Bicalutamid Hexal 150 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 150 mg-Filmtablette enthält 200,66 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, runde Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid Hexal ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten: 1 Tablette (150 mg) 1-mal täglich mit oder ohne Nahrung.

Bicalutamid Hexal sollten ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung eingenommen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen 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 Bicalutamid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Gabe von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.5)
- Frauen sowie Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung sollte nur unter der unmittelbaren Aufsicht eines Facharztes begonnen werden.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass die Elimination bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verlangsamt sein kann, was zu einer Kumulation von Bicalutamid führen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Wegen möglicher Leberveränderungen sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden. Es wird erwartet dass die Mehrheit der Veränderungen in den ersten 6 Monaten der Bicalutamid-Therapie auftritt.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden während der Behandlung mit Bicalutamid selten beobachtet und es wurden tödliche Fälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Veränderungen sollte die Bicalutamid-Therapie abgebrochen werden.

Bei Patienten mit einer objektiven Progression der Erkrankung und einem erhöhten PSA-Wert sollte ein Abbruch der Behandlung mit Bicalutamid in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die eine Herzerkrankung haben, wird eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

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 dem Beginn der Behandlung mit Bicalutamid das Nutzen- Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Bicalutamid hemmt Cytochrom P450 (CYP 3A4), daher ist bei der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 200,66 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass (R)-Bicalutamid die Aktivität von CYP3A4 hemmt, und in geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP2C9, 2C19 und 2D6.

Obwohl klinische Studien mit Phenazon als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität keinen Hinweis auf mögliche Wechselwirkungen mit Bicalutamid ergaben, war die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) nach gleichzeitiger Verabreichung mit Bicalutamid über 28 Tage um bis zu 80 % erhöht. Für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite könnte ein derartiger Anstieg relevant sein. Daher ist die gleichzeitige

Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und bei gleichzeitiger Gabe von Bicalutamid und Verbindungen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Bei diesen Arzneimitteln kann eine Dosisreduktion notwendig sein, insbesondere, bei Anzeichen für verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei Ciclosporin wird empfohlen, nach Beginn oder Beendigung einer Bicalutamid-Therapie die Plasmakonzentrationen und den klinischen Zustand engmaschig zu überwachen.
Bei der Verordnung von Bicalutamid zusammen mit anderen Arzneimitteln, die die Arzneimitteloxidation hemmen können, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Theoretisch könnte dies die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen.
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein Antikoagulans vom Cumarin-Typ, aus seiner Proteinbindung verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit bei Patienten, die bereits Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten, engmaschig zu überwachen, wenn die Behandlung mit Bicalutamid begonnen wird.
Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, wie Klasse IA- (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III- Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) die Torsade de Pointes auslösen können, 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 Frauen oder stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Fertilität

In Tierstudien wurde eine reversible Störung der männlichen Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Von einer vorübergehenden verminderten Zeugungsfähigkeit oder Unfruchtbarkeit beim Mann ist auszugehen.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Fähigkeit von Patienten Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt.
Es sollte jedoch beachtet werden, dass zeitweise Schwindel und Somnolenz auftreten können. Betroffene Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in diesem Abschnitt wie folgt definiert:

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)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, angioneurotisch Ödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Somnolenz
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung[1] (tödliche Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Ikterus, Hypertransaminasämie[2]
	Selten	Leberversagen[3] (tödliche Ausgänge wurden berichtet)
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Alopezie, Hirsuitismus/erneutes Haarwachstum, trockene Haut[4], Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust[5]

der Brustdrüse	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme
Untersuchungen	Häufig	erhöhtes Körpergewicht
	Gelegentlich	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)

[1] Nach Durchsicht der Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung angeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Anzahl der berichteten Fälle von interstitieller Pneumonie während einer randomisierten Behandlungsdauer der 150 mg EPC-Studien festgelegt.

[2] Leberveränderungen sind selten schwer und häufig nur vorübergehend und sind während der Fortsetzung der Therapie oder Therapieende abgeklungen oder haben sich verbessert (siehe Abschnitt 4.4).

[3] Nach Durchsicht der Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung angeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Anzahl der berichteten Fälle von Leberversagen bei Patienten, die eine Behandlung im Rahmen des nicht verblindeten Teils der 150 mg EPC-Studien festgelegt.

[4] Den Kodierungsrichtlinien der EPC Studien zufolge, wurde die Nebenwirkung „trockene Haut“ mit dem COSTART-Ausdruck „Rash“ bezeichnet. Für die 150 mg Bicalutamid-Dosis kann deshalb keine Angabe der Häufigkeit festgelegt werden, es wird aber die selbe Häufigkeit wie für die 50 mg-Dosis angenommen.

[5] Die Mehrheit der Patienten, die 150 mg Bicalutamid als Monotherapie erhalten, entwickelt eine Gynäkomastie und/oder bekommt Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5% der Patienten als schwerwiegend erachtet. Die Gynäkomastie wird sich unter Umständen nach Abbruch der Therapie nicht spontan zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung. (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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 Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist und nicht unverändert im Urin wiedergefunden wird. Eine allgemeine unterstützende Behandlung, einschließlich häufiger Überwachung der vitalen Funktionen, ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Substanzen, Antiandrogene.
ATC-Code: L02BB03.

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität. Es bindet an Androgenrezeptoren, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt so die androgene Stimulation. Das Ergebnis dieser Hemmung ist die Rückbildung von Prostatatumoren. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Bicalutamid ist ein Racemat, für dessen antiandrogene Wirkung fast ausschließlich das (R)-Enantiomer verantwortlich ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bicalutamid 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokalisiertem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) nicht-metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen Bicalutamid 150 mg als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4% und 30,7% aller mit Bicalutamid bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.
Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1. Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	***Ereignisse (%)bei Bicalutamid-Patienten***	***Ereignisse (%)bei Placebo-Patienten***	***Hazard Ratio (95%-CI)***
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 bis 0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 bis 0,78)
Radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 bis 0,91)

Tabelle 2. Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Todesfälle (%) bei Bicalutamid-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Hazard Ratio (95%-CI)
Watchful waiting (Beobachtendes Abwarten)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 bis 1,01)
Strahlentherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 bis 0,95)
Radikale Prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 bis 1,39)

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR=1,16; 95% CI 0,99 bis 1,37). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert. Letzteres hat eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche.
Bei täglicher Gabe von Bicalutamid akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache.
Bei täglicher Verabreichung von 150 mg-Dosen von Bicalutamid wurden Steady-state-Plasmaspiegel des (R)-Enantiomers von etwa 22 µg/ml beobachtet. Im Steady-State macht das hauptsächlich wirksame (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Enantiomerenmenge aus.
Die pharmakokinetischen Eigenschaften des (R)-Enantiomers werden weder durch das Alter der Patienten noch durch Nierenfunktionsstörungen oder leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen beeinflusst. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

Biotransformation und Elimination

Bicalutamid ist in hohem Maße an Proteine gebunden (Racemat zu 96%, (R)-Bicalutamid zu 99,6%) und wird extensiv metabolisiert (durch Oxidation und Glukuronidierung); seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Nieren und Galle ausgeschieden. Die Hydrolyse der Glukuronide setzt nach der Ausscheidung in die Galle ein. Verändertes Bicalutamid wird kaum im Urin gefunden.
In einer klinischen Studie betrug die durchschnittliche Konzentration von (R)-Bicalutamid im Sperma von Männern, die Bicalutamid 150 mg einnahmen, 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potenziell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr 0,3 µg/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Veränderungen bei der Nachkommenschaft auszulösen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen am Zielorgan, einschließlich einer Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, werden auf diese Wirkung zurückgeführt. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant erachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Hodenatrophien waren 24 Wochen nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Ratten vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion der Reproduktionsstudien 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war. Einen Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon K 30, Maisstärke, Magnesiumstearat.

Tablettenüberzug

Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Polysorbat 80.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar/Aluminium Blister.

Packungsgrößen: 5, 10, 14, 20, 28, 30, 90 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH,1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–28569

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. September 2009/ 1. Oktober 2011

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.