

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bicalutamid-Uropharm® 50 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Sie sollte wegen der besseren Compliance stets zur gleichen Tageszeit erfolgen.

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kann es zu einer Kumulation des Wirkstoffs kommen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 extensiv in der Leber metabolisiert. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass die Elimination bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer ist und dies zu Kumulation des Wirkstoffs führen kann. Bei der Gabe von Bicalutamid an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist daher besondere Vorsicht geboten.

Um mögliche Veränderungen der Leber zu erkennen, sind regelmäßige Leberfunktions-tests durchzuführen. Die Mehrheit der Fälle ist in den ersten 6 Monaten der Behandlung mit Bicalutamid zu erwarten.

In seltenen Fällen wurden schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen während der Anwendung dieses Arzneimittels beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten muss die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Da keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), sollte Bicalutamid bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet 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).

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 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 einer geringen therapeutischen Breite relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid zusammen mit Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), und bei der gleichzeitigen Verabreichung von Bicalutamid und Wirkstoffen wie Ciclosporin und Calcium-antagonisten ist Vorsicht geboten.

Bei diesen Arzneimitteln kann eine Dosisreduktion notwendig sein, insbesondere, wenn es Hinweise auf verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt. Bei der Gabe von Ciclosporin wird eine sorgfältige Überwachung der Plasmakonzentrationen und des Krankheitsbildes nach Beginn und oder Beendigung einer Behandlung mit Bicalutamid empfohlen.

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Oxidationsprozess in der Leber hemmen, wie z.B. Cimetidin und Ketoconazol, sollte Bicalutamid mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Theoretisch könnte dies die Bicalutamid-Plasmakonzentrationen erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen.

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 nicht an Schwangere oder stillende Mütter verabreicht werden.

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 zeitweise Schwindel und Somnolenz auftreten können. Bei Patienten, die davon betroffen sind, ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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. Im Zusammenhang mit Bicalutamid wurden in der Monotherapie bzw. in der Kombina-

Bicalutamid-Uropharm® 50 mg Filmtabletten



Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie				Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus, Appetitlosigkeit	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen	verminderte Libido	Depression			
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Somnolenz, Benommenheit, Insomnie	Kopfschmerzen		
Herzerkrankungen		Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet) ⁶ , Herzinsuffizienz ⁶			Angina pectoris, Leitungsstörungen einschl. Verlängerung der PR- und QT-Intervalle, Herzrhythmusstörungen und unspezifische EKG-Veränderungen
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Interstitielle Lungenerkrankung ³ (über Todesfälle wurde berichtet), Atemnot		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit	Dyspepsie, Blähungen, Diarrhö	Mundtrockenheit	Erbrechen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatotoxizität ⁵ , erhöhte Transaminasen, Cholestase, Ikterus		Leberversagen ¹ (über Todesfälle wurde berichtet)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl der Brust ⁴ , Gynäkomastie ⁴ , Impotenz, erektile Dysfunktion		Brustschmerzen, Beckenschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Nachwachsen von Haaren/ Hirsutismus, Ausschlag (Rash), trockene Haut ² , Pruritus, Schwitzen			
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Nackenschmerzen, Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie		Nykturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Ödeme	Schmerzen allgemein, Thoraxschmerzen, Schüttelfrost			
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		

- ¹ 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. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- ³ 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 der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.
- ⁴ Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.
- ⁵ Leberveränderungen waren selten schwerwiegend, häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie.
- ⁶ Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Beobachtung in einer pharmakoepidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostatakarzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. Unter Behandlung mit Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein; es wurde aber kein erhöhtes Risiko bei der Monotherapie von Prostatakarzinomen mit 150 mg Bicalutamid festgestellt.

tion mit LHRH-Analoga die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe Tabelle oben

Darüber hinaus wurde das Auftreten von Herzinsuffizienz (als eine mögliche Neben-

wirkung nach Meinung von Prüfarzten, angegeben mit einer Häufigkeit von > 1 %) bei der Therapie von Bicalutamid in Kombination mit einem LHRH-Analogen aus klinischen Studien berichtet. Es besteht keine Evidenz einer kausalen Beziehung zur Arzneimittelgabe.

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-Ver-

hältnisses 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 gibt keine Erfahrungen bezüglich der Überdosierung von Bicalutamid 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.

Da Bicalutamid zu den Aniliden gehört, besteht das theoretische Risiko der Entwicklung einer Methämoglobinämie. Bei Tieren wurde nach Überdosierung eine Methämoglobinämie beobachtet. Demzufolge könnte ein Patient mit einer akuten Intoxikation zyanotisch sein. Bei Patienten mit ungetrübter Bewusstseinslage sollte man Erbrechen auslösen, falls es nicht spontan auftritt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antandrogen, Zytostatikum
ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales 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.)
Natriumdodecylsulfat

Überzug
Lactose-Monohydrat
Hypmellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)

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 **N1** und, 90 **N3** Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Uropharm AG
Erfurtstraße 64
53125 Bonn
Tel.: 0228-9180009
Fax.: 0228-9180010
e-mail: info@uropharm.de
www.uropharm.de

8. Zulassungsnummer

70353.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. März 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
16.09.2013

10. Stand der Information

März 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt