

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Androbloc 50 mg – Filmdoubletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 60,44 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmdoublette

Weiße, runde, bikonvexe Filmdoubletten mit Prägung „BCM 50“ auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom in Kombination mit einer LHRH-Analagon-Therapie oder chirurgischen Kastration.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Männliche Erwachsene einschließlich ältere Personen:

Die Dosierung beträgt eine 50 mg-Tablette einmal täglich, welche oral eingenommen wird. Die Tabletten sollten unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt werden.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte mindestens 3 Tage vor Behandlungsbeginn mit einem LHRH-Analagon oder gleichzeitig mit einer chirurgischen Kastration begonnen werden.

##### Kinder und Jugendliche:

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Es gibt keine Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

##### Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Eine erhöhte Kumulation des Arzneimittels kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Bicalutamid darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Einnahme von Bicalutamid gezeigt haben.

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**

Die Behandlung darf nur unter unmittelbarer Überwachung durch einen entsprechend spezialisierten Arzt eingeleitet werden.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion langsamer sein dürfte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Bicalutamid ist daher bei Patienten mit mäßigen bis starken Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht einzusetzen.

Schwere Leberveränderungen wurden mit Bicalutamid nur selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), in solchen Fällen sollte die Bicalutamid Therapie abgebrochen werden.

Um mögliche Leberveränderungen festzustellen, sollen periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Eine Reduktion der Glucosetoleranz wurde bei Männern, die LHRH-Agonisten einnahmen, beobachtet. Dies kann sich als Diabetes oder als Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit pre-existentm Diabetes äußern. Bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten erhalten, sollte deshalb eine Beobachtung des Blut-Glucose-Spiegels in Betracht gezogen werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid das Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt; daher sollte die gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es gibt keine Hinweise auf pharmakologische oder pharmakokinetische Interaktionen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass das R-Enantiomer von Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9, 2C19 und 2D6-Aktivität.

Obwohl in klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität kein Arzneimittelwechselwirkungspotential mit Bicalutamid nachgewiesen wurde, war die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid um bis zu 80% erhöht. Für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Cyclosporin und Kalziumkanal-Blockern sollte Vorsicht geübt werden. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Nebenwirkung vorliegen. Für Cyclosporin wird

empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxidation hemmen können, wie z.B. Cimetidin oder Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit genau zu überwachen, wenn Bicalutamid bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulantien erhalten.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist kontraindiziert bei Frauen und darf schwangeren oder stillenden Frauen nicht verabreicht werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Jedoch sollte bemerkt werden, dass fallweise Schläfrigkeit auftreten kann. Jeder betroffene Patient sollte vorsichtig sein.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in diesem Abschnitt wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Häufigkeit der Nebenwirkungen

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Bicalutamid 50 mg (+ LHRH-Analoga)</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich angioneurotisches Ödem und Urtikaria)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig	Anorexie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Verminderte Libido, Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Somnolenz
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Sehr häufig	Hitzewallung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</i>	Gelegentlich	interstitielle Lungenerkrankungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Obstipation, Nausea
	Häufig	Dyspepsie, Flatulenz
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Häufig	Leberveränderungen (einschließlich erhöhte Transaminasespiegel, Gelbsucht)/Leberfunktionsstörungen <sup>1</sup>
	Selten	Leberversagen <sup>2</sup>

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Haarausfall, Hirsutismus/ Nachwachsen der Haare, trockene Haut, Juckreiz, Hautausschlag
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Sehr häufig	Hämaturie
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr häufig	Gynäkomastie und Empfindlichkeit der Brust <sup>3</sup>
	Häufig	Impotenz
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Kraftlosigkeit, thorakale Schmerzen, Ödem
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Gewichtszunahme

<sup>1</sup> Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich mit fortgesetzter Therapie bzw. nach Therapieende.

<sup>2</sup> Leberversagen trat selten bei mit Bicalutamid behandelten Patienten auf, ein ursächlicher Zusammenhang konnte jedoch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Periodische Leberfunktionstests sollten in Erwägung gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

<sup>3</sup> Kann durch eine gleichzeitige Kastration reduziert werden.

Zusätzlich wurde von Herzversagen im Rahmen von klinischen Studien während der Behandlung mit Bicalutamid plus einem LHRH-Analogen (als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Meinung der untersuchenden Kliniker, mit einer Häufigkeit > 1%) berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit der medikamentösen Behandlung ist nicht bewiesen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrung beim Menschen über eine Überdosierung. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse dürfte nicht sinnvoll sein, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachweisbar ist. Eine allgemeine unterstützende Behandlung, wozu eine häufige Überwachung der vitalen Funktionen gehört, ist angezeigt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene

ATC-Code: L02 B B03

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es wird an Androgenrezeptoren gebunden, ohne die Genexpression zu aktivieren, und hemmt somit den Androgenstimulus. Die Regression von Prostatatumoren basiert auf dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid in einer Untergruppe von Patienten zum „Antiandrogen-Entzugs-Syndrom“ führen.

Bicalutamid ist ein Racemat, wobei die antiandrogene Wirksamkeit beinahe ausschließlich auf das (R)-Enantiomer zurückzuführen ist.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasma-Eliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche aufweist.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid kommt es im Vergleich zum (S)-Enantiomer zu einer etwa zehnfach höheren Konzentration des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 9 µg/ml werden bei täglicher Dosierung von 50 mg Bicalutamid erreicht. Im Steady State macht das (R)-Enantiomer, welches den dominierenden Anteil am therapeutischen Effekt hat, 99% der gesamten Enantiomere im Plasma aus.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma ausgeschieden wird.

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96%, das (R)-Bicalutamid zu 99,6%) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung): seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden. Nach der Ausscheidung in der Galle findet eine Hydrolyse der Glukuroniden statt. Im Urin wird selten verändertes Bicalutamid gefunden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bicalutamid ist ein reiner und potenter Androgen-Rezeptor-Antagonist bei Versuchstieren und Menschen. Die wichtigste sekundäre Wirkung beruht auf einer Induktion von CYP 450 abhängigen mischfunktionellen Oxidasen in der Leber. Beim Menschen wurde eine Enzyminduktion nicht beobachtet. Veränderungen der Zielorgane bei Tieren sind eindeutig auf die primäre und sekundäre pharmakologische Wirkung von Bicalutamid zurückzuführen. Diese umfassen eine Involution von Androgen-abhängigen Geweben; Schilddrüsen-, Leber- und Leydig-Zell-Hyperplasien und -Neoplasien oder -Krebs; Störungen bei der Geschlechtsdifferenzierung beim männlichen Nachwuchs; reversible Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung bei den männlichen Tieren.

Studien zur Genotoxizität ergaben kein mutagenes Potential von Bicalutamid. Alle unerwünschten Wirkungen, die in Tierstudien beobachtet wurden, werden hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom als nicht relevant betrachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Povidon K-29/32, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat

Tablettenüberzug: 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**

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackung, Faltschachtel

Die Verpackung beinhaltet 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 140, 200 oder 280 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER (N)**

1-27018

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

30.05.2007

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2010

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.