

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicamed® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 60 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer einschließlich älteren Patienten

1-mal täglich eine Filmtablette.

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).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bicalutamid ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).
- Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid dürfen nicht zusammen mit Bicalutamid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor dem Beginn der Behandlung mit Bicamed 50 mg das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Wissenschaftliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass es bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu einer verlangsamten Elimination und dadurch zu einer vermehrten Kumulation von Bicalutamid kommen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Wegen möglicher Leberveränderungen sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden. Die Mehrheit der Fälle ist in den ersten 6 Monaten der Behandlung mit Bicalutamid zu erwarten.

Schwere Leberschädigungen und Leberversagen wurden während der Anwendung dieses Arzneimittels selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

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

Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wurde eine Verminderung der Glucose-Toleranz beobachtet. Dieses 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, eine Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht gezogen werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P-450-Systems (CYP 3A4); daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

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 pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und anderen üblicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (insbesondere LHRH-Analoga) nachgewiesen.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicamed 50 mg mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsades de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

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 klinische Studien mit Phenazon als Marker für die Cytochrom-P-450 (CYP)-Aktivität keine Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit Bicalutamid ergaben, erhöhte sich die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) von Midazolam um bis zu 80 % nach gleichzeitiger Verabreichung von Bicalutamid über 28 Tage. Ein derartiger Anstieg könnte für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid und Wirkstoffen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Bei diesen Arzneimitteln kann eine Dosisreduktion notwendig sein, insbesondere, wenn es Hinweise auf eine verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkung gibt. Bei Ciclosporin wird empfohlen, nach Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit Bicalutamid die Plasmakonzentrationen und das Krankheitsbild engmaschig zu überwachen.

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Oxidationsprozesse in der Leber hemmen, wie z.B. Cimetidin und Ketocanazol, 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Fertilität

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

Bicamed® 50 mg Filmtabletten

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.

Allerdings sollte beachtet werden, dass es gelegentlich zu Somnolenz (Schläfrigkeit) kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Alle davon betroffenen Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

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

Es gibt keine Erfahrungen bezüglich der Überdosierung beim Menschen. Es existiert kein spezifisches Antidot. Eine Überdosierung sollte daher symptomatisch behandelt werden. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist und nicht unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, ist eine Dialyse nicht zweckmäßig. Es empfehlen

sich allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Überwachung der Vitalfunktionen des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Nichtsteroidales 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.

Organsystemklasse (MedDRA)	Häufigkeit					
	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie				Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit, Diabetes mellitus, Gewichtszunahme	Anorexie, Hyperglykämie, Gewichtsabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen		Verminderte Libido, Depression				
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Schwindel	Somnolenz	Insomnie			
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt, (über Todesfälle wurde berichtet) ¹ , Herzinsuffizienz			Angina pectoris, Leitungsstörungen einschließlich einer Verlängerung des PR- und QT-Intervalls, Arrhythmien und unspezifische EKG-Veränderungen	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Interstitielle Lungenerkrankung (über Todesfälle wurde berichtet) ² , Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen, Obstipation, Übelkeit	Diarrhö, Dyspepsie, Blähungen	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden	Erbrechen		
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatotoxizität, Ikterus, Leberfunktionsstörungen ³ (Hypertransaminasämie, Cholestase)		Leberversagen ⁴ (über Todesfälle wurde berichtet). Regelmäßige Leberfunktions-tests sind zu erwägen (siehe auch Abschnitt 4.4).		

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Organsystemklasse (MedDRA)	Häufigkeit					
	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Schwitzen, Alopezie, Hirsutis- mus/Nachwach- sen von Haaren, Hautausschlag (Rash); Trockene Haut, Pruritus		Photosensibilität		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie		Nykturie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl der Brust, Gynäkomastie ⁵	Potenzstörungen bis hin zur erek- tilen Dysfunktion				
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ästhenie, Ödeme	allgemeine Schmerzen, Thoraxschmerzen, Schmerzen im Bereich des Be- ckens, Schüttel- frost	Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen			
Untersuchungen		Gewichtszunahme				

- 1 Beobachtung in einer pharmako-epidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostata-Karzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. In der Behandlung mit Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein. Kein erhöhtes Risiko war zu erkennen, wenn Bicalutamid in der Dosierung 150 mg als Monotherapie für die Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurde.
- 2 Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von interstitieller Pneumonie als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase im Bicalutamid-Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.
- 3 Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich unter fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Behandlung. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- 4 Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von Leberversagen als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der offenen Behandlungsphase im Bicalutamid-Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.
- 5 Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

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 einer Woche.

Nach langfristiger Verabreichung von Bicalutamid beträgt die maximale Plasmakonzentration des (R)-Enantiomers etwa das 10-Fache 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 Glukuronidierung). 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 Leydig-

zell-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
 Natriumdodecylsulfat
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]

Überzug
 Lactose-Monohydrat
 Hypromellose
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Bicamed® 50 mg Filmtabletten



mibe GmbH
Arzneimittel

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
Packung mit 30 Filmtabletten
Packung mit 90 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

73094.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

10.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt