

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Androbloc 150 mg – Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 181 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

Androbloc 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).

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

##### Männliche Erwachsene einschließlich ältere Personen:

150 mg (1 Tablette) einmal täglich, immer zur gleichen Zeit (üblicherweise morgens oder abends).

Die Tabletten sollten unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt werden.

Die Mindestdauer der Behandlung beträgt 2 Jahre.

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

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

Bei Patienten mit objektiver Progression der Erkrankung, gepaart mit erhöhtem PSA, sollte überlegt werden die Bicalutamid Therapie zu beenden.

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**

*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 Schwindel und Schläfrigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). 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).

**Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Bicalutamid 150 mg (Monotherapie)</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>	Häufig	Schwindel, Somnolenz
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Hitzewallung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</i>	Gelegentlich	interstitielle Lungenerkrankungen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	Häufig	Bauchschmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Nausea
<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>	Sehr häufig	Hautausschlag
	Häufig	Haarausfall, Hirsutismus/ Nachwachsen der Haare, trockene Haut, Juckreiz
<i>Erkrankungen der Nieren und</i>	Häufig	Hämaturie

<i>der Harnwege</i>		
<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
	Häufig	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> Die Mehrheit der Patienten, die 150 mg Bicalutamid als Monotherapie erhalten, leiden an Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5% der Patienten als schwer eingestuft. Gynäkomastie bildet sich nach Abbruch der Therapie möglicherweise nicht spontan zurück, besonders nach einer Langzeitbehandlung.

Zusätzlich wurde von Herzversagen im Rahmen von klinischen Studien während der Behandlung mit Bicalutamid plus einem LHRH-Analogon (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.

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 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 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 2: 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 3: 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.

Die Effektivität von Bicalutamid 150 mg 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 der Sterblichkeit (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p= 0,669) oder dem Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung (HR=1,20 (CI=0,96-1,51), p=0,107) zwischen der Gruppe, die mit 150 mg Bicalutamid behandelt worden war, und der Gruppe, bei der eine Kastration durchgeführt worden war, festgestellt werden. Eine generelle Tendenz unter Berücksichtigung der Lebensqualität zu Gunsten von 150 mg Bicalutamid im Vergleich zur Kastration wurde beobachtet; die Untergruppen, von denen diese Daten stammen, zeigten ein signifikant höheres sexuelles Verlangen (p=0,029) und Fitness (p=0,046).

Eine Kombinationsanalyse zweier klinischer Studien, die 805 unbehandelte Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom einschlossen und die eine Sterblichkeit von 43% erwarten ließ, zeigte, dass die Behandlung mit Bicalutamid 150 mg weniger effektiv für die Überlebenszeit ist als die Kastration (HR=1,30 [Konfidenzintervall 1,04-1,65]). Der geschätzte Unterschied beläuft sich auf 42 Tage wobei die mittlere Überlebenszeit 2 Jahre beträgt.

## 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 Langzeitverabreichung von Bicalutamid kommt es zu einer etwa zehnfach höheren Peak-Konzentration des (R)-Enantiomers im Plasma im Vergleich zu den Plasmaspiegeln gemessen nach Einzelgabe von 50 mg Bicalutamid.

Steady State Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von 22 µg/ml werden bei täglicher Dosierung von 150 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 nachgewiesen, 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.

In einer klinischen Studie betrug die durchschnittliche Konzentration des (R)-Enantiomers 4,9 µg/ml im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten. Die mögliche Menge, die einer Frau während eines Geschlechtsaktes übertragen werden kann, ist niedrig und beträgt ungefähr 0,3 µg/kg. Das liegt unter dem, was erforderlich wäre, um Veränderungen im Nachwuchs von Labortieren zu induzieren.

### 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, einschließlich Tumorinduktion (Leyding-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, sind eindeutig auf die primäre und sekundäre pharmakologische Wirkung von Bicalutamid zurückzuführen. Beim Menschen konnte keine Enzyminduktion nachgewiesen werden, und keiner dieser Befunde wird hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant betrachtet. Atrophien seminiferer malpighischer Gefäße sind eine erwartete Wirkung bei der Substanzklasse der Antiandrogene und wurden bei allen untersuchten Spezies festgestellt. Die komplette Wiederherstellung einer Testikelatrophie war 24 Wochen nach einer 12-monatigen repeated dose-Toxizitätsstudie bei Ratten, jedoch die funktionelle Wiederherstellung wurde in Reproduktionsstudien 7 Wochen nach einer 11-wöchigen Dosierungsperiode nachgewiesen. Mit einer Zeitspanne verminderter Fertilität oder Infertilität sollte beim Menschen gerechnet werden.

Studien zur Genotoxizität ergaben kein mutagenes Potential von Bicalutamid.

## 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, 40, 50, 56, 80, 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)

1-27020

**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.