

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid Bluefish 50 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 62,7 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 6,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer Therapie mit einem LHRH (Luteinisierendes Hormon-releasing Hormon)-Analogon oder chirurgischer Kastration.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer, einschließlich älterer Männer: Eine Tablette (50 mg) einmal pro Tag

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte mindestens 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem LHRH-Analogon oder gleichzeitig mit der chirurgischen Kastration begonnen werden.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine erhöhte Kumulation des Arzneimittels kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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 der direkten Aufsicht eines Facharztes erfolgen. Bicalutamid wird in hohem Maße über die Leber metabolisiert. Daten zufolge ist die Eliminierung des Wirkstoffes bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gegebenenfalls verlangsamt, was zu einer verstärkten Ansammlung von Bicalutamid führen kann. Bicalutamid sollte daher bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig eingesetzt werden.

Wegen möglicher Leberveränderungen sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden. Die Mehrheit der Fälle ist in den ersten 6 Monaten der Behandlung mit Bicalutamid zu erwarten.

In seltenen Fällen sind bei Anwendung von Bicalutamid schwere Leberveränderungen und Leberversagen aufgetreten, Todesfälle wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Therapie mit Bicalutamid ist abzusetzen, wenn schwerwiegende Veränderungen auftreten.

Bei männlichen 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-P-450-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).

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollte der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Risikos für Torsade de Pointes vor Beginn der Behandlung mit Bicalutamid bewerten.

Bicalutamid Bluefish 50 mg enthält Lactose. Patienten mit seltener erblicher Galaktose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine Behandlung mit Antiandrogenen kann morphologische Veränderungen der Spermatozoen verursachen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und keine derartigen Veränderungen bei Patienten, die Bicalutamid erhielten, berichtet wurden, sollten Patienten und/oder deren Partner während und 130 Tage nach der Bicalutamid Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

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. Daher 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).

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

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga vor.

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

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 (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. Die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln wie Ciclosporin und Kalziumkanalblockern ist Vorsicht angezeigt. Bei diesen Arzneimitteln ist gegebenenfalls eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere dann, wenn Hinweise auf eine verstärkte oder ungünstige Arzneimittelwirkung vorliegen. Hinsichtlich Ciclosporin wird empfohlen, Plasmakonzentrationen und die klinische Verfassung des Patienten nach Einleitung oder Absetzen einer Therapie mit Bicalutamid engmaschig zu überwachen.

Wenn Bicalutamid Bluefish mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, die die Arzneimitteloxidation hemmen könnten, z. B. Cimetidin und Ketoconazol, ist Vorsicht angezeigt, da es theoretisch zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und dadurch bedingt zu verstärkten Nebenwirkungen kommen könnte.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es gibt Berichte über eine erhöhte Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen bei gleichzeitiger Anwendung mit Bicalutamid. Es wird daher empfohlen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzen erhalten, die PT/INR engmaschig überwacht und die Anpassung der Antikoagulantendosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, soll die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsade de Pointes auslösen 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 abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität wurde in Tierstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Beim Mann sollte eine Periode von Subfertilität oder Unfruchtbarkeit angenommen werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Fallweise kann jedoch Somnolenz auftreten. Alle betroffenen Patienten sollten daher Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen

Körpersystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet) ⁴ , Herzinsuffizienz 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 Lungenerkrankung (über Todesfälle wurde berichtet) ⁵
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit

	Häufig	Dyspepsie, Blähungen, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie ¹
	Selten	Leberversagen ² (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren, trockene Haut, Ausschlag
	Selten	Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie, Spannungsgefühl der Brust
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ödeme
	Häufig	Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

- 1 Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich trotz fortgesetzter Therapie bzw. nach Therapieende.
- 2 Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als Nebenwirkungsreaktion angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von Leberversagen, welche im Zuge der Behandlung von Patienten mit Bicalutamid 150 mg im open-label Zweig der EPC Studien als Nebenwirkungen berichtet wurden.
- 3 Kann durch gleichzeitige Kastration vermindert werden.
- 4 Wurde in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten und Antiandrogenen zur Behandlung von Prostatakrebs beobachtet. Das Risiko erschien erhöht bei der Verwendung von Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten, es gab allerdings kein erhöhtes Risiko bei einer Monotherapie von Prostatakrebs mit Bicalutamid 150 mg.
- 5 Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als Nebenwirkungsreaktion angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von interstitiellen Lungenentzündungen, welche während der randomisierten Behandlungsperiode mit 150 mg in den EPC Studien als Nebenwirkungen berichtet wurden.

Erhöhte PT/INR: Nach Markteinführung wurden über Interaktionen von Cumarin-Antikoagulantien mit Bicalutamid berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen, nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Vertreter der Gesundheitsberufe werden gebeten, jede vermutete Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen bezüglich der Überdosierung beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist unter Umständen nicht hilfreich, da Bicalutamid in hohem Maß proteingebunden ist und im Urin nicht in unveränderter Form nachgewiesen wird. Es sollte eine supportive Versorgung mit häufiger Kontrolle der Vitalzeichen erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene, ATC-Code: L02BB03.

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Aktivität. Es bindet an Androgenrezeptoren ohne Aktivierung der Genexpression und hemmt somit den Androgenreiz. Diese Hemmung bewirkt eine Regression von Prostatatumoren. Das Absetzen von Bicalutamid kann bei einer Teilgruppe der Patienten zu einem Antiandrogen-Absetz-Syndrom führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach der Einnahme gut absorbiert. Es gibt keinen Nachweis einer klinisch bedeutsamen Auswirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96%, das (R)-Bicalutamid zu > 99%) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung): seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

Biotransformation

Das (S)-Enantiomer wird relativ zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche besitzt.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid kommt es zu einer etwa zehnfach höheren Konzentration 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 täglicher Dosierung von 50 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.

Elimination

In einer klinischen Studie lag die mittlere (R)-Bicalutamid-Konzentration im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten, bei 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die beim Geschlechtsverkehr potentiell auf den weiblichen Partner übertragen wird, ist gering und entspricht etwa 0,3 µg/kg. Dies liegt unter der Menge, die bei Labortieren erforderlich ist, um Änderungen in der Nachkommenschaft hervorzurufen.

Spezielle Patientengruppen

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers wird durch das Alter, eine Nierenfunktionsstörung oder durch leichte bis mittelstarke Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer aus dem Plasma entfernt wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und ein Enzym-Induktor von mischfunktionellen Oxidasen bei Tieren. Veränderungen in den Zielorganen, einschließlich Tumorinduktion, sind bei Tieren mit diesen Aktivitäten verbunden. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies (Ratte und Hund) beobachtet. Hodenatrophien waren 24 Wochen nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Hunden vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien an Ratten 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war.

Die Veränderungen sind bei Dosen erkennbar, die klinischen Dosen ähneln (0,6- bis 2-fach höhere Dosen bei Ratten und 3 bis 7-fach höhere bei Hunden). Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Povidon K- 25

Carboxymethylstärke-Natrium (Type A)

Magnesiumstearat

Filmschicht:

Opadry OY-S-9622 mit:

Hypromellose 5 Cp (E464)

Titandioxid (E171)

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

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung

14, 28, 30, 90, 98, 100 Tabletten in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB

Gävlegatan 22

113 30 Stockholm

Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-28303

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.06.2009/ 21.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.