

BICALUTAMID BASICS 50 mg Filmtabletten



Ein Unternehmen der RANBAXY-Gruppe

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BICALUTAMID BASICS 50 mg
Filmtabletten

Wirkstoff: Bicalutamid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Tablette, mit der Prägung 'BC 50' auf einer Seite, ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine maximale Androgenblockade (MAB) erreicht werden soll.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Filmtablette 1-mal täglich.

Die genannte Dosierung gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen. Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen: siehe 4.4.

Die Filmtablette wird unzerkaut mit Wasser eingenommen.

Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Sie sollte wegen der besseren Compliance stets zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte gleichzeitig mit der LHRH-Analagon-Therapie bzw. Orchiektomie begonnen werden.

4.3. Gegenanzeigen

BICALUTAMID BASICS 50 mg Filmtabletten darf nicht eingenommen werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Bicalutamid oder einen der sonstigen Bestandteile,

- von Frauen und Kindern.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Aufgrund bisher vorliegender Untersuchungen kommt es bei schweren Leberfunktionsstörungen zu einer langsameren Elimination und zu einer Akkumulation von Bicalutamid. Daher ist bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. In diesen Fällen sind regelmäßige Leberfunktionstests (Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase) durchzuführen. Wenn schwere Leberfunktionsstörungen oder Leberversagen auftreten, sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden (siehe 4.8).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten BICALUTAMID BASICS 50 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt bisher keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen zwischen Bicalutamid und anderen üblicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (insbesondere LHRH-Analoga).

Bicalutamid sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, 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. Die bisherigen Erfahrungen mit höheren Dosen in der Monotherapie zeigen jedoch keine Veränderungen in der Verträglichkeit. In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass R-Bicalutamid die CYP3A4-Aktivität hemmt, in geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP 2C9, 2C19 und 2D6.

Obwohl In-vitro-Untersuchungen auf die Möglichkeit einer Hemmung des Cytochrom 3A4 durch Bicalutamid hindeuten, zeigt eine Anzahl von klinischen Prüfungen, dass das Ausmaß dieser Inhibition für die Mehrzahl durch Cytochrom P450 metabolisierter Arznei-

mittel wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung ist. Dennoch könnte eine hierdurch bedingte Erhöhung der AUC bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite (z.B. Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Ciclosporin) klinisch relevant sein.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Die Prothrombinzeit kann sich dadurch verändern. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarintyp erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig überwacht werden.

Es gibt bisher keine Hinweise, dass eine Dosierung von Bicalutamid bis zu 150 mg täglich zu einer Enzyminduktion in der Leber führt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Während der Behandlung mit Bicalutamid wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	(≥1/10)
Häufig:	(≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich:	(≥1/1000 bis <1/100)
Selten:	(≥1/10000 bis <1/1000)
Sehr selten:	(<1/10000)
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Im Zusammenhang mit Bicalutamid wurden in Kombination mit LHRH-Analoga die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Funktionsstörungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig:
Spannungsgefühl der Brust, Gynäkomastie, Potenzstörungen bis hin zur Impotenz

BICALUTAMID BASICS 50 mg Filmtabletten



Ein Unternehmen der RANBAXY-Gruppe

Allgemeine Störungen

Sehr häufig:
Hitzewallungen, Asthenie

Häufig:
Pruritus, Ödeme (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm), Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost

Gelegentlich:
Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig:
verminderte Libido

Häufig:
Schwindel, Schläfrigkeit

Gelegentlich:
Schlaflosigkeit, Depression

Störungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig:
Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung

Gelegentlich:
Anorexie, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Magen-Darm-Beschwerden, Blähungen

Selten:
Erbrechen

Störungen der Leber und Gallenblase

Häufig:
Leberfunktionsstörungen (Ikterus, Bilirubinämie, Hepatomegalie, Leberenzymanstieg). 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. In seltenen Fällen wurden auch schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen beobachtet (siehe 4.4).

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:
Ausschlag (Rash, makulopapulöser Ausschlag), Schwitzen, Hirsutismus, Alopezie, trockene Haut

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig:
Gewichtszunahme, Diabetes mellitus

Gelegentlich:
Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust

Störungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:
Anämie

Sehr selten:
Thrombozytopenie

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich:
Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter angioneurotisches Ödem und Urtikaria

Störungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:
interstitielle Lungenerkrankung, Atemnot

Funktionsstörungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:
nächtliches Wasserlassen, Hämaturie

Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems

Sehr selten:
Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, PR- und QT-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen

4.9 Überdosierung

Die Dosis von Bicalutamid, welche mit den klinischen Zeichen einer Überdosierung einhergeht oder als lebensbedrohlich zu betrachten ist, ist nicht bekannt. Es existiert kein spezifisches Antidot. Im Intoxikationsfall erfolgt eine symptomatische Behandlung. Darüber hinaus empfehlen sich allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Überwachung des Patienten. Bei Patienten mit ungetrübter Bewusstseinslage sollte man Erbrechen auslösen, falls es nicht spontan auftritt. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist, erscheint eine Dialyse nicht zweckmäßig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Nichtsteroidales Antiandrogen

ATC-Code: L02 B B03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen. Bicalutamid, der Wirkstoff von BICALUTAMID BASICS 50 mg Filmtabletten, liegt als Racemat vor. Die antiandrogene Aktivität geht nahezu ausschließlich vom R-Enantiomer aus. Bicalutamid bindet kompetitiv an den zellulären Androgen-Rezeptor und unterbindet den Androgen-Stimulus auf die Prostata- bzw. Prostatakarzinomzelle.

Neben dieser peripheren Wirkung wird durch die Besetzung der zentralen Androgen-Rezeptoren der negative Feedback am Hypothalamus blockiert. Als Folge kommt es zu einem Anstieg der Gonadotropinsekretion und nachfolgend des Testosterons. Bezogen auf den Ausgangswert lag der Testosteronanstieg bei dem 1,6-fachen innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn (Monotherapie-Studien). Bei der Kombinationsbehandlung Bicalutamid plus LHRH-Analogen bzw. nach Orchiektomie spielt dieser zentrale Effekt keine Rolle, da die LH-Freisetzung bzw. Testosteron-Produktion bereits unterdrückt ist. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

5.2 PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

Bicalutamid liegt als Racemat, d. h. als Gemisch aus (R)- bzw. (S)-Enantiomern vor. Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten beeinflusst die Bioverfügbarkeit nicht.

Beide Enantiomere unterscheiden sich deutlich in ihrer Pharmakokinetik:

Einmalgabe: (S)-Bicalutamid wird schnell resorbiert und eliminiert. Nach Einmalgabe von 50 mg Bicalutamid bei gesunden Freiwilligen wurde innerhalb von 2,5 Stunden für S-Bicalutamid eine Plasmaspitzenkonzentration von durchschnittlich 66,1 ng/ml erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 1,3 Tage.

Im Gegensatz dazu stieg der Plasmaspiegel des R-Enantiomers, von dem die hauptsächlich antiandrogene Wirkung ausgeht, langsamer an; er erreichte nach 29 ± 3 Stunden eine durchschnittliche Spitzenkonzentration von 741 ± 27 (SE; n = 27) ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit betrug $5,75 \pm 0,46$ Tage.

In klinischen Studien betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg die durchschnittliche Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4.9

BICALUTAMID BASICS 50 mg Filmtabletten



Ein Unternehmen der RANBAXY-Gruppe

µg/mL. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potentiell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr 0,3 µg/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Effekte bei der Nachkommenschaft auszulösen.

Tägliche Verabreichung: Bei einmal täglicher Verabreichung von 50 mg Bicalutamid akkumuliert das R-Bicalutamid im Plasma um etwa das Zehnfache; der Steady-state-Plasmaspiegel wird nach etwa einem Monat erreicht. Die durchschnittliche Steady-state-Konzentration des R-Enantiomers liegt bei 8,9 mg/ml (Bereich: 1,5-17,5 Mikrogramm/ml). Bei Erreichen des Steady state liegen ca. 99 % der Substanz im Plasma als R-Bicalutamid vor. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit, die sich aus der täglichen Dosierung ergab, betrug 7,4 Tage (Bereich: 2,3 - 22,2 Tage).

Bicalutamid wird zu 96 %, das R-Enantiomer zu 99,6 %, an Proteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Bicalutamid wird extensiv über die Leber verstoffwechselt (Oxidation und Glukuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden. Die Hauptmetabolite im Urin sind Glukuronidkonjugate des Bicalutamid sowie des Hydroxybicalutamid. In den Faeces werden Bicalutamid sowie Hydroxybicalutamid gefunden.

Die Pharmakokinetik des R-Bicalutamid wird weder durch das Alter der Patienten noch durch die Nierenfunktion beeinflusst. Untersuchungen an Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ergaben keine signifikante Änderung der pharmakokinetischen Eigenschaften. Bei schwerer Leberfunktionsstörung wird die Substanz langsamer eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist bei Versuchstieren und beim Menschen ein Androgen-Rezeptor-Antagonist. Die wichtigste sekundäre pharmakologische Wirkung ist eine Induktion der CYP450-abhängigen mischfunktionellen Oxidasen in der Leber. Beim Menschen wurde keine Enzyminduktion beobachtet. Veränderungen an Zielorganen bei Tieren stehen eindeutig im Zusammenhang mit der primären oder sekundären pharmakologischen Wirkung von Bicalutamid. Dabei handelt es sich um eine Involution von Androgen-abhängigem Gewebe; follikuläre Schilddrüsen-Adenome, Leber- und Leydigzell-Hyperplasien und Neoplasien oder Krebserkrankungen; Störungen der sexuellen Differenzierung männlicher Nachkommen; eine reversible Beeinträchtigung der Fertilität bei Männchen.

Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potential von Bicalu-

tamid. Keine der in tierexperimentellen Studien beobachteten Nebenwirkungen wird als relevant für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablette:

Lactose-Monohydrat
Povidon (K 30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC/PVDC Blister
Packung mit 30 Filmtabletten [N 1]
Packung mit 90 Filmtabletten [N 3]
Klinikpackung mit 40 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Telefon: (0214) 403 99-0
Telefax: (0214) 403 99-199
E-Mail: info@ranbaxy.de
Internet: http://www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

65784.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.06.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig