
Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

Pfleger

Bicalutin® 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutin® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil: Eine Filmtablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, runde, bikonvexe 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, Art und Dauer 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Das Arzneimittel kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung akkumulieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Bicalutamid oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bicalutamid ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

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

Bicalutamid wird 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.

Unter Bicalutamid wurde in seltenen Fällen eine schwere Leberschädigung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Veränderungen sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

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

Da keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), sollte Bicalutamid bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakologischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga nachgewiesen.

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 *in-vitro*-Studien auf eine mögliche Hemmung von Cytochrom 3A4 durch Bicalutamid hinweisen, zeigt eine Anzahl klinischer Studien, dass das Ausmaß dieser Hemmung für die meisten über Cytochrom P450 metabolisierten Arzneimittel wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist.

Dennoch könnte die durch Bicalutamid verursachte Hemmung von CYP 3A4 bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die in der Leber metabolisiert werden, 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 eine 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.

Dies könnte die Bicalutamid-Plasmakonzentrationen erhöhen, was theoretisch zu vermehrten Nebenwirkungen führen könnte.

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 Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig zu überwachen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend, da dieses Arzneimittel nicht bei Frauen angewendet wird.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings sollte beachtet werden, dass es gelegentlich zu Benommenheit oder Somnolenz kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Alle davon betroffenen Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem und Urtikaria

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö, Übelkeit

Selten: Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörungen (erhöhte Transaminasen-Spiegel, Cholestase und Gelbsucht)¹

Sehr selten: Leberversagen²

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus

Selten: Trockene Haut

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Druckempfindlichkeit der Brust³, Gynäkomastie³

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Hitzewallungen³

Häufig: Asthenie

¹ Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich unter fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

² Bei mit Bicalutamid behandelten Patienten kam es in sehr seltenen Fällen zu einem Leberversagen, allerdings wurde ein Kausalzusammenhang nicht sicher nachgewiesen. Regelmäßige Leberfunktionstests sind zu erwägen (siehe auch Abschnitt 4.4).

³ Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

Darüber hinaus wurden in klinischen Studien während einer Behandlung mit Bicalutamid mit/ohne einem/ein LHRH-Analagon die folgenden unerwünschten Ereignisse beschrieben:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie

Sehr selten: Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Diabetes mellitus, Gewichtszunahme

Gelegentlich: Anorexie, Hyperglykämie, Gewichtsabnahme

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Somnolenz

Herzerkrankungen

Sehr selten: Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Leitungsstörungen einschließlich einer Verlängerung des PR- und QT-Intervalls, Arrhythmien und unspezifische EKG-Veränderungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Dyspepsie, Blähungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Schwitzen, Hirsutismus

Gelegentlich: Alopezie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nykturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: verminderte Libido, erektile Dysfunktion, Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, allgemeine Schmerzen, Schmerzen im Bereich des Beckens, Schüttelfrost

Gelegentlich: Abdominalschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Da Bicalutamid zu den Anilid-Verbindungen gehört, besteht ein theoretisches Risiko für das Auftreten einer Methämoglobinurie. Bei Tieren wurde nach einer Überdosierung eine Methämoglobinurie beobachtet. Entsprechend kann bei einem Patienten mit akuter Intoxikation eine Zyanose auftreten. 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, Antiandrogene

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 (E171)

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

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC/Aluminium-Folie)

Packungsgrößen: 30 **N1** und 90 **N3** Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. R. Pflieger
Chemische Fabrik GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pflieger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

70595.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21.12.2007

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2007

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig