

# Bicalutamid Teva® 50 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Bicalutamid Teva® 50 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 33,25 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen:

Weiß bis gebrochen weiß bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „93“ auf der einen und „220“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von fortgeschrittenen Prostatakarzinomen in Kombination mit Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon-Analoga (LHRH) oder operativer Kastration.

### 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 Behandlung sollte innerhalb einer Woche vor der Verabreichung eines LHRH Analogs oder gleichzeitig mit der operativen Kastration begonnen werden.

#### 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® 50 mg Filmtabletten** das Nutzen/Risiko-Verhältnis einschließlich des Potentials für Torsade de pointes abgewogen werden.

Bei Männern, die LHRH-Agonisten erhielten, wurde eine Senkung der Glukosetoleranz beobachtet. Dies kann sich als Diabetes oder bei Patienten mit vorhandenem Diabetes als Verlust der glykämischen Kontrolle äußern. Es sollte daher in Erwägung gezogen werden, bei Patienten, die Bicalutamid zusammen mit LHRH-Agonisten erhalten, den Blutglukosespiegel zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält 35 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

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

*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-Antikoagulant 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® 50 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:

# Bicalutamid Teva® 50 mg Filmtabletten

TEVA

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)

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

## Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Anämie

## Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Angio-  
ödem und Urtikaria

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verringerter Appetit

## Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: verminderte Libido, Depressionen

## Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Somnolenz

## Gefäßkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen

## Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankungen<sup>a</sup> (es wurden Todesfälle gemeldet)

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz

## Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie<sup>b</sup>

Selten: Leberversagen (es wurden Todesfälle gemeldet)<sup>c</sup>

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen der Haare, trockene Haut, Pruritus, Hautausschlag

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktion

## Erkrankungen der Niere und Harnwege

Sehr häufig: Hämaturie

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Gynäkomastie, Empfindlichkeit der Brust<sup>d</sup>

Häufig: Erektile Dysfunktion

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie, Ödem

Häufig: Brustschmerzen

## Herzerkrankungen

Häufig: Myokardinfarkt<sup>e</sup> (es wurden Todesfälle gemeldet), Herzversagen<sup>e</sup>

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

## Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

<sup>a</sup> 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.

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Kann durch begleitende Kastration verringert werden.

<sup>e</sup> Wurde in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen beobachtet, die zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt werden. Das Risiko war erhöht, wenn **Bicalutamid Teva® 50 mg** in Kombination mit LHRH-Agonisten eingesetzt wurde, aber es wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt, wenn **Bicalutamid Teva® 150 mg** als Monotherapie zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurde.

## 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.

### 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 50 mg erreichte die maximale Plasmakonzentration des (R)-Enantiomers annähernd 9 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 intensiv 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 CYP<sub>450</sub>-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(N)**

66493.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. Oktober 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

24. November 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt