

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid G.L. 150 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstige Bestandteile: 181,32 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „BCM 150“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Bicalutamid G.L. 150 mg ist 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).
- Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration oder eine andere medizinische Intervention nicht als geeignet oder akzeptabel erachtet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Personen:

1 Tablette (150 mg) 1mal täglich.

Kinder und Jugendliche:

Bicalutamid G.L. ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Bezüglich schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Eine erhöhte Kumulation kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollten möglichst immer zum selben Zeitpunkt mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Bicalutamid G.L. sollte ohne Unterbrechung eingenommen werden, und zwar für die Dauer von mindestens 2 Jahren bzw. bis zur Progression der Erkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Frauen, Kinder und Jugendliche,
- gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid G.L. (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid G.L.-Therapie zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen wurden mit Bicalutamid G.L. nur selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). In schweren Fällen von Leberveränderungen sollte die Therapie abgebrochen werden.

Bei Patienten mit objektiver Progression der Erkrankung, gepaart mit erhöhtem PSA, sollte die Bicalutamid G.L.-Therapie abgebrochen werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt, daher sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geübt werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist aufgrund fehlender Erfahrungen besondere Vorsicht geboten.

Bei bekannten Reizleitungsstörungen sind regelmäßige EKG-Kontrollen zu empfehlen.

Eine Filmtablette enthält 181,32 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit einer seltenen angeborenen Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität konnte ein Arzneimittelwechselwirkungspotential nicht nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) war jedoch 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 Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert, und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Cyclosporin und Calciumkanal-Blockern sollte Vorsicht geübt werden.

Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung 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 G.L. mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen können (wie Cimetidin und 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 G.L. bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulantien erhalten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf daher Schwangeren und stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bei Patienten, die von einer häufig zu beobachtenden Schläfrigkeit betroffen sind, ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (>1/10), Häufig (>1/100, <1/10), Gelegentlich (>1/1.000, <1/100), Selten (>1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), einschließlich Einzelfälle

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter angioneurotisches Ödem und Urtikaria.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Lungenerkrankung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Durchfall.

Selten: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörungen (erhöhte Transaminasewerte, Ikterus, Bilirubinämie, Hepatomegalie). Diese waren im Allgemeinen vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie. Die Durchführung von regelmäßigen Leberfunktionstests (Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase) ist bei Verdacht auf Leberfunktionsstörungen zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

In seltenen Fällen wurden schwere Leberfunktionsstörungen beobachtet.

Sehr selten: Leberinsuffizienz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Juckreiz.

Selten: trockene Haut.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust, Größenzunahme der männlichen Brust (Gynäkomastie).

Derartige Nebenwirkungen können möglicherweise durch gleichzeitige Kastration vermindert werden.

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen.

Häufig: Juckreiz, Asthenie.

Darüber hinaus wurden im Rahmen von klinischen Prüfungen sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit LHRH-Analoga die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie.

Sehr selten: Verringerung der Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme, Diabetes mellitus.

Gelegentlich: Anorexie, Gewichtsverlust, Hyperglykämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: verminderte Libido.

Häufig: Schwindel, Schlaflosigkeit.

Gelegentlich: Somnolenz.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen, unter anderem PR- und QT-Verlängerungen, Arrhythmien und unspezifische EKG-Veränderungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Verstopfung.

Gelegentlich: Anorexie, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Blähungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag, Schwitzen, Hirsutismus.

Gelegentlich: Alopezie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nykturie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Potenzstörungen bis hin zur Impotenz.

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Ödeme, Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost.

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen.

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich Überdosierung gibt es keine Erfahrungen beim Menschen. 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: L02BB03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es wird an den Wildtyp- oder normalen Androgenrezeptor 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 G.L. in einer Untergruppe von Patienten zum „Antiandrogen-Entzugs-Syndrom“ führen.

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 adjuvant 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 geringerem 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 0,91-1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben 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 folgenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 1 Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Ereignisse (%) bei Bicalutamid-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95 % CI)
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			
Analyse-Population	Todesfälle (%) bei Bicalutamid-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95 % CI)
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)

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.

In einem getrennten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Prostatakrebs, bei denen eine unmittelbare Kastration angezeigt ist, in einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 480 zuvor unbehandelten Patienten mit nicht metastasiertem (M0) Prostatakrebs bewiesen. Bei einer Mortalität von 56 % und einer mittleren Nachbehandlungsdauer von 6,3 Jahren gab es hinsichtlich der Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied zwischen Bicalutamid-Behandlung und Kastration (Ausfallsrate=1,05 [CI 0,81 – 1,36]); jedoch war der statistische Rückschluss auf die Äquivalenz der beiden Behandlungen nicht möglich.

In einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 805 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierter (M1) Erkrankung zeigte Bicalutamid, bei einer Mortalität von 43 %, eine im Vergleich zur Kastration geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Überlebensdauer (Ausfallsrate=1,30 [CI 1,04 – 1,65]), mit einer zahlenmäßigen Differenz in der berechneten Lebenserwartung von 42 Tagen (6 Wochen) bei einer mittleren Überlebensdauer von 2 Jahren.

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 G.L. kommt es zu einer etwa zehnfachen Kumulation des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

Steady State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 9 µg/ml werden bei der täglichen Verabreichung von Bicalutamid G.L.-Dosen von 50 mg beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99 % der gesamten zirkulierenden Wirkstoffmenge aus.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es gibt Anzeichen dafür, dass bei Personen 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)-Enantiomer zu >99 %) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung): seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und führt im Tierversuch zu einer Induktion von mischfunktionellen Oxidasen.

Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren hängen mit diesen Wirkungen zusammen. Beim Menschen wurde eine Enzyminduktion nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant betrachtet.

Atrophie der Samenkanälchen ist bei Antiandrogenen ein vorhersehbarer Klasseneffekt und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Eine vollständige Aufhebung der Hodenatrophie erfolgte 24 Wochen nach einer zwölfmonatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten, obwohl in Reproduktionsstudien die funktionelle Aufhebung 7 Wochen nach Ablauf eines elfwöchigen Dosierungszeitraums erwiesen war. Eine gewisse Zeit der Subfertilität oder Infertilität sollte beim Menschen angenommen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (177 mg), Povidon, Crospovidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat.

Tablettenüberzug: Lactose-Monohydrat (4,32 mg), Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol (PEG 4000).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zu 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27137

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.08.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2010

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.