

Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 99,75 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen:

Weiß bis gebrochen weiße bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „BLC“ auf der einen Seite und glatter anderer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten sind angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten

Einmal täglich eine Filmtablette, die jeden Tag zur gleichen Zeit (üblicherweise am Morgen oder am Abend) eingenommen wird.

Die Dauer der Behandlung beträgt mindestens 2 Jahre oder wird bis zum Erreichen einer Besserung fortgeführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Erfahrungsgemäß kommt es bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung zu einer erhöhten Akkumulation von Bicalutamid (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Einleitung der Behandlung sollte unter direkter Überwachung durch einen Facharzt erfolgen.

Bicalutamid wird umfassend in der Leber metabolisiert. Vorliegende Untersuchungen deuten darauf hin, dass es bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen zu einer langsameren Elimination kommen kann, die zu einer erhöhten Akkumulation des Wirkstoffs führen kann. Daher ist bei der Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten.

Aufgrund möglicherweise auftretender Leberfunktionsstörungen sollte eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion in Erwägung gezogen werden. Die meisten Veränderungen sind in den ersten 6 Monaten der Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Unter Bicalutamid wurden selten schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen beobachtet; es wurden Todesfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Veränderungen sollte die Bicalutamid-Therapie abgebrochen werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt, weshalb Vorsicht geboten ist, wenn Bicalutamid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die überwiegend über CYP 3A4 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Androgendeprivationstherapie kann QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollte vor dem Einsatz von **Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten** das Nutzen/Risiko-Verhältnis einschließlich des Potentials für Torsade de pointes abgewogen werden.

Bei Patienten, bei denen eine eindeutige Progression der Erkrankung in Verbindung mit erhöhten PSA-Werten vorliegt, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Bicalutamid in Erwägung gezogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält 105 mg Lactose-Monohydrat.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass R-Bicalutamid ein CYP 3A4 Inhibitor ist und schwache inhibitorische Wirkungen auf die CYP 2C9-, 2C19- und 2D6-Aktivitäten aufweist.

Obwohl klinische Untersuchungen mit Antipyrin als Marker der Cytochrom P450 (CYP-) Aktivität keinen Einfluss auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Bicalutamid zeigten, erhöhte sich die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) um bis zu

80% nach gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid über 28 Tage. Dieser Anstieg kann für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite bedeutsam sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verschreibung von Ciclosporin und Calcium-Kanal-Blockern. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel erforderlich sein, insbesondere wenn Hinweise auf eine Wirkungsverstärkung oder Nebenwirkungen vorliegen. Für Ciclosporin wird empfohlen, die Plasmaspiegel und den Gesundheitszustand des Patienten zu Beginn und bei Abbruch der Bicalutamid-Therapie engmaschig zu überwachen.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen geboten, die die Oxidation von Bicalutamid hemmen können wie z.B. Arzneimittel, die Ketoconazol oder Cimetidin enthalten. Diese könnten theoretisch zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Bicalutamid führen, was theoretisch eine Zunahme der Nebenwirkungen nach sich ziehen könnte.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulum Warfarin aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Daher wird bei Patienten, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulantien anwenden, eine häufige und regelmäßige Kontrolle der Prothrombinzeit nach Beginn der Behandlung mit Bicalutamid empfohlen.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von **Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten** mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimittel, 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert; daher darf es weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit verabreicht werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit der Patienten und deren Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass gelegentlich Somnolenz auftreten kann. Jeder betroffene Patient sollte Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten

TEVA

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Angio-
ödem und Urtikaria.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verringerter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: verminderte Libido, Depressionen.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: QT Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Somnolenz.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Lungenerkrankungen^a (es wurden Todesfälle gemeldet).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie^b.
Selten: Leberversagen^c (es wurden Todesfälle gemeldet).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag.
Häufig: Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen der Haare, trockene Haut^d, Pruritus.
Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktion

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Häufig: Hämaturie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Gynäkomastie, Empfindlichkeit der Brust^e
Häufig: erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie.
Häufig: Brustschmerzen, Ödem

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

^a Wird aufgrund der Daten nach Inverkehrbringen als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Inzidenz gemeldeter unerwünschter Ereignisse interstitieller Lungenerkrankungen in der randomisierten Behandlungsdauer der EPC-Studien mit 150 mg bestimmt.

^b Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und häufig vorübergehend, verschwinden oder bessern sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Absetzen der Therapie.

^c Wird aufgrund der Daten nach Inverkehrbringen als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Inzidenz gemeldeter unerwünschter Ereignisse von Nierenversagen bei Patienten bestimmt, die in der offenen Bicalutamid-Therapiegruppe der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

^d Aufgrund der in den EPC-Studien angewandten Kodierungsmethode wurde das unerwünschte Ereignis 'trockene Haut' unter der COSTART-Bezeichnung 'Hautausschlag' aufgeführt. Deswegen gibt es keine separate Häufigkeitsbewertung für die 150-mg-Dosis Bicalutamid, aber es wird die gleiche Häufigkeit angenommen wie für die 50-mg-Dosis.

^e Bei der Mehrzahl der Patienten, die 150 mg Bicalutamid als Monotherapie erhalten, kommt es zu Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwer bewertet. Die Gynäkomastie bildet sich nach dem Beenden der Therapie u. U. nicht spontan wieder zurück, insbesondere nach längerer Behandlung.

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 liegen keine Erfahrungen zu einer Überdosierung beim Menschen vor. Es gibt kein spezifisches Antidot und die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist möglicherweise nicht hilfreich, da Bicalutamid zum großen Teil proteingebunden ist und nicht unverändert im Urin wiedergefunden wird. Allgemein unterstützende Maßnahmen einschließlich engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen sollten durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene, ATC-Code: L02BB03

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Wirkungen. Es bindet an den androgenen Rezeptor ohne Aktivierung der Gen-Expression und verhindert daher die Androgen-Stimulation. Die Hemmung führt zu einem Rückgang des Prostata Tumors. Die Beendigung der Behandlung kann bei einigen Patienten zu antiandrogenen Absetzerscheinungen führen.

Bicalutamid liegt als Racemat vor, von dem das (R)-Enantiomer, die größte antiandrogene Wirkung besitzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bicalutamid 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokalisiertem (T1–T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3–T4, alle N, M0; T1–T2, N+, M0) nicht-metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen Bicalutamid als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvante zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4 % und 30,7 % aller mit Bicalutamid bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 22,9 % (HR = 0,99; 95 % CI 0,91 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den Tabellen 1 und 2 auf Seite 3 zusammengefasst.

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR = 1,16; 95 % CI 0,99 bis 1,37). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

Die Effektivität von Bicalutamid in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Metastasen, bei denen eine Erstbehandlung mit Hormonen angezeigt war, wurde separat über eine Metaanalyse zweier Studien ausgewertet, die 480 Patienten mit Prostatakarzinom ohne Metastasen umfasste (M0), die zuvor nicht behandelt worden waren. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens (HR = 1,05 [CI = 0,81 bis 1,36], p = 0,669) oder des Zeitraums bis zur Progression (HR = 1,20 [CI = 0,96 bis 1,51], p = 0,107) zwischen der

Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten

Tabelle 1

Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

untersuchte Gruppe	Ereignisse (%) bei Bicalutamid-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Zufallsquote (95 % Vertrauensintervall)
Watchful waiting (beobachtendes Abwarten)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 bis 0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 bis 0,78)
radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 bis 0,91)

Tabelle 2

Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

untersuchte Gruppe	Todesfälle (%) bei Bicalutamid-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Zufallsquote (95 % Vertrauensintervall)
Watchful waiting (beobachtendes Abwarten)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 bis 1,01)
Strahlentherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 bis 0,95)
radikale Prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 bis 1,39)

Gruppe, die mit 150 mg Bicalutamid behandelt worden war und der Gruppe, bei der eine Kastration durchgeführt worden war, festgestellt werden.

Eine generelle Tendenz bezüglich der Lebensqualität zu Gunsten von 150 mg Bicalutamid im Vergleich zur Kastration wurde beobachtet; die Subgruppen, von denen diese Daten stammen, zeigten ein signifikant höheres sexuelles Verlangen ($p = 0,029$) und Fitness ($p = 0,046$).

Die kombinierte Analyse zweier klinischer Studien, die 805 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom umfasste, welche zuvor nicht behandelt worden waren, mit einer voraussichtlichen Sterblichkeit von 43 %, zeigten, dass die Behandlung mit Bicalutamid 150 mg weniger effektiv hinsichtlich der Überlebenszeit ist als eine Kastration (HR = 1,30; CI 1,04 bis 1,65). Der geschätzte Unterschied beläuft sich auf 42 Tage bei einer mittleren Überlebenszeit von 2 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Einnahme gut resorbiert. Nahrungsaufnahme hat nachweislich keine signifikante Bedeutung auf die Bioverfügbarkeit von Bicalutamid.

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer schnell ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma betrug ca. eine Woche.

Verteilung

Nach regelmäßiger täglicher Anwendung lagen die Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers aufgrund seiner langen Halbwertszeit im Vergleich zu denen des (S)-Enantiomers um das 10-fache höher.

Nach einer täglichen Dosis von 150 mg erreichte die maximale Plasmakonzentration des (R)-Enantiomers annähernd 22 µg/ml. Von der gesamten maximalen Plasmakonzentration der Enantiomere sind 99 % des (R)-Enantiomers für die therapeutische Wirkung verantwortlich.

Biotransformation und Elimination

Alter, eingeschränkte Nierenfunktion oder leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung haben keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers. Es wurde eine langsamere Elimination des (R)-Enantiomers aus dem Plasma bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nachgewiesen.

Bicalutamid wird an Proteine gebunden: (Racemate 96 %, (R)-Enantiomer mehr als 99 %) und wird extensiv metabolisiert (durch Oxidation und Glucuronidierung): Die Metaboliten werden zu gleichen Teilen über Nieren und Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid zeigte sich in Studien an Tier und Mensch als reiner und wirksamer androgener Rezeptorantagonist.

Die wichtigste sekundäre pharmakologische Wirkung ist die Induktion der CYP₄₅₀-abhängigen multifunktionellen Oxidasen in der Leber. Veränderungen an Zielorganen bei Tieren sind eindeutig auf die primäre und die sekundäre pharmakologische Wirkung von Bicalutamid zurückzuführen und beinhalten die Vermehrung von Androgen-abhängigem Gewebe, Schilddrüsen-, Leber- und Leydig-Zellen-Hyperplasie und -Neoplasie oder Tumoren, Störung der sexuellen Differenzierung männlicher Nachkommen und teilweise reversible Fertilitätsstörungen bei männlichen Tieren. Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potential. Alle Nebenwirkungen, die in Tierstudien beobachtet wurden, werden als artenspezifisch betrachtet und haben in der angegebenen klinischen Indikation keine Bedeutung für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Croscarmellose-Natrium

Natriumdodecylsulfat
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Polydextrose
Titandioxid
Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC/Aluminium Blister, Faltschachtel aus Pappe

30 und 90 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

66494.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

8. Dezember 2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt