

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid - 1 A Pharma 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 190,63 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid - 1 A Pharma 150 mg Filmtabletten sind 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

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten:
1 Tablette (150 mg) 1-mal täglich mit oder ohne Nahrung.

Bicalutamid - 1 A Pharma 150 mg Filmtabletten sollten ohne Unterbrechung für mindestens 2 Jahre oder bis zu einer Progression der Erkrankung eingenommen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen kann eine erhöhte Akkumulation auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

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).

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

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. Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass die Elimination bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verlangsamt sein kann und dass dies zu einer erhöhten Akkumulation von Bicalutamid führen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Wegen der Möglichkeit von Leberveränderungen sollten regelmäßig Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden. Es wird erwartet, dass die Mehrheit der Veränderungen in den ersten 6 Monaten der Bicalutamid-Therapie auftritt.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden unter Bicalutamid selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Bicalutamid-Therapie sollte abgebrochen werden, wenn die Veränderungen schwer sind.

Bei Patienten, die eine objektive Progression der Erkrankung zusammen mit einem erhöhten PSA aufweisen, sollte eine Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid in Betracht gezogen werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P-450-Systems (CYP3A4); daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Bicalutamid einnehmen, Photosensibilitätsreaktionen berichtet. Die Patienten sollten eine direkte exzessive Sonnen- oder UV-Bestrahlung vermeiden, während sie Bicalutamid einnehmen. Die Verwendung von Sonnenschutzmitteln kann in Erwägung gezogen werden. In den Fällen, in denen die Photosensibilitätsreaktionen länger anhaltend und/oder schwerwiegend sind, sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

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.

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, die PT/INR engmaschig zu überwachen und eine Dosis-Anpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass (R)-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP3A4 ist mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP2C9-, 2C19- und 2D6-Aktivität.

Obwohl klinische Studien mit Phenazon als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität keinen Hinweis auf ein Potenzial für eine Arzneimittelwechselwirkung mit Bicalutamid ergaben, war die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) nach gleichzeitiger Verabreichung mit Bicalutamid über 28 Tage um bis zu 80 % erhöht. Für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite könnte ein derartiger Anstieg von Relevanz sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Für diese Arzneimittel kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, insbesondere, wenn Anzeichen für verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen bestehen. Für Ciclosporin wird empfohlen, dass nach Beginn oder Beendigung einer Bicalutamid-Therapie die Plasmakonzentrationen und der klinische Zustand engmaschig überwacht werden.

Bei der Verordnung von Bicalutamid zusammen mit anderen Arzneimitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen können, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Theoretisch könnte dies zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid führen, was theoretisch zu einem Anstieg von Nebenwirkungen führen könnte.

Es sind Fälle eines verstärkten Effektes von Warfarin und anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp bekannt, wenn diese zusammen mit Bicalutamid angewendet werden. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzen erhalten, engmaschig zu überwachen. Eine Dosis-Anpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 kontraindiziert bei Frauen und darf schwangeren Frauen 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 Fähigkeit von Patienten Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel und Somnolenz auftreten können. Betroffene Patienten sollten Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in diesem Abschnitt wie folgt 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)

Tabelle 1. Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Somnolenz
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	interstitielle Lungenerkrankung ¹ (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie ²
	Selten	Leberversagen ³ (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/erneutes Haarwachstum, trockene Haut ⁴ , Pruritus
	Selten	Photosensibilität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust ⁵
	Häufig	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

¹ 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.

² Leberveränderungen sind selten schwerwiegend, waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Beendigung der Therapie.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Die Mehrheit der Patienten, die 150 mg Bicalutamid als Monotherapie erhalten, haben eine Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwerwiegend erachtet. Die Gynäkomastie kann sich nach Beendigung der Therapie möglicherweise spontan nicht zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

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.

Es gibt keine Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist nicht hilfreich, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist und nicht unverändert im Urin wiedergefunden wird. Eine allgemeine unterstützende Behandlung, einschließlich häufige Überwachung der Vitalfunktionen, ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene
ATC-Code: L02BB03

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales 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 Prostata Tumoren. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bicalutamid 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokalisiertem (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 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens 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 2. Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung und Progression der Erkrankung im Zeitverlauf nach Therapie-Subgruppen

Analyse- Population	Behandlungsarm	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 = 1.719)	Bicalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabelle 3. Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse- Population	Behandlungsarm	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 = 1.719)	Bicalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid als adjuvante Therapie nach einer Strahlentherapie (HR = 0,98; 95 %-CI 0,80-1,20) oder nach einer radikalen Prostatektomie (HR = 1,03; 95 %-CI 0,85-1,25) erhalten haben. Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, für die ansonsten beobachtendes Abwarten angewendet worden wäre, gab es ebenfalls einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR = 1,15; 95 %-CI 1,00-1,32). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung als unvorteilhaft erachtet.

In einem getrennten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasierten Prostatakarzinom, bei denen eine sofortige Kastration angezeigt war, in einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 480 zuvor unvorbehandelten Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom (M0) bewiesen. Bei einer Mortalität von 56 % und einem medianen Follow up von 6,3 Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate zwischen der Bicalutamid-Behandlung und einer Kastration (HR = 1,05 [CI = 0,81-1,36]); jedoch war der statistische Rückschluss auf die Äquivalenz der beiden Behandlungen nicht möglich.

In einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 805 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierter Erkrankung (M1) bei einer Mortalität von 43 %, zeigte Bicalutamid 150 mg eine im Vergleich zur Kastration geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Überlebensdauer (HR = 1,30 [CI 1,04-1,65]), mit einem numerischen Unterschied in der berechneten Lebenserwartung von 42 Tagen (6 Wochen) über einer mittleren Überlebensdauer von 2 Jahren.

Bicalutamid liegt als Racemat vor. Die antiandrogene Aktivität geht nahezu ausschließlich vom (R)-Enantiomer aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat 96 %, (R)-Enantiomer > 99 %) und extensiv verstoffwechselt (Oxidation und Glukuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden.

Biotransformation und Elimination

Das (S)-Enantiomer wird in Relation zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert. Letzteres hat eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche. Bei täglicher Anwendung von Bicalutamid 150 mg kommt es zu einer etwa 10fachen Kumulation des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid 150 mg wurden Steady-State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von etwa 22 µg/ml beobachtet. Im Steady State macht das vorwiegend aktive (R)-Enantiomer 99 % der gesamten zirkulierenden Enantiomere aus.

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

Besondere Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des (R)-Enantiomers werden durch das Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen nicht beeinflusst. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber), die bei Tieren beobachtet wurden, werden auf diese Wirkung zurückgeführt. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Hodenatrophien waren 4 Monate nach Beendigung der Dosierung in einer 6-monatigen Studie an Ratten reversibel (mit Dosen, die etwa dem 0,6fachen der therapeutischen Konzentration beim Menschen bei der empfehlenden Dosis von 150 mg entsprachen). 24 Wochen nach Beendigung der Dosierung in einer 12-monatigen Studie an Ratten (mit Dosen, die etwa dem 0,9fachen der Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg entsprachen) konnte keine Rückbildung beobachtet werden. Nach einer Erholungszeit von 6 Monaten war die Inzidenz der Hodenatrophie bei Hunden

nach einer 12-monatigen Periode wiederholter Dosierung (mit Dosen, die etwa dem 3fachen der therapeutischen Konzentration beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg entsprachen) bei behandelten und unbehandelten Hunden gleich. In einer Fertilitätsstudie (mit Dosen, die etwa dem 0,6fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei einer empfohlenen Dosis von 150 mg entsprachen) wurde an männlichen Ratten gezeigt, dass sich die Zeit bis zu einer erfolgreichen Paarung direkt nach einem 11-wöchigen Behandlungszeitraum erhöhte. Eine Aufhebung dieses Effektes wurde 7 Wochen nach Behandlungsende beobachtet.

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]

Tablettenüberzug

- Hypromellose
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 400
- Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar//Aluminium Blister

Packungsgrößen: 30, 60 und 90 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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

66435.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig