Bicalutamid G.L. 50 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 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

In Kombination mit LHRH-Analoga oder nach Orchiektomie (chirurgischer Kastration) beim fortgeschrittenen, metastasierenden Prostatakarzinom (M1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene einschließlich älterer Personen:

1 Tablette (50 mg) 1-mal täglich.

Gleichzeitig muss der Patient mit einem LHRH-Agonisten behandelt werden oder eine chirurgische Kastration durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, bei Durchführung einer Kombinationstherapie mit der Verabreichung von Bicalutamid G.L. 3 Tage vor erstmaliger Gabe des LHRH-Agonisten zu beginnen, oder gleichzeitig mit der chirurgischen Kastration.

Kinder und Jugendliche:

Bicalutamid G.L. ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Bezüglich schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Eine erhöhte Kumulation kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen möglichst immer zur selben Tageszeit mit Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Frauen, Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Initiierung der Behandlung hat unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten zu erfolgen.

Bicalutamid wird in der Leber weitgehend 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.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberinsuffizienz wurden mit Bicalutamid selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet. In schweren Fällen von Leberveränderungen ist die Therapie abzubrechen.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen empfiehlt sich eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion.

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.

Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wurde eine Verminderung der Glukosetoleranz beobachtet. Dies kann sich als Diabetes oder Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit bevorstehendem Diabetes manifestieren. Daher ist bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten erhalten, eine Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht zu ziehen.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt, daher muss bei gleichzeitiger Ver-

abreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geübt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist aufgrund fehlender Erfahrungen besondere Vorsicht geboten.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga.
In vitro-Studien haben gezeigt, dass (R)-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9, 2C19 und 2D6-Aktivität.
In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität konnte ein Arzneimittelwechselwirkungspotential nicht nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) war jedoch 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 Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert, und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Cyclosporin und Calciumkanal-Blockern muss Vorsicht geübt werden.
Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Cyclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.
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).
Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxidation hemmen können (wie Cimetidin und 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf daher Schwangeren und stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es ist dennoch zu beachten, dass Schwindel und/oder Schläfrigkeit eintreten können. Betroffene Patienten haben entsprechend vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die Häufigkeitsgruppierungen gemäß folgender Konvention 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;
Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Systemorganklassen	***Häufigkeit***	***Bicalutamid 50 mg (+ LHRH-Analogon)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
	Gelegentlich	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnahme der Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz[1], Myokardinfarkt[1] Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet.

	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenkrankheit Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet.
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Sehr häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Nausea
	Häufig	Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz
	Selten	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen[2,3]	Häufig	Lebertoxizität, Gelbsucht, Hypertransa-minasämie, Cholestase[2]
	Selten	Leberversagen[3] Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet.
Erkrankungen der Haut und des Un-terhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, tro-ckene Haut, Juckreiz, Ausschlag
	Selten	Photosensibilitätsreaktion
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorga-ne und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust[4]
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Be-schwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ödem
	Häufig	Thorakale Schmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

1 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.

2 Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich trotz fortgesetzter Therapie bzw. nach Therapieende (siehe Abschnitt 4.4).

3 In seltenen Fällen trat bei Patienten, die mit Bicalutamid behandelt wurden Leberinsuffizienz auf. Eine periodische Leberfunktionsüberwachung ist in Betracht zu ziehen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

4 Kann durch gleichzeitige Kastration vermindert werden.

Es wurden kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie Angina pectoris, sowie Reizleitungsstörungen, unter anderem PR- und QT-Verlängerungen, Arrhythmien und nicht spezifische EKG-Veränderungen beobachtet. Zusätzlich wurden im Rahmen von klinischen Studien während der Behandlung mit Bicalutamid plus einem LHRH-Analogon folgende Nebenwirkungen (als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Meinung der untersuchenden Kliniker mit einer Häufigkeit ≥1%) berichtet. Es wurde keine Kausalbeziehung dieser Ergebnisse mit der Arzneimitteltherapie hergestellt und einige dieser Nebenwirkungen treten häufig bei älteren Patienten auf:

Systemorganklassen	***Bicalutamid + LHRH-Analogon***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus, Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaflosigkeit, zerebrale Ischämie, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Visuseinschränkungen
Herzerkrankungen	Angina pectoris, myokardiale Ischämie
Gefäßerkrankungen	Thromboembolien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Schwitzen
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen im Beckenbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Frösteln
Untersuchungen	Gewichtsverlust

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

Hinsichtlich Überdosierung gibt es keine Erfahrungen beim Menschen. 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 den Wildtyp- oder normalen Androgenrezeptor 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 zu einer etwa zehnfachen Kumulation des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.
Steady State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 9 μg/ml werden bei der täglichen Verabreichung von Bicalutamid-Dosen von 50 mg beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Wirkstoffmenge aus.
Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es gibt Anzeichen dafür, dass bei Personen 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)-Enantiomer zu >99%) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung), seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und führt im Tierversuch zu einer Induktion von mischfunktionellen Oxidasen. Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren hängen mit diesen Wirkungen zusammen. Beim Menschen wurde eine Enzyminduktion nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant betrachtet.
Atrophie der Samenkanälchen ist bei Antiandrogenen ein vorhersehbarer Klasseneffekt und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Eine vollständige Aufhebung der Hodenatrophie erfolgte 24 Wochen nach einer zwölfmonatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten, obwohl in Reproduktionsstudien die funktionelle Aufhebung 7 Wochen nach Ablauf eines elfwöchigen Dosierungszeitraums erwiesen war. Eine gewisse Zeit der Subfertilität oder Infertilität sollte beim Menschen angenommen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Povidon
Crospovidon
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol (PEG 4000)

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-Blisterpackungen mit 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer
1–27136

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
9. August 2007 / 17. August 2015

10. Stand der Information
Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.