

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid medac 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Filmtablette enthält 62,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bicalutamid medac ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten

1-mal täglich eine Filmtablette (50 mg).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid medac ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Arzneimittel kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung akkumulieren (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Behandlung mit Bicalutamid medac sollte ununterbrochen mindestens 3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem LHRH-Analogon oder zur gleichen Zeit wie eine operative Kastration begonnen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bicalutamid ist bei Frauen (siehe Abschnitt 4.6) sowie bei Kindern und Jugendlichen 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 sollte unter Anleitung eines Spezialisten initiiert werden und anschließend sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Bei einer Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängert sein.

Bei Patienten mit einer QT-Verlängerung in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), muss der Arzt vor dem Behandlungsbeginn mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für *Torsade de Pointes* abschätzen.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber verstoffwechselt. Wissenschaftliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass es bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu einer verlangsamten Elimination und dadurch zu einer vermehrten Akkumulation von Bicalutamid kommen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Um mögliche Veränderungen der Leber zu erkennen, sind regelmäßige Leberfunktions-tests durchzuführen. Es wird erwartet, dass die Mehrzahl der Veränderungen in den ersten 6 Monaten der Bicalutamid-Therapie auftritt.

Unter Bicalutamid wurden in seltenen Fällen schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen beobachtet; über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten, sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Da keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen (Creatinin-Clearance < 30 ml/min), sollte Bicalutamid bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Herzerkrankung ist eine regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion ratsam.

Bei Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wurde eine Verminderung der Glucose-Toleranz beobachtet. Dieses kann sich als Diabetes oder Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes manifestieren. Daher sollte bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten erhalten, eine Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht gezogen werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P450-Systems (CYP 3A4); daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine Potenzierung der Effekte blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarintyp bei Patienten, die gleichzeitig Bicalutamid 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 daher empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarintyp und Bicalutamid erhalten, die PT/INR engmaschig zu überwachen. Eine Dosis-Anpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder die *Torsades de pointes* hervorrufen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw., sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

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

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass R-Bicalutamid die Aktivität des CYP 3A4 hemmt sowie in geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP 2C9, 2C19 und 2D6.

Obwohl klinische Studien mit Phenazon als Marker für die Cytochrom-P-450 (CYP)-Aktivität keine Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit Bicalutamid ergaben, erhöhte sich die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (Area Under the Curve [AUC]) von Midazolam um bis zu 80 % nach gleichzeitiger Verabreichung von Bicalutamid über 28 Tage. Ein derartiger Anstieg könnte für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid zusammen mit 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 Reduzierung der Dosis dieser Arzneimittel kann erforderlich sein, insbesondere bei Anzeichen für verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei der Gabe von Ciclosporin wird eine sorgfältige Überwachung der Plasmakonzentrationen und des Krankheitsbildes nach Beginn und Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid empfohlen.

Vorsicht ist geboten, wenn Bicalutamid medac bei Patienten angewendet wird, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Oxidationsprozesse in der Leber hemmen, wie z.B. Cimetidin und Ketoconazol. Dies könnte die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und theoretisch zu vermehrten Nebenwirkungen führen.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, 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 (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an Schwangere verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an stillende Mütter verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In tierversuchsbasierten Studien wurden reversible Beeinträchtigungen der männlichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es ist mit einem Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann zu rechnen.

Eine Antiandrogentherapie kann morphologische Veränderungen in den Spermien hervorrufen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und derartige Veränderungen auch nicht bei Patienten, die Bicalutamid erhielten, berichtet wurden, sollten Patienten und/oder deren Partnerinnen während der Bicalutamid-Therapie und bis 130 Tage danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

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

Während der Behandlung mit Bicalutamid medac sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich. Allerdings sollte beachtet werden, dass es gelegentlich zu Schwindel oder Somnolenz (Schläfrigkeit) kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Alle davon betroffenen Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Siehe Tabelle 1

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 Medi-

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen bezüglich der Überdosierung beim Menschen. Da Bicalutamid zu den Anilid-Verbindungen gehört, besteht ein theoretisches Risiko für das Auftreten einer Methämoglobinämie. Bei Tieren wurde nach einer Überdosierung eine Methämoglobinämie beobachtet. Entsprechend kann bei einem Patienten mit akuter Intoxikation eine Zyanose auftreten.

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
	Sehr selten	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Diabetes mellitus, Appetitlosigkeit
	Gelegentlich	Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet) ⁴ , Herzinsuffizienz ⁴
	Sehr selten	Angina pectoris, Arrhythmien, PR-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung (über Todesfälle wurde berichtet), Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Dyspepsie, Blähungen
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden
	Selten	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie, Cholestase ¹
	Selten	Leberversagen ² (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (Rash, makulopapulöser Ausschlag)
	Häufig	Schwitzen, Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren, trockene Haut, Pruritus
	Selten	Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Nackenschmerzen, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
	Gelegentlich	Nächtliches Wasserlassen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie, Spannungsgefühl in der Brust ³
	Häufig	Potenzstörungen bis hin zur erektilen Dysfunktion, Beckenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ödeme (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm)
	Häufig	Schmerzen allgemein, Schüttelfrost, Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

¹ Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich unter fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Behandlung (siehe Pkt. 4.4).

² Bei mit Bicalutamid behandelten Patienten kam es in sehr seltenen Fällen zu einem Leberversagen, allerdings wurde ein Kausalzusammenhang nicht sicher nachgewiesen. Regelmäßige Leberfunktionstests sind zu erwägen (siehe auch Pkt. 4.4).

³ Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

⁴ Beobachtung in einer pharmako-epidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostatakarzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. Unter Behandlung mit Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein. Bei Monotherapie mit 150 mg Bicalutamid gegen Prostatakrebs wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt.

Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, ist eine Dialyse nicht zweckmäßig. Allgemeine supportive Maßnahmen einschließlich einer engmaschigen Kontrolle der Vitalfunktionen sind angezeigt.

Bei Patienten mit ungetrübter Bewusstseinslage sollte man Erbrechen auslösen, falls es nicht spontan auftritt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel; nicht-steroidales Antiandrogen, ATC-Code: L02 B B03

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne weitere endokrine Aktivität. Bicalutamid bindet an Androgen-Rezeptoren, ohne die Genexpression zu aktivieren und unterbindet den Androgen-Stimulus. Daraus resultiert ein Rückgang von Prostata-Tumoren. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem „Antiandrogen-Entzugssyndrom“ führen.

Bicalutamid liegt als Racemat vor. Die antiandrogene Aktivität geht fast ausschließlich vom (R)-Enantiomer aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Die durchschnittliche Steady-state-Konzentration des R-Enantiomers liegt bei

9 Mikrogramm/ml bei täglicher Gabe von 50 mg Bicalutamid. Im Steady-state liegen ca. 99 % der Substanz in Form des hauptsächlich wirksamen (R)-Enantiomers im Plasma vor.

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat 96 %, [R]-Enantiomer > 99 %).

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache.

Biotransformation

Bicalutamid wird extensiv verstoffwechselt (Oxidation und Glukuronidierung).

Elimination

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert. Letzteres besitzt eine Plasmaeliminations-Halbwertszeit von etwa 1 Woche.

Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden.

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 potentiell übertragen werden kann, ist gering und entspricht 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 eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, werden auf diese Wirkung zurückgeführt. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant erachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Hodenatrophien waren 24 Wochen nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Ratten vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war. Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Povidon K-25
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackt in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 (0)4103 8006-0
Fax: +49 (0)4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 94749.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 10. August 2022**10. STAND DER INFORMATION**

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt