

Datum: 29.03.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120327-23541-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Bicalutamid - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (DK/H/PSUR/0006/002) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Bicalutamid – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

Bicalutamid ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

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

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.

Bicalutamid wird in der Leber weitgehend metabolisiert. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion langsamer sein dürfte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Bicalutamid ist daher bei Patienten mit mäßigen bis starken Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht einzusetzen.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.



Schwere Leberveränderungen und Leberinsuffizienz wurden mit Bicalutamid selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet. In schweren Fällen von Leberveränderungen ist die Therapie abzubrechen.

(Bei Patienten mit objektiver Progression der Erkrankung, gepaart mit erhöhtem PSA, sollte die Bicalutamid-Therapie abgebrochen werden.)**

Bei Patienten mit Herzerkrankung empfiehlt sich eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion.

(Bei männlichen Patienten, die LHRH Agonisten erhalten, wurde eine Verminderung der Glukosetoleranz beobachtet. Dies kann sich als Diabetes oder Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes manifestieren. Daher ist bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH Agonisten erhalten, eine Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht zu ziehen.)*

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt, daher muss bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geübt werden, siehe Abschnitte 4.3 und 4.5.

(<Produkt> enthält xyg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.)***

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 – Studien haben gezeigt, dass (R)-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9, 2C19 und 2D6 – Aktivität.

In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP) – Aktivität konnte ein Arzneimittelwechselwirkungspotential mit Bicalutamid nicht nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam – Exposition (AUC) war jedoch nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid um bis zu 80% erhöht. Für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert, und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin und Kalziumkanal-Blockern muss Vorsicht geübt werden. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Cyclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxidation hemmen können (wie Cimetidin und Ketoconazol), ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit genau zu überwachen, wenn Bicalutamid bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulantien erhalten.





4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf Schwangeren und stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es ist dennoch zu beachten, dass Schwindel und/oder Schläfrigkeit eintreten können. Betroffene Patienten haben entsprechend vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die Häufigkeitsgruppierungen gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

		Spalte nur für Bicalutamid 150mg:*	Spalte nur für Bicalutamid 50mg:**
Systemorganklasse	Häufigkeit	Bicalutamid 150mg (Monotherapie)	Bicalutamid 50 mg (+LHRH Analogon)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig</i>		Anämie
	<i>Häufig</i>	Anämie	
	<i>Gelegentlich</i>		Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeits- Reaktionen, Angioödem und Urticaria	Überempfindlichkeits- Reaktionen, Angioödem und Urticaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig</i>	Verminderter Appetit	Verminderter Appetit
Psychiatrische Störungen	<i>Häufig</i>	Abnahme der Libido, Depression	Abnahme der Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig</i>		Schwindel
	<i>Häufig</i>	Schwindel, Somnolenz	Somnolenz
Herzerkrankungen	<i>Häufig</i>		Herzinsuffizienz ^a , Myokardinfarkt ^a , Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet;
Gefäßerkrankungen	<i>Sehr häufig</i>		Hitzewallungen





	<i>Häufig</i>	Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich</i>	Interstitielle Lungenkrankheit Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet	Interstitielle Lungenkrankheit Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>		Abdominale Schmerzen, Obstipation, Übelkeit
	<i>Häufig</i>	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit	Diarrhoe, Dyspepsie, Blähungen
	<i>Selten</i>		Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen^{b,c}	<i>Häufig</i>	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie ^b	Lebertoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie, Cholestase ^b
	<i>Selten</i>	Leberversagen ^c , Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet	Leberversagen ^c , Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig</i>	Ausschlag	
	<i>Häufig</i>	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut, Juckreiz	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut, Juckreiz, Ausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Sehr häufig</i>		Hämaturie
	<i>Häufig</i>	Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Sehr häufig</i>	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust ^d	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust ^e
	<i>Häufig</i>	Erektile Dysfunktion	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig</i>	Asthenie	Asthenie, Ödem
	<i>Häufig</i>	Schmerzen im Brustkorb, Ödem	Schmerzen im Brustkorb, Ödem
Untersuchungen	<i>Häufig</i>	Gewichtszunahme	Gewichtszunahme





- a 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.
- b Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich trotz fortgesetzter Therapie bzw. nach Therapieende (siehe Abschnitt 4.4).
- c Siehe auch Abschnitt 4.4 In seltenen Fällen trat bei Patienten, die mit Bicalutamid behandelt wurden Leberinsuffizienz auf Eine periodische Leberfunktionsüberwachung ist in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4).
- d (Beim Großteil der Patienten, die Bicalutamid 150 mg als Monotherapie erhalten, treten Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen auf. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5% der Patienten als schwer angesehen. Eine spontane Rückbildung der Gynäkomastie kann nach Absetzen der Therapie ausbleiben, besonders nach einer Langzeitbehandlung.)**
- e (Kann durch gleichzeitige Kastration vermindert werden)*

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich Überdosierung gibt es keine Erfahrungen beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen. Eine Dialyse dürfte nicht sinnvoll sein, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachweisbar ist. Eine allgemeine unterstützende Behandlung, wozu eine häufige Überwachung der vitalen Funktionen gehört, ist angezeigt.

* gilt nur für Bicalutamid 50 mg; ** gilt nur für Bicalutamid 150 mg; *** nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

