

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid axcount 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid als Wirkstoff.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Enthält auch 62,7 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga-Therapie oder einer chirurgischen Kastration.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten

Die Dosierung beträgt eine 50 mg Filmtablette, einmal täglich oral eingenommen.

Gleichzeitig muss der Patient mit einem LHRH-Agonisten behandelt werden oder eine chirurgische Kastration durchgeführt werden. Grundsätzlich wird empfohlen, bei Durchführung einer Kombinationstherapie mit der Verabreichung von Bicalutamid axcount 3 Tage vor erstmaliger Gabe des LHRH-Agonisten oder zeitgleich mit einer chirurgischen Kastration zu beginnen.

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es bestehen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen kann es zu einer erhöhten Kumulation kommen (siehe Abschnitt 4.4.).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bicalutamid axcount 50 mg ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Einleitung der Behandlung sollte unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten erfolgen.

Bicalutamid wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion verlangsamt sein könnte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Deswegen sollte Bicalutamid bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten regelmäßige Leberfunktionstests erwogen werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Bicalutamid zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden selten während einer Bicalutamidbehandlung beobachtet, und es wurden tödliche Verläufe berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden Leberveränderungen sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wird eine verminderte Glukosetoleranz beobachtet. Diese kann sich als Diabetes oder Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes manifestieren. Daher sollte bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten erhalten, die Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht gezogen 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).

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

Bei Patienten mit Herzerkrankungen ist eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion ratsam.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung sowie bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern könnten (siehe Abschnitt 4.5) sollte der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Eine Antiandrogentherapie kann morphologische Veränderungen an Spermatozoen hervorrufen. Wenngleich die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und bei mit Bicalutamid behandelten Patienten keine solchen Veränderungen berichtet wurden, sollten die Patienten und/oder ihre Partner/innen während und 130 Tage nach der Behandlung mit Bicalutamid eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden.

Eine Potenzierung der Effekte blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarintyp bei Patienten, die gleichzeitig Casodex erhalten, kann zu einer Erhöhung der Prothrombinzeit (PT) und der International Normalised Ratio (INR) führen. Einige solcher Fälle waren mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden.

Eine engmaschige Überwachung der PT/INR wird daher empfohlen und eine Dosis-Anpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Wichtige Informationen über die sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In vitro-Studien haben gezeigt, dass R-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9, -2C19 und -2D6 Aktivität.

In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP) Aktivität konnte kein Arzneimittelwechselwirkungspotenzial mit Bicalutamid nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) war nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid jedoch um bis zu 80 % erhöht. Für Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), und bei der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin und Kalziumkanal-Blocker ist Vorsicht geboten. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Hinweise auf eine verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Ciclosporin wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen und den klinischen Zustand nach Einleitung oder Beendigung einer Bicalutamid-Therapie engmaschig zu überwachen.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen könnten wie z.B. Cimetidin und Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Bicalutamid-Plasmakonzentrationen und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es sind Fälle eines verstärkten Effektes von Warfarin und anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp bekannt, wenn diese zusammen mit Bicalutamid angewendet werden. Daher wird empfohlen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid und blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp die PTR/INR engmaschig zu überwachen und eine Dosisanpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder die Torsade de Pointes auslösen können – wie Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) Antiarrhythmika, Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. – sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf Schwangeren und stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Stillzeit

Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es sollte jedoch bedacht werden, dass es gelegentlich zu Somnolenz kommen kann. Betroffene Patienten sollten entsprechend vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Häufigkeit von unerwünschten Reaktionen

Systemorganklasse	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	Schwindelgefühl
	Häufig	Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt (tödliche Verläufe wurden berichtet) ⁴ , Herzversagen ⁴
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung ⁵ (tödliche Verläufe wurden berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerz Obstipation Übelkeit
	Häufig	Dyspepsie Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Ikterus, Hypertransaminasämie ¹
	Selten	Leberversagen ² (tödliche Verläufe wurden berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie Hirsutismus/erneutes Haarwachstum Trockene Haut Pruritus, Ausschlag
	Selten	Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Schmerzempfindlichkeit der Brust ³
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie Ödem
	Häufig	Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

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

2 Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als unerwünschte Arzneimittelwirkung angeführt. Die Häufigkeit wurde durch das Auftreten von Leberversagen bestimmt, das während der Behandlung mit Bicalutamid im open-label Arm der 150 mg EPC-Studien als Nebenwirkung beobachtet wurde.

3 Kann durch gleichzeitige Kastration reduziert werden.

4 Beobachtet in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten und Antiandrogenen zur Behandlung von Prostatakrebs. Das Risiko schien bei einer Kombination von 50 mg Bicalutamid mit LHRH-Agonisten erhöht zu sein, während bei einer Monotherapie mit 150 mg Bicalutamid zur Behandlung von Prostatakrebs keine Zunahme des Risikos beobachtet wurde.

5 Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als unerwünschte Arzneimittelwirkung angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von interstitieller Pneumonie, die während der randomisierten Behandlungsperiode in den 150 mg EPC-Studien als Nebenwirkung berichtet wurde.

Erhöhte PTR/INR: Bei der Überwachung nach Markteinführung wurde über Wechselwirkungen von Cumarin-Antikoagulantien 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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung bei Menschen vor. Da Bicalutamid zu den Aniliden gehört, besteht das theoretische Risiko der Entwicklung einer Methämoglobinämie. Methämoglobinämie wurde nach Überdosierung bei Tieren beobachtet. Dementsprechend kann ein Patient mit akuter Intoxikation zyanotisch sein.

Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist unter Umständen nicht hilfreich, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachgewiesen wird. Eine allgemeine unterstützende Versorgung, einschließlich engmaschiger Überwachung der Vitalfunktion, ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne weitere endokrine Aktivität. Es bindet sich an den Androgenrezeptor ohne eine Genexpression zu aktivieren, und hemmt somit den Androgenstimulus. Eine Regression von Prostatatumoren resultiert aus dieser Hemmung. Klinisch kann es in einer Untergruppe von Patienten nach Absetzen von Bicalutamid zu einem sogenannten „Antiandrogen-Entzugssyndrom“ kommen.

Bicalutamid ist ein Racemat, wobei seine antiandrogene Wirkung fast ausschließlich mit auf das R-Enantiomer zurückzuführen ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Auswirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96 %, das (R)-Enantiomer zu > 99 %) und weitgehend metabolisiert (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 schnell ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche hat.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid kommt es zu einer etwa 10-fachen Anreicherung des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

Steady-State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 9 µg/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 lag die mittlere R-Bicalutamid Konzentration im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten, bei 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die während des Geschlechtsverkehrs potentiell auf den weiblichen Partner übertragen wird, ist gering und entspricht gemäß Extrapolation etwa 0,3 µg/kg. Dies liegt unter der Menge, die bei Labortieren erforderlich ist, um Veränderungen in der Nachkommenschaft hervorzurufen.

Spezielle Patientengruppen

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unbeeinflusst von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz. Es gibt Hinweise darauf, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen 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 (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 6 Monate nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Hunden vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien an Ratten 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war. Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Povidon

Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm

Opadry OY (bestehend aus Hypromellose, Titandioxid [E171], Propylene glycol)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

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/PVDC/Aluminiumblisterpackungen zu je 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 100, 140, 200 oder 280 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axcount Generika GmbH
Max-Planck-Straße 36 d
61381 Friedrichsdorf
Deutschland

Telefon: 06172-17940-00
Telefax: 06172-17940-40
E-Mail: service@axcount.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93420.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig