

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid-Uropharm[®] 150 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 181 mg Lactose-Monohydrat und 0,6 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung BCM 150 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid-Uropharm 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten:

Einmal täglich 150 mg (1 Filmtablette).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit Wasser eingenommen.

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

Bicalutamid-Uropharm 150 mg sollte ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung angewendet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulation des Wirkstoffs kommen (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Bicalutamid darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bicalutamid darf nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass die Elimination bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer ist und dies zu einer Kumulation des Wirkstoffs führen kann. Bei der Gabe von Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist daher besondere Vorsicht geboten. Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 wurden schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen während der Anwendung dieses Arzneimittels beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten, muss die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Bei Patienten mit einer objektiven Progression der Erkrankung und einem erhöhten PSA-Wert sollte ein Abbruch der Bicalutamid-Therapie in Betracht gezogen werden.

Aufgrund fehlender Erfahrung mit der Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Bicalutamid bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P-450-Systems (CYP 3A4); daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die regelmäßige Überwachung der Herzfunktion ist bei Patienten mit einer Herzerkrankung ratsam.

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 bzw. dem Auftreten akuter Blutungen

verbunden. Es wird daher empfohlen, die PT/INR bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarintyp und Bicalutamid erhalten, 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 Bicalutamid-Uropharm 150 mg nicht einnehmen.

Natrium

Bicalutamid-Uropharm 150 mg 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 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).

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass das R-Enantiomer von Bicalutamid die Aktivität von CYP 3A4 und in geringerem Ausmaß auch die Aktivität 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. 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.

Bei diesen Arzneimitteln kann eine Dosisreduktion notwendig sein, insbesondere, wenn es Hinweise auf verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt. Bei der Gabe von Ciclosporin wird eine sorgfältige Überwachung der Plasmakonzentrationen und des Krankheitsbildes nach Beginn und oder Beendigung einer 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 besonderer Vorsicht angewendet werden. Theoretisch könnte dies die Bicalutamid-Plasmakonzentra-

tionen erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen.

In-vitro-Studien zeigten, dass Bicalutamid Warfarin, ein Antikoagulans vom Cumarin-Typ, aus seiner Proteinbindung 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). 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 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

In Tierstudien wurde eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es ist mit einem Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann zu rechnen.

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.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass zeitweise Schwindel und Somnolenz auftreten können. Bei Patienten, die davon betroffen sind, ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/100$

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.

Im Zusammenhang mit Bicalutamid wurden in der Monotherapie bzw. in der Kombination mit LHRH-Analoga die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe Tabelle 1

Darüber hinaus wurde das Auftreten von Herzinsuffizienz (als eine mögliche Nebenwirkung nach Meinung von Prüfern, angegeben mit einer Häufigkeit von $> 1\%$) bei der Therapie von Bicalutamid in Kombination mit einem LHRH-Analogen aus klinischen Studien berichtet. Es besteht keine Evidenz einer kausalen Beziehung zur Arzneimittelgabe.

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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 von Bicalutamid 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.

Da Bicalutamid zu den Aniliden gehört, besteht das theoretische Risiko der Entwicklung einer Methämoglobinämie. Bei Tieren wurde nach Überdosierung eine Methämoglobinämie beobachtet. Demzufolge könnte ein Patient mit einer akuten Intoxikation zyanotisch sein. Bei Patienten mit ungetrübter Bewusstseinslage sollte man Erbrechen auslösen, falls es nicht spontan auftritt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nichtsteroidales Antiandrogen, Zytostatikum
ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität. Es bindet an Androgenrezeptoren, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt so die androgene Stimulation. Das Ergebnis dieser Hemmung ist die Rückbildung von Prostatatumoren. Aus klinischer Sicht kann eine Unterbrechung der Behandlung bei einigen Patienten die Manifestation eines Antiandrogen-Entzugssyndroms auslösen. Bicalutamid ist ein Racemat, für dessen antiandrogene Wirkung fast ausschließlich das R-Enantiomer verantwortlich ist.

Bicalutamid 150 mg wurde bei Patienten mit lokalisertem (T1–T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3–T4, alle

Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie			Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit	Diabetes mellitus, Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Impotenz, verminderte Libido, Depression			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Somnolenz, Insomnie	Kopfschmerzen		
Herzkrankungen					Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Leitungsstörungen einschl. Verlängerung der PR- und QT-Intervalle, Herzrhythmusstörungen und unspezifische EKG-Veränderungen
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen			

Fortsetzung Tabelle

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Interstitielle Lungenerkrankung ³ (über Todesfälle wurde berichtet), Atemnot, Halsschmerzen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Diarrhö, Übelkeit	Mundtrockenheit	Erbrechen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatotoxizität ⁵ , erhöhte Transaminasen, Cholestase, Ikterus		Leberversagen ¹ (über Todesfälle wurde berichtet)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl der Brust ⁴ , Gynäkomastie ⁴	erektile Dysfunktion	Brustschmerzen, Beckenschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag (Rash)	Alopezie, Nachwachsen von Haaren/Hirsutismus, trockene Haut ² , Pruritus, Schwitzen		Photosensibilität	
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	Nykturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Schmerzen allgemein, Thoraxschmerzen, Ödeme, Schüttelfrost			
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		

- 1 Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von Leberversagen als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der offenen Behandlungsphase im Bicalutamid-Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- 2 Aufgrund der Kodierungs-Konventionen, die in den EPC-Studien angewendet wurden, wurden unerwünschte Ereignisse von „trockener Haut“ unter dem COSTART-Begriff „Rash“ kodiert. Daher kann für die Monotherapie mit Bicalutamid-Uropharm 150 mg keine separate Häufigkeit bestimmt werden. Es wird jedoch die gleiche Häufigkeit wie für die 50-mg-Dosierung angenommen.
- 3 Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von interstitieller Pneumonie als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.
- 4 Der Großteil der Patienten, die Bicalutamid-Uropharm 150 mg als Monotherapie erhalten, entwickelt eine Gynäkomastie und/oder bekommt Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwerwiegend erachtet. Die Gynäkomastie wird sich unter Umständen nach Abbruch der Therapie spontan nicht zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.
- 5 Leberveränderungen waren selten schwerwiegend, häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie.

N, M0; T1–T2, N+, M0) nicht-metastasierendem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten untersucht, in denen Bicalutamid als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 9,7 Jahren trat bei 36,6% und 38,17% aller mit Bicalutamid bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsri-

siko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 31,4% (HR = 1,01; 95% CI 0,94 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 9,7 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberle-

bens im Zeitverlauf basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den Tabellen 1 und 2 auf Seite 4 zusammengefasst.

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten, für die ansonsten beobachtendes Abwarten angewendet worden wäre, gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR = 1,15; 95% CI 1,00 bis 1,32). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als unvoreilhaft erachtet.

Tabelle 1: Anteil lokal fortgeschrittener Patienten mit Progression der Erkrankung im Zeitverlauf nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Behandlungs-arm	Ereignisse (%) nach 3 Jahren	Ereignisse (%) nach 5 Jahren	Ereignisse (%) nach 7 Jahren	Ereignisse (%) nach 10 Jahren
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten) (n = 657)	Bicalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strahlentherapie (n = 305)	Bicalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikale Prostatektomie (n = 1719)	Bicalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabelle 2: Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Behandlungs-arm	Ereignisse (%) nach 3 Jahren	Ereignisse (%) nach 5 Jahren	Ereignisse (%) nach 7 Jahren	Ereignisse (%) nach 10 Jahren
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten) (n = 657)	Bicalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Strahlentherapie (n = 305)	Bicalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikale Prostatektomie (n = 1719)	Bicalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Die Effizienz von Bicalutamid 150 mg bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine hormonale Therapie indiziert war, wurde in einer Metaanalyse von zwei Studien mit 480 noch nicht behandelten Patienten mit nicht-metastasiertem (M0) Prostatakarzinom gesondert beurteilt. Bei einer Mortalität von 56 % ergab sich zwischen der mit Bicalutamid 150 mg und der mit Orchiektomie behandelten Gruppe weder beim Überleben (HR = 1,05 [CI = 0,81–1,36], p = 0,669) noch bei der Länge der Zeit bis zur Progression (HR = 1,20 (CI 0,96–1,51), p = 0,107) ein statistisch signifikanter Unterschied. Verglichen mit der Orchiektomie wurde hinsichtlich der Lebensqualität ein allgemeiner Trend zugunsten von Bicalutamid 150 mg beobachtet, der sich in den Subgruppen mit entsprechenden verfügbaren Daten in statistisch signifikant höherem sexuellen Verlangen (p = 0,029) und körperlicher Fitness (p = 0,046) zeigte.

Eine kombinierte Analyse von 2 klinischen Studien mit 805 noch nicht behandelten Patienten mit metastasiertem (M1) Prostatakarzinom und einer erwarteten Mortalitätsrate von 43 % hat gezeigt, dass die Behandlung mit Bicalutamid 150 mg weniger wirksam ist als die Orchiektomie, was die Überlebenszeit anbetrifft (HR = 1,30 [CI 1,04–1,65]), wobei dieser geschätzte Unterschied bei einer medianen Überlebenszeit von 2 Jahren 42 Tagen entspricht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Das S-Enantiomer wird im Vergleich zum R-Enantiomer schnell eliminiert. Letzteres hat eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr einer Woche.

Bei regelmäßiger täglicher Gabe von Bicalutamid kumuliert das R-Enantiomer wegen seiner langen Eliminationshalbwertszeit um etwa das Zehnfache.

Bei täglicher Gabe von 150 mg Bicalutamid werden Steady-state-Plasmaspiegel des R-Enantiomers von etwa 22 µg/ml erreicht. Von der Gesamtanzahl der im Steady-state im Plasma vorliegenden Enantiomere entfallen etwa 99 % auf das R-Enantiomer, das einen vorherrschenden Anteil an der therapeutischen Wirkung hat.

Die Pharmakokinetik des R-Enantiomers wird durch das Alter der Patienten, durch Nierenfunktionsstörungen oder durch eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Es wurde nachgewiesen, dass das R-Enantiomer bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat zu 96 %, R-Bicalutamid zu 99,6 %) und größtenteils metabolisiert (durch Oxidation und Glukuronidierung): seine Metaboliten werden zu annähernd

gleichen Teilen über Nieren und Galle ausgeschieden. Die Hydrolyse der Glukuronide setzt nach der Ausscheidung in die Galle ein. Metabolisiertes Bicalutamid wird nur in geringen Mengen im Urin gefunden.

Im Sperma von Männern, die Bicalutamid 150 mg einnahmen, wurde eine durchschnittliche Konzentration von 4,9 µg/ml des R-Enantiomers gefunden. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr übertragen werden kann, ist gering und liegt bei etwa 0,3 µg/kg. Damit ist sie geringer als die Menge, die erforderlich ist, um bei Labortieren Veränderungen bei den Nachkommen auszulösen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist bei Versuchstieren und beim Menschen ein reiner und stark wirksamer 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, einschließlich Tumor-Induktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren stehen eindeutig im Zusammenhang mit der primären und sekundären pharmakologischen Wirkung von Bicalutamid. 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 Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung an Hunden vollständig reversibel, obgleich die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien an Ratten 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer ersichtlich war. Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen. Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potential von Bicalutamid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Povidon K-29/32
Crospovidon (Typ A)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000

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-Blisterpackungen

Packung mit 30 Filmtabletten N 1

Packung mit 90 Filmtabletten N 3

Packung mit 5, 7, 10, 14, 20, 28, 40, 50, 56, 80, 84, 98, 100, 140, 200 oder 280 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abanta Pharma GmbH
Reichsstraße 78
58840 Plettenberg
Telefon: +49 2391 95191 90
Telefax: +49 2391 95191 91
E-Mail: info@abanta-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

74180.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.01.2009

Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 03.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt