

# Bicalutamid Winthrop® 50 mg Filmtabletten

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bicalutamid Winthrop® 50 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid. Enthält Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

Weißer, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Markierung BCM 50 auf einer Seite.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH- (Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten

1-mal täglich eine Filmtablette.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtablette sollte 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 nicht indiziert.

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 (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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 verlang-

samten 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 Leberfunktions-tests 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 (Creatinin-Clearance < 30 ml/min), sollte Bicalutamid bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten 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 P450 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 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 Antikoagulantien 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

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, unbekannt (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: Diarrhoe, Übelkeit.

Selten: Erbrechen.

*Leber- und Gallenerkrankungen*

Häufig: Leberfunktionsstörungen (erhöhte Transaminasen-Spiegel, Cholestase und Gelbsucht)<sup>1</sup>.

Sehr selten: Leberversagen<sup>2</sup>.

*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 Brust<sup>3</sup>, Gynäkomastie<sup>3</sup>.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Sehr häufig: Hitzewallungen<sup>3</sup>.

Häufig: Asthenie.

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

<sup>2</sup> 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).

<sup>3</sup> Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

Darüber hinaus wurden in klinischen Studien während einer Behandlung mit Bicalutamid mit/ohne einem/ein LHRH-Analogen 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.

*Herzkrankungen*

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 Form 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 Antandrogen 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 Potential 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.), Natriumdoodecylsulfat.

#### Überzug

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

10, 30, 90 Filmtabletten.

In Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC/Aluminiumfolie).

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

**Winthrop Arzneimittel GmbH**

Industriestraße 10

82256 Fürstenfeldbruck

Tel.: 0 81 41/35 72 -0

Fax: 0 81 41/35 72 -599

## 8. Zulassungsnummer

69836.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

08. 01. 2008

## 10. Stand der Information

März 2008

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig