ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalut 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstige Bestandteile 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 Filmtablette mit der Prägung BCM 50 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Prostatakrebs in fortgeschrittenem Stadium in Kombination mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing Hormon (LHRH)-Analogon oder einer chirurgischen Kastration.

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene Männer einschließlich ältere Menschen: Einmal täglich 50 mg (1 Tablette) immer zur gleichen Zeit (im Allgemeinen morgens oder abends).

Kinder und Jugendliche:
Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

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

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion kann es zu einer Kumulation des Arzneimittels kommen (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl keine Erfahrungen vorliegen, könnte in diesem Fall theoretisch eine Dosis von 1 Tablette jeden zweiten Tag erwogen werden.

Art der Anwendung
Die Tabletten sollten als Ganzes mit Flüssigkeit eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Bicalutamid ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichtkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Verabreichung von Bicalutamid mit Terfenadin, Astemizol und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung sollte unter der direkten Aufsicht durch einen Facharzt eingeleitet werden. [this may not apply to all EU member states]

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass die Ausscheidung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verlangsamt sein kann, was zu einer vermehrten Anhäufung von Bicalutamid führen kann. Bei der Verabreichung von Bicalutamid an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

In seltenen Fällen wurden während der Anwendung von Bicalutamid erhebliche Leberfunktionsstörungen und Leberversagen beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls die Leberfunktionsstörungen ein erhebliches Ausmaß erreichen, muss die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Aufgrund möglicher Leberfunktionsstörungen sollte die regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion in Erwägung gezogen werden. Es ist zu erwarten, dass die überwiegende Anzahl der Veränderungen innerhalb der ersten 6 Monate der Bicalutamid-Behandlung auftreten.

Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wurde eine verringerte Glukosetoleranz beobachtet. Diese äußert sich in Form einer Diabetes-Erkrankung oder bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes im Verlust der Blutzuckerkontrolle. Bei Patienten, die gleichzeitig zu Bicalutamid auch mit LHRH-Agonisten behandelt werden, ist deshalb die Überwachung der Blutzuckerwerte in Betracht zu ziehen.

Bicalutamid hemmt erwiesenermaßen Cytochrom P450 (CYP 3A4), weshalb Vorsicht geboten ist, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die über CYP 3A4 metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte für eine QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren dafür und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) sollte der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potentials für Torsade-de-Pointes vor Beginn der Behandlung mit Bicalutamid abwägen.

Eine Antiandrogentherapie kann morphologische Veränderungen bei Spermatozoen verursachen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und bei Patienten, die Bicalutamid erhielten, keine solchen Veränderungen berichtet wurden, sollten Patienten und/oder ihre Partner während und 130 Tage nach der Behandlung mit Bicalutamid eine angemessene Verhütung durchführen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Bicalutamid behandelt wurden, wurde über eine Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung von Cumarin berichtet, die zu einer Erhöhung der Prothrombinzeit (PT) und des International Normalized Ratio (INR) führen kann. Einige Fälle wurden mit einem Blutungsrisiko in Verbindung gebracht. Eine engmaschige Überwachung von PT/INR wird empfohlen und eine Dosisanpassung der Antikoagulanzien sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise für pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass das R-Enantiomer von Bicalutamid die Aktivität von CYP 3A4 und in geringerem Ausmaß die Aktivität von CYP 2C9, 2C19 und 2D6 hemmt.

Obwohl In-vitro-Studien, bei denen Antipyrin als Indikator für die Cytochrom P450 (CYP) Aktivität keinerlei Hinweise für ein Wechselwirkungspotential mit Bicalutamid ergaben, erhöhte sich die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) um bis zu 80 %, wenn gleichzeitig für 28 Tage Bicalutamid verabreicht wurde. Eine Zunahme in dieser Größenordnung könnte bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten 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 der Verordnung von Bicalutamid zusammen mit anderen Arzneimitteln, die den Oxidationsprozess in der Leber hemmen können, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, sollte vorsichtig vorgegangen werden. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bicalutamid wurde über eine erhöhte Wirkung der Protombinationszeit (PT) und des International Normalized Ratio (INR) berichtet. Es wird daher empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid bei Patienten, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulanzien erhalten, die PT/INR engmaschig zu überwachen und eine Anpassung der Antikoagulanziendosis zu erwägen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängerm kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die in der Lage sind Torsade de Pointes auszulösen, wie Arzneimittel der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) Antiarrhythmika, Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an Schwangere verabreicht werden.

Stillzeit
Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität
In Tierstudien wurden reversible Beeinträchtigungen der männlichen Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es ist mit einem Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann zu rechnen.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass es zeitweise zu Schwindel und Schläfrigkeit kommen kann. Bei Patienten, die davon betroffen sind, ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt werden die Nebenwirkungen definiert wie folgt: 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).

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen

System/Organklasse	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit. Angioödem und Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühle
	Häufig	Schläfrigkeit
Herzerkrankungen	Häufig	Myocardinfarkt (fatale Ausgänge wurden berichtet)[a], Herzinsuffizienz[a]
	Unbekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung[b] (fatale Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit
	Häufig	Dyspepsie, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämic
	Selten	Leberversagend (fatale Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hirsuitismus/wiederkehrender Haarwuchs, trockene Haut, Pruritus, Hautauschlag
	Selten	Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Brustschmerzc[c]
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ödeme
	Häufig	Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

[a] Beobachtet in einer pharmako-epidemologischen Studie über LHRH-Agonisten und Antiandrogene die bei der Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurden. Das Risiko scheint erhöht zu sein, wenn 50 mg Bicalutamid zusammen mit LHRH-Agonisten gegeben wurde, aber es wurde keine erhöhtes Risiko bei Gabe von 150 mg Bicalutamid als Monotherapie aufgezeigt.

[b] Aufgeführt als Nebenwirkung, die aus der Beurteilung von Daten nach Markteinführung resultieren. Die Häufigkeit wurde anhand des berichteten Auftretens von „interstitieller Lungenerkrankung“ während einer Behandlung innerhalb einer randomisierten EPC-Studie mit 150 mg bestimmt

[c] Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich unter fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Behandlung.

[d] Aufgeführt als Nebenwirkung, die aus der Beurteilung von Daten nach Markteinführung resultieren. Die Häufigkeit wurde anhand des berichteten Auftretens von „Leberversagen“ während einer Behandlung innerhalb einer randomisierten EPC-Studie mit 150 mg bestimmt.

[e] Kann durch eine begleitende Kastration verringert werden.

Erhöhte PT/INR: In der Überwachung nach der Markteinführung wurde über Wechselwirkungen von Cumarin-Antikoagulanzien mit Bicalutamid berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle von Überdosierung bei Menschen bekannt. Es gibt kein spezifisches Antidot, es muss eine symptomatische Behandlung erfolgen. Eine Dialyse ist wahrscheinlich nicht wirksam, da Bicalutamid stark an Proteine gebunden ist und im Urin nicht unverändert wiedergefunden wird. Indiziert sind allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der laufenden Überwachung der Vitalparameter.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene, ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen und hat keine zusätzliche endokrine Wirkung. Es wird an Androgenrezeptoren gebunden, ohne die Genexpression zu aktivieren, und hemmt somit die Androgenstimulation. Das Ergebnis dieser Hemmung ist die Rückbildung von Prostatatumoren. Aus klinischer Sicht kann eine Unterbrechung der Behandlung bei einer Untergruppe der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Bicalutamid liegt als Racemat vor, wobei die antiandrogene Aktivität, nahezu ausschließlich vom (R)-Enantiomer ausgeht

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit. Bei täglicher Gabe von Bicalutamid

kumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zum (S)-Enantiomer um etwa das Zehnfache.

Die *Steady-state*-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 9 Mikrogramm/ml werden die täglichen Verabreichung von 50mg Bicalutamid beobachtet. Im *Steady-state* macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Wirkstoffmenge aus.

Verteilung
Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat zu 96 %, (R)-Enantiomer >99%). In Tierversuchen wurde bei Ratten eine Passage der Blut-Hirn-Schranke beobachtet. Bicalutamid wird durch Oxidation und Glucuronidierung metabolisiert. Seine Metaboliten werden zu etwa gleichen Anteilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden. Nach Ausscheidung über die Galle findet eine Hydrolyse der Glucuronide statt. Im Urin findet sich kaum unverändertes Bicalutamid.

Biotransformation
Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer schneller eliminiert. Letzteres hat eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr einer Woche.
Bei täglicher Gabe von Bicalutamid reichert sich das (R)-Enantiomer aufgrund seiner langen Halbwertszeit im Plasma etwa um das Zehnfache an.

Während der täglichen Verabreichung von 50 mg Bicalutamid werden Steady-State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von etwa 9 Mikrogramm/ml beobachtet. Der Steady-State wird nach etwa einem Monat täglicher Einnahme erreicht. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Enantiomere aus.

Elimination
In einer klinischen Studie betrug die mittlere Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten, 4,9 Mikrogramm/ml. Die Bicalutamid-Menge, die während des Geschlechtsverkehrs potenziell an eine Partnerin abgegeben wird, ist gering und entspricht bei Extrapolation möglicherweise etwa 0,3 Mikrogramm/kg. Dies liegt unter dem, was erforderlich ist, um Veränderungen bei den Nachkommen von Versuchstieren herbeizuführen.
Besondere Patientengruppen
Die pharmakokinetischen Eigenschaften des (R)-Enantiomers werden weder durch das Alter des Patienten noch durch Nierenfunktionsstörungen oder leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein starkes Antiandrogen und ein Oxidase-Enzym-Induktor mit gemischter Funktion bei Tieren.

Neben Veränderungen der Zielorgane werden bei Tieren auch Schilddrüsentumore beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist unbekannt. Beim Menschen wurde keine Enzyminduktion beobachtet.

Die Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhergesagter Klasseneffekt mit Antiandrogenen und wurde für alle untersuchten Spezies beobachtet. Eine Erholung der Hodenatrophie trat vier Monate nach einer 6-monatigen Studie an Ratten mit einer humanrelevanten Exposition gegenüber Bicalutamid auf, jedoch nicht nach 24 Wochen nach einer 12-monatigen Studie. Sechs Monate

nach einer 12-monatigen Studie bei Hunden mit 3- bis 7-fach höherer Exposition als beim Menschen erholte sich die Hodenatrophie.

Nach 11 Wochen zeigten männliche Ratten bei einer für den Menschen relevanten Exposition eine verlängerte Zeit bis zur erfolgreichen Paarung. Nach 7 Wochen ohne Dosierung wurde eine Erholung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Povidon K-29/32, Crospovidon
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 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-Blisterpackung, Schachtel.
Packungsgrößen: 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen

Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73108.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 12-01-2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 30-10-2011

10. STAND DER INFORMATION

11/2020

Für die deutsche Fachinformation zusätzlich:

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung, Schachtel.
Packung mit 10 Filmtabletten
Packung mit 30 Filmtabletten (N1)
Packung mit 90 Filmtabletten (N3)
Packung mit 100 Filmtabletten

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig