

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 57 mg Lactose und 0,0154 mmol (0,3528 mg) Natrium.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße und runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie mit Bicalutamid - 1 A Pharma

Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einem luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormon-(LHRH-)Analogon oder chirurgischer Kastration.

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid - 1 A Pharma (150 mg Bicalutamid)

Bicalutamid - 1 A Pharma in einer Dosierung von 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

Kombinationstherapie mit Bicalutamid - 1 A Pharma

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten:

1 Tablette (50 mg) 1-mal täglich mit oder ohne Nahrung.

Die Behandlung mit Bicalutamid kann entweder 3 Tage vor oder zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit einem LHRH-Analogon oder gleichzeitig mit der chirurgischen Kastration begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine erhöhte Kumulation kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid - 1 A Pharma (150 mg Bicalutamid)

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten: 3 Tabletten (150 mg) 1-mal täglich mit oder ohne Nahrung. 150 mg Bicalutamid sollten ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung eingenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine erhöhte Kumulation kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (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).

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 unmittelbaren Aufsicht eines Facharztes erfolgen.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber 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 der Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden mit Bicalutamid selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In schweren Fällen von Leberveränderungen sollte Bicalutamid abgesetzt werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid das Cytochrom P450 (CYP3A4) hemmt; daher sollte die gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine Antiandrogentherapie kann morphologische Veränderungen in den Spermien hervorrufen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und derartige Veränderungen auch nicht bei Patienten, die Bicalutamid erhielten, berichtet wurden, sollten Patienten und/oder deren Partner während der Bicalutamid-Therapie und bis 130 Tage danach eine angemessene 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. Es wird daher empfohlen, bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarintyp und Bicalutamid erhalten, die PT/INR engmaschig zu überwachen. Eine Dosis-Anpassung des

blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Eine Androgenentzugstherapie kann das QT-Intervall verlängern. Ärzte sollten bei Patienten mit einer QT-Verlängerung in der Vorgeschichte oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern könnten (siehe Abschnitt 4.5), vor Beginn einer Therapie mit Bicalutamid eine Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen, einschließlich der Möglichkeit für Torsade de pointes.

Kombinationstherapie mit Bicalutamid - 1 A Pharma

Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wurde eine Abnahme der Glucose-Toleranz beobachtet. Dies 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.

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid - 1 A Pharma (150 mg Bicalutamid)

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

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 CYP3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die Aktivität von CYP2C9, 2C19 oder 2D6.

Obwohl in klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom-P450-(CYP-)Aktivität kein Arzneimittelwechselwirkungspotenzial mit Bicalutamid nachgewiesen wurde, war die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) 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 Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), und bei der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid und Wirkstoffen wie z. B. Ciclosporin und Kalziumkanal-Blockern ist Vorsicht geboten. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Hinweise auf eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Ciclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand engmaschig überwacht werden.

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

Es sind Fälle eines verstärkten Effektes von Warfarin und anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp bekannt, wenn diese zusammen mit Bicalutamid angewendet werden.

Da eine Androgenentzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können, wie Klasse IA Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

Eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität wurde in Tierstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Von einer eingeschränkten Fertilität oder Infertilität sollte bei Männern für eine gewisse Zeitdauer ausgegangen werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst. Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass gelegentlich Schwindel oder Somnolenz auftreten können. Jeder betroffene Patient sollte Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in diesem Abschnitt wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bicalutamid 150 mg Filmtabletten Monotherapie	Bicalutamid 50 mg Filmtabletten Kombinationstherapie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig		Anämie
	Häufig	Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verminderte Libido, Depression	verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig		Schwindel
	Häufig	Schwindel, Somnolenz	Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig		Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde

			berichtet) ¹ , Herzversagen ¹
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig		Hitzewallungen
	Häufig	Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	interstitielle Lungenerkrankung ² (über Todesfälle wurde berichtet)	interstitielle Lungenerkrankung ² (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig		Bauchschmerzen, Verstopfung, Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit	Dyspepsie, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie ³	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie ³
	Selten	Leberversagen ⁴ (über Todesfälle wurde berichtet)	Leberversagen ⁴ (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag	
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/erneutes Haarwachstum, trockene Haut ⁵ , Pruritus	Alopezie, Hirsutismus/erneutes Haarwachstum, trockene Haut, Pruritus, Ausschlag
	Selten	Photosensibilitätsreaktionen	Photosensibilitätsreaktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig		Hämaturie
	Häufig	Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust ⁶	Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust ⁷
	Häufig	erektile Dysfunktion	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie	Asthenie, Ödeme
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme	Brustschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme	Gewichtszunahme

¹ Beobachtet in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten und Antiandrogenen zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Das Risiko war erhöht, wenn Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten angewendet wurde, jedoch war unter Anwendung von 150 mg Bicalutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms in der Monotherapie kein erhöhtes Risiko ersichtlich.

² Gelistet als Nebenwirkung nach Überprüfung der Daten nach Markteinführung. Die Häufigkeit wurde ermittelt aus der Häufigkeit des Auftretens einer interstitiellen Pneumonie während der randomisierten Behandlungsdauer in den 150 mg EPC-Studien.

³ Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig von vorübergehender Natur und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Therapie oder nach Therapieende (siehe Abschnitt 4.4).

⁴ Gelistet als Nebenwirkung nach Überprüfung der Daten nach Markteinführung. Die Häufigkeit wurde ermittelt aus der Häufigkeit des Auftretens von Leberversagen bei Patienten, die eine Behandlung im Bicalutamid-Arm der offenen 150 mg EPC-Studien erhielten.

⁵ Aufgrund der in den EPC-Studien verwendeten Kodierungskonventionen, wurden Nebenwirkungen in Form von „trockener Haut“ kodiert unter dem COSTART-Begriff „Ausschlag“. Daher kann keine eigenständige Beschreibung der Häufigkeit für die 150 mg-Dosierung bestimmt werden, jedoch wird von derselben Häufigkeit wie bei der 50 mg-Dosierung ausgegangen.

⁶ Der Großteil der Patienten, die 150 mg Bicalutamid 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.

⁷ Kann durch gleichzeitige Kastration vermindert werden.

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 mit Überdosierung beim Menschen. Es existiert kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch 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, einschließlich häufige Überwachung der vitalen Funktionen, ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Substanzen, Antiandrogene
ATC-Code: L02BB03

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es wird an Androgen-Rezeptoren gebunden, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt somit den Androgenstimulus. Die Regression von Prostatatumoren basiert auf dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid in einer Untergruppe von Patienten zum Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Bicalutamid ist ein Racemat, wobei die antiandrogene Wirksamkeit beinahe ausschließlich auf das (R)-Enantiomer zurückzuführen ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bicalutamid in einer Dosierung von 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokal begrenztem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) nicht-metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8.113 Patienten, in denen Bicalutamid 150 mg als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4 % und 30,7 % 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 Progressionsrisiko 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 22,9 % (HR = 0,99; 95 %-CI 0,91-1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1. Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Ereignisse (%) bei Bicalutamid-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Hazard Ratio (95 %-CI)
Watchful waiting (beobachtendes Abwarten)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49-0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40-0,78)
Radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61-0,91)

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

Analyse-Population	Todesfälle (%) bei Bicalutamid-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Hazard Ratio (95 %-CI)
Watchful waiting (beobachtendes Abwarten)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66-1,01)
Strahlentherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44-0,95)
Radikale Prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85-1,39)

Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR = 1,16; 95 %-CI 0,99-1,37). Vor diesem Hintergrund wird das

Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasma-Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Woche aufweist.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid kommt es zu einer etwa 10fachen Kumulation 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 der täglichen Verabreichung von Bicalutamid-Dosen von 50 mg beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99 % der gesamten zirkulierenden Enantiomere aus.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Alter, Nierenfunktionsstörung oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es gibt Anzeichen dafür, dass bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma ausgeschieden wird.

Biotransformation und Elimination

Bicalutamid wird in hohem Maße an Proteine gebunden (das Racemat zu 96 %, (R)-Bicalutamid zu 99,6 %) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung). Seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden. Nach der Ausscheidung in der Galle findet eine Hydrolyse der Glukuroniden statt. Im Urin wird kaum verändertes Bicalutamid gefunden.

In einer klinischen Studie betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid die durchschnittliche Konzentration von (R)-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Geschlechtsverkehr potenziell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr 0,3 µg/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Veränderungen bei den Nachkommen auszulösen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und führt im Tierversuch zu einer Induktion von mischfunktionellen Oxidasen. Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorinduktion, bei Tieren hängen mit diesen Wirkungen zusammen. Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet.

Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene der bei allen untersuchten Spezies beobachtet wurde. 4 Monate nach einer 6-monatigen Studie an Ratten, die Bicalutamid in einer für den Menschen relevanten Dosierung erhalten haben, bildete sich die Hodenatrophie zurück; nicht aber innerhalb von 3 Monaten nach einer 12-monatigen Studie. 6 Monate nach einer 12-monatigen Studie an Hunden, die Dosierungen erhalten haben, die 3-7-mal höher als die für den Menschen vorgesehenen Dosierungen lagen, bildete sich die Hodenatrophie zurück. Nach einer Behandlungszeit von 11 Wochen mit relevanten Dosierungen zeigte sich bei männlichen Ratten, dass sich die Zeit bis zu einer erfolgreichen Paarung erhöhte. Eine Rückbildung dieses Effektes zeigte sich nach 7 Wochen ohne Bicalutamid-Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

- Methylcellulose
- Titandioxid (E 171)
- Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar//Aluminiumblister: 10, 30, 56, 60, 84 oder 90 Filmtabletten

Die Blister sind in Faltschachteln verpackt.

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

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

65185.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig