

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid Aristo® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 57 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Markierung BCM 50 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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 Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten

1-mal täglich eine Filmtablette. Die Behandlung mit Bicalutamid sollte unterbrochen mindestens 3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem LHRH-Analogon oder zur gleichen Zeit wie eine operative Kastration begonnen werden.

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Nierenfunktionsstörungen

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).

Leberfunktionsstörungen

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.

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 Initiierung der Behandlung hat unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten zu erfolgen.

Bei einer Androgen-Entzugstherapie 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 metabolisiert. Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass die Elimination bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen langsamer ist und dies zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Um mögliche Veränderungen der Leber zu erkennen, sind regelmäßige Leberfunktionstests durchzuführen. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

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

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

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).

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.

Kombinationstherapie mit Bicalutamid Aristo® 50 mg:

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.

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Gluco-

se-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgen-Entzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder möglicherweise Torsade de Pointes induzieren, sorgfältig abgeschätzt werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), sowie Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine pharmakologischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga nachgewiesen.

In-vitro-Studien zeigten, 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 in Kombination 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. 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.

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Oxidationsprozess in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, sollte Bicalutamid mit Vorsicht angewendet werden. Dies könnte die Bicalutamid-Plasmakonzentrationen erhöhen, was theoretisch zu vermehrten Nebenwirkungen führen könnte.

In-vitro-Studien zeigten, dass Bicalutamid Warfarin, ein Antikoagulum vom Cumarin-Typ, aus seiner Proteinbindung verdrängen kann. Daher wird empfohlen, zu Beginn einer Behandlung mit Bicalutamid bei Patienten, die bereits Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig zu überwachen.

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 sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich.

Allerdings sollte beachtet werden, dass es gelegentlich zu Schwindel oder Somnolenz kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Alle davon betroffenen Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Anämie

Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Angioödem und 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

Herzerkrankungen

Häufig: Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet)¹, Herzinsuffizienz¹

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

Nicht bekannt: QT-Verlängerungen (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, die selten schwerwiegend waren. Die

se Änderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie.

Selten: Leberversagen² (es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Ausschlag (Rash, makulopapulöser Ausschlag)

Häufig: Schwitzen, Nachwachsen von Haaren/Hirsutismus, Alopezie, trockene Haut, Pruritus

Selten: Photosensibilität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Hämaturie

Gelegentlich: nächtliches Wasserlassen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust³, Gynäkomastie³

Häufig: Potenzstörungen bis hin zur erektilen Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie, Ödeme (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm)

Häufig: Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

¹ Wurde in einer pharmakoepidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen zur Behandlung von Prostata-Karzinomen beobachtet. Unter Behandlung mit Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein.

² Siehe auch Abschnitt 4.4. In seltenen Fällen trat bei Patienten, die mit Bicalutamid behandelt wurden Leberinsuffizienz auf. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Betracht gezogen werden.

³ Kombinationstherapie mit Bicalutamid Aristo® 50 mg: Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

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 gibt keine Erfahrungen bezüglich der Überdosierung beim Menschen. Es existiert

kein spezifisches Antidot. Eine Überdosierung sollte daher symptomatisch behandelt werden. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist und nicht unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, ist eine Dialyse nicht zweckmäßig. Es empfehlen sich allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Überwachung der Vitalfunktionen des Patienten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormon-Antagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene
ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne weitere endokrine Aktivität. Es bindet an den Wildtyp oder normalen Androgen-Rezeptor, ohne eine Gen-Expression zu bewirken. Damit hemmt es den Androgen-Stimulus. Diese Hemmung führt zu einer Regression von Prostata-Tumoren. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einer Untergruppe von Patienten zum „Antiandrogen-Entzugssyndrom“ führen.

Bicalutamid ist ein Racemat und 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 Verabreichung von 1-mal täglich 50 mg Bicalutamid ergibt eine Steady-State-Konzentration des (R)-Enantiomers von 9 µg/ml. Aufgrund der langen Halbwertszeit wird der Steady-State nach etwa 1 Behandlungsmonat erreicht.

Nach langfristiger Verabreichung von Bicalutamid beträgt die maximale Plasmakonzentration des (R)-Enantiomers etwa das 10fache des nach einmaliger Verabreichung von 50 mg Bicalutamid erzielten Wertes.

Biotransformation

Bicalutamid wird in hohem Maße an Proteine gebunden (Racemat bis 96 %, (R)-Enantiomer > 99 %) und umfangreich metabolisiert (durch Oxidation und Glucuronidierung). Seine Metaboliten werden zu etwa gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers wird durch das Alter, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst.

Elimination

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

Es gibt Hinweise darauf, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

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 Enzym-Induktion 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; folliculäre 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 Bicalutamid. 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

Tablettenkern
 Lactose-Monohydrat
 Crospovidon
 Povidon K-29/32
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug
 Lactose-Monohydrat
 Hypromellose
 Macrogol 4000
 Titandioxid (E 171)

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/PE/PVDC/Aluminium-Blister

Packung mit 10 Filmtabletten
 Packung mit 30 Filmtabletten N 1
 Packung mit 90 Filmtabletten N 3
 Packung mit 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

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: +49 30 71094 4200
 Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

70354.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 06.03.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 13.11.2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin