

## FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid G.L. 50 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstige Bestandteile: 60,44 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

In Kombination mit LHRH-Analoga oder nach Orchiectomie (chirurgischer Kastration) beim fortgeschrittenen, metastasierenden Prostatakarzinom (M1).

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

##### Dosierung

*Männliche Erwachsene einschließlich ältere Personen:*

1 Tablette (50 mg) 1mal täglich.

Gleichzeitig muss der Patient mit einem LHRH-Agonisten behandelt werden oder eine chirurgische Kastration durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, bei Durchführung einer Kombinationstherapie mit der Verabreichung von Bicalutamid G.L. 3 Tage vor erstmaliger Gabe des LHRH-Agonisten zu beginnen, oder gleichzeitig mit der chirurgischen Kastration.

*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 4.3 Gegenanzeigen sowie 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### **Art der Anwendung**

Die Tabletten sollen möglichst immer zur selben Tageszeit mit Flüssigkeit eingenommen werden.

### **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 Arzneimittel 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 60,44 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**

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

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 auch 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 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 Antiandrogenern 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 (59 mg), Povidon, Crospovidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat.

Tablettenüberzug: Lactose-Monohydrat (1,44 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**

1-27136

## **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.