bicalutamid nachgewiesen wurde, war die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid um bis zu 80% erhöht. Für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Cyclosporin und Kalziumkanal-Blockern sollte Vorsicht geübt werden. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Nebenwirkung vorliegen. Für Cyclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxidation hemmen können, wie z.B. Cimetidin oder Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit genau zu überwachen, wenn Bicalutamid bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulantien erhalten.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln wie Klasse IA- (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III- Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), die Torsade des Pointes auslösen können, mit Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist kontraindiziert bei Frauen und darf schwangeren oder stillenden Frauen nicht verabreicht werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Jedoch sollte bemerkt werden, dass fallweise Schläfrigkeit auftreten kann. Jeder betroffene Patient sollte vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in diesem Abschnitt wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥1/10)
häufig (≥1/100, <1/10)
gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
selten (≥1/10.000, <1/1.000)
sehr selten (<1/10.000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	***Häufigkeit***	***Bicalutamid 50 mg (+ LHRH-Analoga)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem und Utikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt [a] (es wurde über tödliche/ lebensbedrohliche Fälle berichtet), Herzinsuffizienz[a]
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankungen[b] (es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Obstipation, Nausea
	Häufig	Dyspepsie, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Lebertoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie[c]
	Selten	Leberinsuffizienz[d] (es wurde über tödliche/ lebensbedrohliche Fälle berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Haarausfall, Hirsutismus/ Nachwachsen der Haare, trockene Haut, Juckreiz, Hautausschlag
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Empfindlichkeit der Brust[e]
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ödem
	Häufig	Schmerzen im Brustkorb
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

[a] Wurde in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten und Antiandrogenen zur Behandlung von Prostatakrebs beobachtet. Das Risiko erschien erhöht bei der Verwendung von Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten, es gab allerdings kein erhöhtes Risiko bei einer Monotherapie von Prostatakrebs mit Bicalutamid 150 mg.

[b] Wurde als Nebenwirkung aufgrund der Meldungen nach Markteinführung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde aufgrund des Auftretens von Interstitieller Pneumonie während der Behandlungsphase der 150 mg EPC Studien angegeben.

[c] Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich trotz fortgesetzter Therapie bzw. nach Therapieende.

[d] Wurde als Nebenwirkung aufgrund der Meldungen nach Markteinführung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde aufgrund des Auftretens von Leberinsuffizienz während der Behandlungsphase bei Patienten des open-label Bicalutamid Arms der 150 mg EPC Studien angegeben.

[e] Kann durch gleichzeitige Kastration vermindert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrung beim Menschen über eine Überdosierung. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse dürfte nicht sinnvoll sein, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachweisbar ist. Eine allgemeine unterstützende Behandlung, wozu eine häufige Überwachung der vitalen Funktionen gehört, ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene.
ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es wird an Androgenrezeptoren gebunden, ohne die Genexpression zu aktivieren, und hemmt somit den Androgenstimulus.

Die Regression von Prostatatumoren basiert auf dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid in einer Untergruppe von Patienten zum „Antiandrogen-Entzugs-Syndrom“ führen.
Bicalutamid ist ein Racemat, wobei die antiandrogene Wirksamkeit beinahe ausschließlich auf das (R)-Enantiomer zurückzuführen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.
Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasma-Eliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche aufweist.
Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid kommt es im Vergleich zum (S)-Enantiomer zu einer etwa zehnfach höheren Konzentration des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.
Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 9 µg/ml werden bei täglicher Dosierung von 50 mg Bicalutamid erreicht. Im Steady State macht das (R)-Enantiomer, welches den dominierenden Anteil am therapeutischen Effekt hat, 99% der gesamten Enantiomere im Plasma aus.
Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma ausgeschieden wird.
Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96%, das (R)- Bicalutamid zu 99,6%) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung): seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden. Nach der Ausscheidung in der Galle findet eine Hydrolyse der Glukuroniden statt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein reiner und potenter Androgen-Rezeptor-Antagonist bei Versuchstieren und Menschen. Die wichtigste sekundäre Wirkung beruht auf einer Induktion von CYP 450 abhängigen mischfunktionellen Oxidasen in der Leber. Beim Menschen wurde eine Enzyminduktion nicht beobachtet. Veränderungen der Zielorgane bei Tieren sind eindeutig auf die primäre und sekundäre pharmakologische Wirkung von Bicalutamid zurückzuführen. Diese umfassen eine Involution von Androgen-abhängigen Geweben; Schilddrüsen-, Leber- und Leydig-Zell-Hyperplasien und -Neoplasien oder -Krebs; Störungen bei der Geschlechtsdifferenzierung beim männlichen Nachwuchs; reversible Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung bei den männlichen Tieren.
Studien zur Genotoxizität ergaben kein mutagenes Potential von Bicalutamid. Alle unerwünschten Wirkungen, die in Tierstudien beobachtet wurden, werden hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom als nicht relevant betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat
Tablettenüberzug:
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

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung, Faltschachtel
Die Verpackung beinhaltet 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 oder 280 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer
1–27018
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
30. Mai 2007 / 21. April 2011.
10. Stand der Information
Jänner 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.