

# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 99,75 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „BCL“ auf der einen Seite und glatter anderer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid Teva® 150 mg wird angewendet entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Bicalutamid Teva® 150 mg als Monotherapie wird auch angewendet zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine operative Kastration oder andere medizinische Eingriffe als nicht angemessen oder akzeptabel gelten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten: Die Dosierung beträgt eine 150-mg-Tablette, die einmal täglich einzunehmen ist.

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

#### *Besondere Patientengruppen*

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Eingeschränkte 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 für die Anwendung bei Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Bicalutamid Teva® 150 mg 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 direkter Überwachung durch einen Facharzt erfolgen.

Bicalutamid wird umfassend in der Leber metabolisiert. Untersuchungen deuten darauf hin, dass dessen Elimination bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen langsamer ist und dies zu einer erhöhten Akkumulation von Bicalutamid führen kann. Daher sollte Bicalutamid Teva® 150 mg bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund möglicherweise auftretender Leberfunktionsstörungen sollte eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion in Erwägung gezogen werden. Die meisten Veränderungen sind in den ersten 6 Monaten der Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Unter 150 mg Bicalutamid wurden selten schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen beobachtet; es wurden Todesfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Veränderungen sollte die Therapie mit 150 mg Bicalutamid abgebrochen werden.

Bei Patienten, bei denen eine eindeutige Progression der Erkrankung in Verbindung mit erhöhten PSA-Werten vorliegt, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Bicalutamid in Erwägung gezogen werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt, weshalb Vorsicht geboten ist, wenn Bicalutamid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die überwiegend über CYP 3A4 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die 150 mg Bicalutamid einnehmen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen gemeldet. Die Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung mit Bicalutamid Teva® 150 mg die direkte Einwirkung von starkem Sonnen- oder UV-Licht zu vermeiden, und eine Anwendung von Sonnenschutzmitteln kann in Erwägung gezogen werden. In Fällen, bei denen die Lichtempfindlichkeitsreaktion länger andauert und/oder schwerwiegender ist, sollte eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

#### Androgendeprivationstherapie kann QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollte vor dem Einsatz von *Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten* das Nutzen/Risiko-Verhältnis einschließlich des Potentials für Torsade de pointes abgewogen werden.

Eine Antiandrogen-Therapie kann zu morphologischen Veränderungen der Spermien führen. Zwar wurde die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht und bei Patienten, die Bicalutamid erhalten hatten, wurden keine derartigen Veränderungen gemeldet, dennoch sollten die Patienten und/oder ihre Partnerinnen während und bis 130 Tage nach der Bicalutamid-Therapie eine angemessene Form der Empfängnisverhütung praktizieren.

Eine Potenzierung der Effekte blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarintyp bei Patienten, die gleichzeitig eine Bicalutamid-Therapie 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 eine engmaschige Überwachung der PT/INR empfohlen, und eine Dosisanpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

#### Sonstige Bestandteile

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass R-Bicalutamid ein CYP 3A4-Inhibitor ist, allerdings schwächere inhibitorische Wirkungen auf die CYP 2C9- , 2C19- , und 2D6- Aktivitäten aufweist. Obwohl klinische Untersuchungen mit Antipyrin als Marker der Cytochrom P450- (CYP-) Aktivität keinen Einfluss auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Bicalutamid zeigten, erhöhte sich die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) um bis zu 80 % nach gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid über 28 Tage. Dieser Anstieg kann für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite bedeutsam sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von 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 Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel erforderlich sein, insbesondere wenn Hinweise auf eine verstärkte Arzneimittelwirkung oder Nebenwirkungen vorliegen. Für Ciclosporin wird empfohlen, die Plasmaspiegel und den Gesundheitszustand des Patienten zu Beginn und bei Abbruch der Bicalutamid-Therapie engmaschig zu überwachen.

Vorsicht ist geboten, wenn Bicalutamid zusammen mit anderen Arzneimitteln verordnet wird, die die Oxidation von Arzneimitteln hemmen können, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol. Diese könnten theoretisch zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Bicalutamid führen, was theoretisch eine Zunahme der Nebenwirkungen nach sich ziehen könnte.

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulanz Warfarin aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Es sind Fälle eines verstärkten Effektes von Warfarin und anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp bekannt, wenn diese zusammen mit Bicalutamid angewendet werden. Daher wird empfohlen, bei Verabreichung von Bicalutamid

Teva® 150 mg an Patienten, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulantien erhalten, die PT/INR engmaschig zu überwachen und Dosisanpassungen des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von *Bicalutamid Teva® 150 mg Filmtabletten* mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsades de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Quinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **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 tierexperimentellen Studien wurden reversible Beeinträchtigungen 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 der Patienten und deren Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass gelegentlich Somnolenz auftreten kann. Jeder betroffene Patient sollte Vorsicht walten lassen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

**Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen**

| <b>Systemorganklasse</b>                     | <b>Häufigkeit</b> | <b>Ereignis</b>                              |
|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Häufig            | Anämie                                       |
| Erkrankungen des Immunsystems                | Gelegentlich      | Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        | Häufig            | Verringerter Appetit                         |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | Häufig            | Verminderte Libido, Depressionen             |
| Erkrankungen des Nervensystems               | Häufig            | Schwindel<br>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 Lungenerkrankungen <sup>e</sup> (es wurden Todesfälle gemeldet)          |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Häufig        | Bauchschmerzen<br>Verstopfung<br>Dyspepsie<br>Flatulenz<br>Übelkeit                     |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | Häufig        | Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie <sup>a</sup>                           |
|                                                              | Selten        | Leberversagen <sup>d</sup> (es wurden Todesfälle gemeldet)                              |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Sehr häufig   | Hautausschlag                                                                           |
|                                                              | Häufig        | Alopezie<br>Hirsutismus/Nachwachsen der Haare<br>trockene Haut <sup>c</sup><br>Pruritus |
|                                                              | Selten        | Lichtempfindlichkeitsreaktion                                                           |
| Erkrankungen der Niere und Harnwege                          | Häufig        | Hämaturie                                                                               |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Sehr häufig   | Gynäkomastie und Empfindlichkeit der Brust <sup>b</sup>                                 |
|                                                              | Häufig        | Erektile Dysfunktion                                                                    |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig   | Asthenie                                                                                |
|                                                              | Häufig        | Brustschmerzen<br>Ödem                                                                  |
| Untersuchungen                                               | Häufig        | Gewichtszunahme                                                                         |

<sup>a</sup> Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und häufig vorübergehend, verschwinden oder bessern sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Absetzen der Therapie.

<sup>b</sup> Bei der Mehrzahl der Patienten, die 150 mg Bicalutamid als Monotherapie erhalten, kommt es zu Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwer bewertet. Die Gynäkomastie bildet sich nach dem Beenden der Therapie u. U. nicht spontan wieder zurück, insbesondere nach längerer Behandlung.

<sup>c</sup> Aufgrund der in den EPC-Studien angewandten Kodierungsmethode wurde das unerwünschte Ereignis 'trockene Haut' unter der COSTART-Bezeichnung 'Hautausschlag' aufgeführt. Deswegen gibt es keine separate Häufigkeitsbewertung für die 150-mg-Dosis Bicalutamid, aber es wird die gleiche Häufigkeit angenommen wie für die 50-mg-Dosis.

<sup>d</sup> Wird aufgrund der Daten nach Inverkehrbringen als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Inzidenz gemeldeter unerwünschter Ereignisse von Leberversagen bei Patienten bestimmt, die in der offenen Bicalutamid-Therapiegruppe der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

<sup>e</sup> Wird aufgrund der Daten nach Inverkehrbringen als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Inzidenz gemeldeter unerwünschter Ereignisse interstitieller Lungenerkrankungen in der randomisierten Behandlungsdauer der EPC-Studien mit 150 mg bestimmt.

Erhöhte PT/INR: Aus der Anwendungsbeobachtung liegen Berichte über Wechselwirkungen zwischen Cumarin-Antikoagulantien und Bicalutamid vor (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5).

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Erfahrungen zu einer Überdosierung beim Menschen vor. Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

Eine Dialyse ist möglicherweise nicht hilfreich, da Bicalutamid zum großen Teil proteingebunden ist und nicht unverändert im Urin wiedergefunden wird.

Allgemein unterstützende Maßnahmen einschließlich engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen sollten durchgeführt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene, ATC-Code: L02BB03

#### Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Wirkungen. Es bindet an den normalen („wild type“) androgenen Rezeptor ohne Aktivierung der Gen-Expression und verhindert daher den Androgen-Stimulus. Der Rückgang des Prostata Tumors resultiert aus dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu antiandrogenen Absetzerscheinungen 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 8113 Patienten, in denen Bicalutamid als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvante 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 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 31,4 % (HR = 1,01; 95 % CI 0,94 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 9,7 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 im Zeitverlauf basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

**Tabelle 2: 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 3: 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 %                        |

Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid als adjuvante Therapie erhalten hatten, nach einer Strahlentherapie (HR = 0,98; 95 % CI 0,80 bis 1,20) oder einer radikalen Prostatektomie (HR = 1,03; 95 % CI 0,85 bis 1,25). Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, 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 Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung als unvorteilhaft erachtet.

In einem separaten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine sofortige Kastration angezeigt war, in einer kombinierten Auswertung von 2 Studien mit 480 zuvor nicht behandelten Patienten mit nicht-metastasiertem (M0) Prostatakarzinom gezeigt. Bei einer Mortalität von 56 % und einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,3 Jahren wurde kein signifikanter

Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen Bicalutamid und Kastration festgestellt (Hazard Ratio = 1,05 [CI 0,81 bis 1,36]); die statistische Auswertung ließ jedoch nicht auf eine Gleichwertigkeit der beiden Behandlungen schließen.

In einer kombinierten Analyse zweier Studien mit 805 zuvor nicht behandelten Patienten mit metastasierter (M1) Erkrankung bei einer Mortalität von 43 % erwies sich Bicalutamid 150 mg als weniger effektiv hinsichtlich der Überlebenszeit als eine Kastration (Hazard Ratio = 1,30 [CI 1,04 bis 1,65], wobei sich der numerische Unterschied der geschätzten Zeit bis zum Tod auf 42 Tage (6 Wochen) bei einer medianen Überlebenszeit von 2 Jahren beläuft.

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

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Einnahme gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Effekt der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit.

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert, letzteres besitzt eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche.

Bei täglicher Anwendung von 150 mg Bicalutamid akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache.

Bei täglicher Verabreichung von 150 mg Bicalutamid wurden Steady-state-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von etwa 22 Mikrogramm/ml beobachtet. Im Steady-state liegen ca. 99 % aller zirkulierenden Enantiomere in Form des hauptsächlich wirksamen (R)-Enantiomers vor.

#### Elimination

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

#### Besondere Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des (R)-Enantiomers werden weder durch das Alter der Patienten noch durch Nierenfunktionsstörungen oder leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen 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 am Zielorgan, einschließlich einer Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, werden auf diese Wirkungen 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. In einer 6-monatigen Studie an Ratten (mit Dosierungen, die etwa dem 0,6-Fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg entsprechen) war die Hodenatrophie 4 Monate nach dem Ende der Arzneimittelgabe reversibel. In einer 12-monatigen Studie an Ratten (mit Dosierungen, die etwa dem 0,9-Fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg entsprechen) wurde 24 Wochen nach dem Ende der Verabreichung keine Wiederherstellung der Atrophie beobachtet. Nach wiederholter Verabreichung an Hunde über 12 Monate (in Dosierungen, die etwa dem 3-Fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg entsprechen) war nach einer 6-monatigen Erholungszeit die Inzidenz von Hodenatrophien bei behandelten Hunden und Kontrolltieren vergleichbar. In einer Fertilitätsstudie (mit Dosierungen, die etwa dem 0,6-Fachen der therapeutischen Konzentrationen beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg entsprechen) war bei männlichen Ratten unmittelbar nach einer 11-wöchigen Verabreichung der Zeitraum bis zur erfolgreichen Paarung verlängert; 7 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels war dieser Effekt reversibel.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumdodecylsulfat  
Lactose-Monohydrat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Polydextrose  
Titandioxid  
Macrogol 4000

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Transparente PVC/PVdC/Aluminium Blister, Faltschachtel aus Pappe

30 und 90 Filmtabletten

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

66494.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Dezember 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig