

Bicalutamid PUREN 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid PUREN 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 60,44 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung BCM 50 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten:

1-mal täglich eine 50 mg Filmtablette oral einnehmen.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte ununterbrochen mindestens 3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem LHRH-Analagon oder zur gleichen Zeit wie eine operative Kastration begonnen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Art der Anwendung

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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 extensiv in der Leber metabolisiert. Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass es bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen zu einer langsameren Elimination, und dadurch zu einer vermehrten Akkumulation von Bicalutamid kommen kann. Daher darf Bicalutamid bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet 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.

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

Bei männlichen Patienten, die mit LHRH-Agonisten behandelt wurden, wurde eine verminderte Glucosetoleranz beobachtet. Diese kann sich bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes als Diabetes oder einem Verlust der glykämischen Kontrolle manifestieren. Daher sollte bei Patienten, die mit Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten behandelt werden, der Blutzucker überwacht werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt; daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bicalutamid nicht einnehmen.

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

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise auf pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga.

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 klinischen Studien mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität kein Interaktionspotenzial mit Bicalutamid nachgewiesen werden konnte, war die mittlere Midazolam-

Exposition (AUC) nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid um bis zu 80 % erhöht. Für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Wirkstoffen wie Ciclosporin und Kalziumkanal-Blockern ist Vorsicht geboten. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn verstärkte oder unerwünschte Wirkungen auftreten. Für Ciclosporin wird empfohlen, Plasmakonzentrationen und den klinischen Zustand zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie engmaschig zu überwachen.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Arzneimitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen können, z. B. 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 zeigten, dass Bicalutamid Warfarin, ein Antikoagulans vom Cumarin-Typ, aus seiner Proteinbindung verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit engmaschig zu überwachen, wenn Bicalutamid bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulanzen erhalten.

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern 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 Arzneimitteln 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).

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur in Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Bicalutamid hat vermutlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist jedoch zu beachten, dass gelegentlich Schläfrigkeit auftreten kann. Betroffene Patienten sollten Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Den in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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 Häufig	Schwindel Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig Unbekannt	Myocardinfarkt (tödliche Ausgänge wurden berichtet) ⁴ , Herzinsuffizienz ⁴ QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung ⁵ (tödliche Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit Dyspepsie, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Selten	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie ¹ Leberversagen ² (tödliche Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Selten	Alopezie, Hirsutismus/erneutes Haarwachstum, trockene Haut, Rash Photosensitivitätsreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig Häufig	Gynäkomastie und Druckempfindlichkeit der Brust ³ Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Häufig	Asthenie, Ödeme Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

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

² 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.

³ Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

⁴ Beobachtet in einer pharmako-epidemiologischen Studie über LHRH-Agonisten und Antiandrogene, die zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurden. Das Risiko schien erhöht zu sein, wenn 50 mg Bicalutamid zusammen mit LHRH-Agonisten gegeben wurde, aber es wurde keine erhöhte Risiko bei Gabe von 150 mg Bicalutamid als Monotherapie bei Prostatakrebs aufgezeigt.

⁵ 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.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor. 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: Antiandrogene, ATC-Code: L02BB03

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen, ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es bindet an Androgen-Rezeptoren, ohne die Genexpression zu aktivieren, und hemmt dadurch den Androgen-Stimulus. 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 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.

Verteilung

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

Biotransformation

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.

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

Elimination

In einer klinischen Studie betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid die durchschnittliche Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4,9 Mikrogramm/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potentiell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr 0,3 Mikrogramm/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Effekte bei der Nachkommenschaft auszulösen.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es gibt Hinweise dafür, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen am Zielorgan, einschließlich einer Tumorinduktion bei Tieren, werden auf diese Wirkung zurückgeführt.

Keines der Ergebnisse aus den präklinischen Tests wird für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Povidon K-29/32

Crospovidon

Natriumdodecylsulfat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Überzug

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/Alu-Blisterpackungen

30 und 90 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2,

Valletta Waterfront,

Floriana FRN 1914

Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

67925.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.12.2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

