

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Androcal® 50 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil: Eine Filmtablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat.

Die 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, Art und Dauer 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 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 (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).

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen Bicalutamid oder einen der 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. Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass die Elimination bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer ist und dies zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen kann. Daher sollte Androcal® 50 mg bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen 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 Leberfunktionsstörungen und Lebersversagen wurden bei der Behandlung mit Androcal® 50 mg selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten, sollte die Behandlung mit Androcal® 50 mg abgebrochen werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P450-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 Androcal® 50 mg nicht einnehmen.

Kombinationstherapie mit Androcal® 50 mg: 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 einem LHRH-Agonisten erhalten, eine Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht gezogen werden.

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

Wirkung auf das QT/QTc-Intervall

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls und bei Patienten, die Medikamente bekommen, die das QT-Intervall verlängern könnten (s. Abschnitt 4.5), sollte der behandelnde Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis auch unter Berücksichtigung des möglichen Auftretens von Torsades de pointes abschätzen, bevor mit der Gabe von Androcal® 50 mg begonnen wird.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt bisher keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen zwischen Androcal® 50 mg und anderen üblicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (insbesondere LHRH-Analoga).

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

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 zusammen mit Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und bei der gleichzeitigen Verabreichung von Bicalutamid und Wirkstoffen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Eine Reduzierung der Dosis dieser Arzneimittel kann erforderlich sein, insbesondere bei Anzeichen für verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei der Gabe von Ciclosporin wird eine sorgfältige Überwachung der Plasmakonzentrationen und des Krankheitsbildes nach Beginn und Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid empfohlen.

Bicalutamid sollte bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Oxidationsprozesse in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Theoretisch könnte dies die Plasmakonzentrationen von Bicalutamid erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen. Die bisherigen Erfahrungen mit höheren Dosen in der Monotherapie zeigen jedoch keine Veränderungen in der Verträglichkeit.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarin-Typ, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Es wird daher empfohlen die Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarin-Typ erhalten, engmaschig zu überwachen, wenn die Behandlung mit Androcal® 50 mg begonnen wird.

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

Systemische Organklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Anämie Sehr selten: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Diabetes mellitus, Appetitlosigkeit, Gewichtszunahme Gelegentlich: Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsabnahme
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: verminderte Libido, Depression, Gelegentlich: Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Schwindel Häufig: Schläfrigkeit Gelegentlich: Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Häufig: Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet) ⁴ , Herzinsuffizienz ⁴ Sehr selten: Angina pectoris, PR- und QT-Verlängerungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), Arrhythmien und unspezifische EKG-Veränderungen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: interstitielle Lungenerkrankung ² (über Todesfälle wurde berichtet), Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit Häufig: Diarrhö, Dyspepsie, Blähungen Gelegentlich: Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden Selten: Erbrechen
Leber und Gallenerkrankungen	Häufig: Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie, Cholestase, die selten schwerwiegend waren. Diese Änderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Absetzen der Therapie Selten: Leberversagen ³ (über Todesfälle wurde berichtet). Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Ausschlag (rash, makulopapulöser Ausschlag) Häufig: Nachwachsen von Haaren/Hirsutismus, Alopezie, Schwitzen, trockene Haut ⁵ , Pruritus
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Gelegentlich: Nackenschmerzen, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig: Hämaturie Gelegentlich: nächtliches Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust ¹ , Gynäkomastie ¹ Häufig: Potenzstörungen bis hin zur erektilen Dysfunktion, Brustschmerzen, Beckenschmerzen,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Asthenie, Ödeme (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm) Häufig: Schmerzen allgemein, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen

¹ Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

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-Studie mit 150 mg behandelt wurden.

³ Nebenwirkung, beobachtet aus Postmarketing-Daten. Die Häufigkeit wurde aus der Inzidenz der gemeldeten Ereignisse von Leberinsuffizienz bei Patienten ermittelt, die bei einer EPC Studie mit 150 mg Bicalutamid im open-label Arm behandelt wurden.

⁴ Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Beobachtung in einer pharmakoepidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostata-Karzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. Unter 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.

⁵ Gemäß den Kodierungs-Konventionen die in den EPC-Studien angewendet wurden, wurden unerwünschte Ereignisse von „trockener Haut“ unter dem COSART-Begriff „Rash“ kodiert.

4.6 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

Während der Behandlung mit Androcal® 50 mg sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich. Gelegentlich kann Somnolenz (Schläfrigkeit) auftreten. Betroffene Patienten sollten vorsichtig sein.

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 Androcal® 50 mg wurden in der Kombination mit LHRH-Analoga die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

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.

Bei Patienten mit ungetrübter Bewusstseinslage sollte man Erbrechen auslösen, falls es nicht spontan auftritt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormon-Antagonisten und verwandte Mittel, Antandrogene

ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales 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 antandrogene 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
Hypromellose
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

Packungen mit 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

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden
Telefon 0351 3363-3
Telefax 0351 3363-440
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer

70352.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6.03.2008/16.09.2013

10. Stand der Information

November 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt