

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

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 einer Therapie mit Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga oder operativer Kastration.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer einschließlich ältere Patienten: eine Tablette (50 mg) 1-mal täglich.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte zur gleichen Zeit wie die Behandlung mit einem LHRH-Analoga oder der operativen Kastration begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen kann eine erhöhte Akkumulation auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist für die Anwendung 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).

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 Einleitung der Behandlung sollte unter direkter Überwachung durch einen Facharzt erfolgen.

Bicalutamid wird umfassend in der Leber metabolisiert. Untersuchungen deuten darauf hin, dass dessen Elimination bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen langsamer ist und dies zu einer erhöhten Akkumulation von Bicalutamid führen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

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.

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.

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.

Eine Antiandrogen-Therapie kann zu morphologischen Veränderungen der Spermien führen. Zwar wurde die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht, und bei Patienten, die Bicalutamid erhalten hatten, wurden keine derartigen Veränderungen gemeldet, dennoch sollten die Patienten und/oder ihre Partnerinnen während und bis 130 Tage nach der Bicalutamid-Therapie eine angemessene Form der Empfängnisverhütung praktizieren.

Eine Potenzierung der Effekte blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarintyp bei Patienten, die gleichzeitig eine Bicalutamid-Therapie erhalten, kann zu einer Erhöhung der Prothrombinzeit (PT) und der International Normalised Ratio (INR) führen. Einige solcher Fälle waren mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Es wird eine engmaschige Überwachung der PT/INR empfohlen, und eine Dosisanpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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, allerdings schwächere 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 bei der gleichzeitigen Verabreichung von Bicalutamid und Wirkstoffen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel erforderlich sein, insbesondere wenn Hinweise auf eine verstärkte Arzneimittelwirkung 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.

Bicalutamid Teva® 50 mg Filmtabletten



Vorsicht ist geboten, wenn Bicalutamid zusammen mit anderen Arzneimitteln verordnet wird, die die Oxidation von Arzneimitteln hemmen können, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol. 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-Antikoagulanz Warfarin aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Es sind Fälle eines verstärkten Effektes von Warfarin und anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp bekannt, wenn diese zusammen mit Bicalutamid angewendet werden. Daher wird empfohlen, bei Verabreichung von Bicalutamid an Patienten, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulantien erhalten, die PT/INR engmaschig zu überwachen und Dosisanpassungen des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

Schwangerschaft

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an Schwangere verabreicht werden.

Stillzeit

Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden reversible Beeinträchtigungen der männlichen Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es ist mit einem Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann zu rechnen. Bicalutamid kann morphologische Veränderungen der Spermien verursachen. Patienten und/oder ihre Partnerin sollten während der Einnahme und bis 130 Tage nach der Bicalutamid-Therapie eine angemessene Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

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: 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); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verringerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verminderte Libido, Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt (es wurden Todesfälle gemeldet) ⁴ , Herzversagen ⁴
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankungen ⁵ (es wurden Todesfälle gemeldet)

Bicalutamid Teva[®] 50 mg Filmtabletten



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen Verstopfung Übelkeit
	Häufig	Dyspepsie Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie ¹
	Selten	Leberversagen ² (es wurden Todesfälle gemeldet)
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 und Empfindlichkeit der Brust ³
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie Ödem
	Häufig	Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

¹ Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und häufig vorübergehend, verschwinden oder bessern sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Absetzen der Therapie.

² Wird aufgrund der Daten nach Inverkehrbringen als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Inzidenz gemeldeter unerwünschter Ereignisse von Leberversagen bei Patienten bestimmt, die in der offenen Bicalutamid-Therapiegruppe der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

³ Kann durch begleitende Kastration verringert werden.

⁴ 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.

⁵ 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.

Erhöhte PT/INR: Aus der Anwendungsbeobachtung liegen Berichte über Wechselwirkungen zwischen Cumarin-Antikoagulantien und Bicalutamid vor (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5).

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; 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 den Androgen-Stimulus. Der Rückgang des Prostata Tumors resultiert aus dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu antiandrogenen Absetzerscheinungen führen.

Bicalutamid liegt als Racemat vor; seine antiandrogene Aktivität geht nahezu ausschließlich vom (R)-Enantiomer aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Einnahme gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Effekt der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat 96 %, (R)-Enantiomer > 99 %) und extensiv verstoffwechselt (Oxidation und Glukuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden.

Biotransformation

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert, letzteres besitzt eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche. Bei täglicher Anwendung von Bicalutamid akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache. Bei täglicher Verabreichung von 50 mg Bicalutamid wurden Steady-state-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von etwa 9 Mikrogramm/ml beobachtet. Im Steady-state liegen ca. 99 % aller zirkulierenden Enantiomere in Form des hauptsächlich wirksamen (R)-Enantiomers vor.

Elimination

In einer klinischen Studie betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid die durchschnittliche Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4,9 Mikrogramm/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potenziell übertragen werden kann, ist gering und entspricht gemäß Extrapolation möglicherweise ungefähr 0,3 Mikrogramm/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Effekte bei der Nachkommenschaft auszulösen.

Besondere Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des (R)-Enantiomers werden weder durch das Alter der Patienten noch durch Nierenfunktionsstörungen oder leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen beeinflusst. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen. Zu den erwarteten pharmakologischen Wirkungen von Antiandrogenen, die in Tierstudien beobachtet wurden, gehören: Atrophie der Prostata und der Samenbläschen, gutartige Leydig-Zelltumore (Ratten) und Hypertrophie der Nebennierenrinde. Bicalutamid ist ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen bei Tieren und Schilddrüsenhypertrophie und Adenome (Ratte) sowie Leberzellkarzinome (männliche Mäuse) sind eine Folge davon. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. In einer 6-monatigen Studie an Ratten (mit Dosierungen, die etwa dem 1,5- bzw. 0,6-fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 50 mg bzw. 150 mg entsprechen) war die Hodenatrophie 4 Monate nach dem Ende der Arzneimittelgabe reversibel. In einer 12-monatigen Studie an Ratten (mit Dosierungen, die etwa dem 2- bzw. 0,9-fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 50 mg bzw. 150 mg entsprechen) wurde 24 Wochen nach dem Ende der Verabreichung keine Wiederherstellung der Atrophie beobachtet. Nach wiederholter Verabreichung an Hunde über 12 Monate (in Dosierungen, die etwa dem 7- bzw. 3-fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 50 mg bzw. 150 mg entsprechen) war nach einer 6-monatigen Erholungszeit die Inzidenz von Hodenatrophien bei behandelten Hunden und Kontrolltieren vergleichbar. In einer Fertilitätsstudie (mit Dosierungen, die etwa dem 1,5- bzw. 0,6-fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 50 mg bzw. 150 mg entsprechen) war bei männlichen Ratten unmittelbar nach einer 11-wöchigen Verabreichung der Zeitraum bis zur erfolgreichen Paarung verlängert; 7 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels war dieser Effekt reversibel.

Bicalutamid Teva[®] 50 mg Filmtabletten

teva

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Bicalutamid Teva[®] 50 mg Filmtabletten

teva

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig