

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten

Zur Anwendung bei erwachsenen Männern

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 35 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß, runde bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „93“ auf der einen und „220“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- **Fortgeschrittenes Prostatakarzinom**
Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH- (Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
- **Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom**
Bicalutamid (Tagesdosis 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 älteren Patienten

Dosierung

- Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
Eine Filmtablette (50 mg) 1-mal täglich
Die Behandlung mit Bicalutamid sollte ununterbrochen mindestens 3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem LHRH-Analogon oder zur gleichen Zeit wie eine operative Kastration begonnen werden.
- Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
Drei Filmtabletten (150 mg) 1-mal täglich.
Bicalutamid sollte ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre eingenommen werden oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Arzneimittel kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung akkumulieren (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

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), muss vor dem Einsatz von *Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten* das Nutzen/Risiko-Verhältnis einschließlich des Potentials für Torsade de pointes abgewogen werden.

Bicalutamid wird intensiv in der Leber verstoffwechselt. Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass es bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu einer verlangsamten Elimination und dadurch zu einer vermehrten Akkumulation von Bicalutamid kommen kann. Daher sollte Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

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.

Unter Bicalutamid wurde in seltenen Fällen schwerwiegende Leberveränderungen und Leberinsuffizienz beobachtet, bei denen auch tödliche Ausgänge berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden Veränderungen sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

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

Da keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), sollte Bicalutamid bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Herzerkrankung ist eine regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion 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).

Bicalutamid 150 mg/Tag (Monotherapie):

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die eine objektive Progression der Erkrankung mit erhöhten PSA-Werten zeigen, sollte die Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid in Betracht gezogen werden.

Bicalutamid 50 mg/Tag (+ LHRH-Analagon):

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

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel 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 Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von *Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten* mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsade 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).

Es gibt keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga.

In-vitro-Studien zeigten, dass R-Bicalutamid ein CYP3A4-Inhibitor ist und auch in geringerem Ausmaß CYP 2C9, 2C19 und 2D6 hemmt.

In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom-P450(CYP)-Aktivität konnte ein Arzneimittelwechselwirkungspotential mit Bicalutamid nicht nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) war jedoch nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid um bis zu 80 % erhöht. Für Arzneimittel mit enger

therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Cyclosporin und Kalziumkanal-Blockern sollte Vorsicht geübt werden. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Cyclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen können (wie Cimetidin und Ketoconazol), ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Die bisherigen Erfahrungen mit höheren Dosen in der Monotherapie zeigen jedoch keine Veränderungen in der Verträglichkeit.

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. Daher wird empfohlen, zu Beginn einer Behandlung mit Bicalutamid bei Patienten, die bereits Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Fertilität

In Tierstudien 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 von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Allerdings sollte beachtet werden, dass es gelegentlich zu Benommenheit oder Somnolenz kommen kann. Alle davon betroffenen Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die Nebenwirkungen 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)

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	Bicalutamid 150 mg/Tag (Monotherapie)	Bicalutamid 50 mg/Tag (+ LHRH-Analagon)
Erkrankungen des Blutes und des	Sehr häufig		Anämie
	Häufig	Anämie	

Lymphsystems	Sehr selten	Thrombozytopenie	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urticaria	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urticaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie, Diabetes mellitus, verminderter Appetit	Anorexie, Diabetes mellitus, verminderter Appetit
	Gelegentlich	Hyperglykämie, Gewichtsverlust	Hyperglykämie, Gewichtsverlust
Psychiatrische Störungen	Häufig	Abnahme der Libido, Depression	Abnahme der Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig		Schwindel
	Häufig	Schwindel, Somnolenz	Somnolenz
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit	Schlaflosigkeit
Herzerkrankungen	Häufig		Myokardinfarkt (tödliche Ausgänge wurden berichtet) ^g , Herzinsuffizienz ^g
	Sehr selten	Angina pectoris, Arrhythmien., PR- und QT-Verlängerungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), unspezifische EKG-Veränderungen	Angina pectoris, Arrhythmien., PR- und QT-Verlängerungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), unspezifische EKG-Veränderungen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig		Hitzewallungen
	Häufig	Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, interstitielle Lungenkrankheit ^e (tödliche Ausgänge wurden berichtet)	Dyspnoe, interstitielle Lungenkrankheit ^e (tödliche Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig		Abdominale Schmerzen, Obstipation/Verstopfung, Übelkeit
	Häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation/Verstopfung, Diarrhoe, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit	Diarrhoe, Dyspepsie, Blähungen
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Magen-Darm Beschwerden	Mundtrockenheit, Magen-Darm Beschwerden
	Selten	Erbrechen	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Lebertoxizität, Ikterus, Hypertransaminasämie ^a , Cholestase, die selten schwerwiegend waren. Diese Änderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie.	Lebertoxizität, Ikterus, Hypertransaminasämie ^a , Cholestase, die selten schwerwiegend waren. Diese Änderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie.
	Selten	Leberinsuffizienz ^b (tödliche Ausgänge	Leberinsuffizienz ^b (tödliche Ausgänge wurden

		wurden berichtet). Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).	berichtet). Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag	
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut ^d , Juckreiz, Schwitzen	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut, Juckreiz, Ausschlag, Schwitzen
	Selten	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Lichtempfindlichkeitsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig		Hämaturie
	Häufig	Hämaturie	
	Gelegentlich	Nächtliches Wasserlassen	Nächtliches Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust ^c	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust ^f
	Häufig	Erektionsstörung	Erektionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie	Asthenie, Ödem
	Häufig	Schmerzen im Brustkorb, Ödem, Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost	Schmerzen im Brustkorb, Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost
	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen	Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme	Gewichtszunahme

^a Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und waren oft vorübergehend, verschwanden oder besserten sich unter fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Behandlung.

^b Aufgelistet als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgrund ausgewerteter Daten nach Markteinführung. Die Häufigkeit der Leberinsuffizienz wurde aufgrund der Inzidenz berichteter unerwünschter Ereignisse bei Patienten bestimmt, die im unverblindeten Bicalutamid-Arm der 150 mg EPC-Studien behandelt wurden.

^c Beim Großteil der Patienten, die 150 mg Bicalutamid als Monotherapie erhalten, treten Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen auf. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwer angesehen. Eine spontane Rückbildung der Gynäkomastie kann nach Absetzen der Therapie ausbleiben, besonders nach einer Langzeitbehandlung.

^d Aufgrund der in den EPC-Studien verwendeten Konventionen zur Kodierung wurden unerwünschte Ereignisse von "trockener Haut" unter dem COSTART-Begriff "Ausschlag" kodiert. Daher kann für die 150 mg Bicalutamid-Dosis keine eigene Häufigkeitsangabe bestimmt werden; allerdings wird von der gleichen Häufigkeit ausgegangen wie bei der 50 mg Dosis.

^e Aufgelistet als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgrund ausgewerteter Daten nach Markteinführung. Die Häufigkeit der interstitiellen Pneumonie wurde aufgrund der Inzidenz berichteter unerwünschter Ereignisse bestimmt, die im randomisierten Behandlungszeitraum der 150 mg EPC-Studien auftraten.

^f Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

⁸ In einer pharmako-epidemiologischen Studie beobachtet, in der LHRH-Agonisten und Antiandrogene zur Behandlung von Prostatakrebs angewendet wurden. Das Risiko schien erhöht zu sein, wenn 50 mg Bicalutamid zusammen mit LHRH-Agonisten angewendet wurde, während bei 150 mg Bicalutamid als Monotherapie zur Behandlung von Prostatakrebs kein erhöhtes Risiko erkennbar war.

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 wurden keine Fälle von Überdosierung beim Menschen berichtet. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht in unveränderter Weise im Urin nachweisbar ist, dürfte eine Dialyse nicht hilfreich sein. Es sind allgemeine supportive Maßnahmen einschließlich einer engmaschigen Kontrolle der Vitalfunktionen angezeigt.

Bei Patienten mit ungetrübter Bewusstseinslage sollte man Erbrechen auslösen, falls es nicht spontan auftritt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormon-Antagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene
ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität. Es bindet an Androgenrezeptoren, ohne Aktivierung der Genexpression und verhindert daher die Androgen-Stimulation. Die Hemmung führt zu einem Rückgang des Prostata Tumors. Die Beendigung der Behandlung kann bei einigen Patienten zu antiandrogenen Absetzerscheinungen führen.

Bicalutamid liegt als Racemat vor, bei dem das (R)-Enantiomer die stärkere antiandrogene Wirkung besitzt.

Neben dieser peripheren Wirkung wird durch die Besetzung der zentralen Androgen-Rezeptoren das negative Feedback am Hypothalamus blockiert. Als Folge kommt es zu einem Anstieg der Gonadotropinsekretion und nachfolgend des Testosterons. Bezogen auf den Ausgangswert lag der Testosteronanstieg bei dem 1,6fachen innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn (Monotherapie- Studien). Bei der Kombinationsbehandlung Bicalutamid 50 mg plus LHRH-Analogon bzw. nach Orchiektomie spielt dieser zentrale Effekt keine Rolle, da die LH-Freisetzung bzw. Testosteron- Produktion bereits unterdrückt ist.

Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Die Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg bei der Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, jedes N, M0; T1-T2, N+, M0) nicht-metastasiertem Prostatakarzinom wurde in einer Kombinationsanalyse der Ergebnisse dreier klinischer, placebokontrollierter Doppelblindstudien mit 8113 Patienten gezeigt, in denen Bicalutamid als sofortige Hormontherapie oder als adjuvante Behandlung nach

radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vorausgehende äußerliche Strahlentherapie) gegeben wurde. Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 9,7 Jahren zeigten 36,6 % aller mit Bicalutamid behandelten Patienten und 38,17 % der mit Placebo behandelten Patienten objektive Anzeichen einer Progression der Erkrankung.

Die Abnahme der objektiven Progression der Erkrankung wurde in den meisten Patientengruppen beobachtet, sie war jedoch in der Gruppe mit dem höchsten Progressionsrisiko am größten. Daher kann der behandelnde Arzt entscheiden, dass die optimale Behandlungsstrategie bei Patienten mit einem niedrigen Risiko der Progression der Erkrankung, speziell bei der adjuvanten Nachbehandlung nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschub der Hormonbehandlung bis zum Auftreten der Anzeichen einer Progression ist.

Ein Unterschied in der Gesamtüberlebensrate während der medianen Nachbeobachtungszeit von 9,7 Jahren konnte nicht festgestellt werden, die Mortalität lag bei 31,4 % (HR = 1.01; 95 % Konfidenzintervall 0,94-1,09). Jedoch zeigte eine Analyse der Untergruppen der Studien bestimmte Tendenzen.

Das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben im Zeitverlauf basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom sind in der folgenden Tabelle 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)	150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strahlentherapie (n = 305)	150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikale Prostatektomie (n = 1.719)	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)	150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	<u>65,0 %</u>
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	<u>67,5 %</u>
Strahlentherapie (n = 305)	150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	<u>48,5 %</u>
	Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	<u>53,3 %</u>
Radikale Prostatektomie (n = 1.719)	150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	<u>22,4 %</u>
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	<u>20,2 %</u>

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid in Monotherapie erhielten, konnte kein Unterschied bezüglich der progressionsfreien Überlebensdauer festgestellt werden. Diese Patienten, für die ansonsten beobachtendes Abwarten angewendet worden wäre, tendierten sogar eher zu einer geringeren Überlebensrate als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (HR = 1,15; 95 % CI 1,00 bis 1,32). Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bicalutamid bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung als ungünstig eingestuft.

Die Effektivität von Bicalutamid 150 mg in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Metastasen, bei denen eine Erstbehandlung mit Hormonen angezeigt war, wurde separat über eine Metaanalyse zweier Studien ausgewertet, die 480 Patienten mit Prostatakarzinom ohne Metastasen umfasste, die zuvor nicht behandelt worden waren. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Sterblichkeit (HR = 1,05 [CI = 0,81-1,36], $p = 0,669$) oder dem Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung (HR = 1,20 [CI 0,96-1,51], $p = 0,107$) zwischen der Gruppe, die mit 150 mg Bicalutamid behandelt worden war, und der Gruppe, bei der eine Kastration durchgeführt worden war, festgestellt werden. Eine generelle Tendenz unter Berücksichtigung der Lebensqualität zu Gunsten von Bicalutamid 150 mg im Vergleich zur Kastration wurde beobachtet; die Untergruppen, von denen diese Daten stammen, zeigten ein signifikant höheres sexuelles Verlangen ($p = 0,029$) und Fitness ($p = 0,046$).

Eine Kombinationsanalyse zweier klinischer Studien, die 805 unbehandelte Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom einschlossen und die eine Sterblichkeit von 43 % erwarten ließ, zeigte, dass die Behandlung mit Bicalutamid weniger effektiv für die Überlebenszeit ist als die Kastration (HR = 1,30; Zufallsintervall 1,04-1,65). Der geschätzte Unterschied beläuft sich auf 42 Tage wobei die Hauptüberlebenszeit 2 Jahre beträgt.

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.

Bicalutamid liegt als Racemat, d. h. als Gemisch aus (R)- bzw. (S)-Enantiomer vor. Beide Enantiomere unterscheiden sich deutlich in ihrer Pharmakokinetik:

Einmalgabe: (S)-Bicalutamid wird schnell resorbiert und eliminiert. Nach Einmalgabe von 50 mg Bicalutamid bei gesunden Freiwilligen wurde innerhalb von 2,5 Stunden für S-Bicalutamid eine Plasmaspitzenkonzentration von durchschnittlich 66,1 ng/ml erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 1,3 Tage.

Im Gegensatz dazu stieg der Plasmaspiegel des R-Enantiomers, von dem die hauptsächliche antiandrogene Wirkung ausgeht, langsamer an; er erreichte nach 29 ± 3 Stunden eine durchschnittliche Spitzenkonzentration von 741 ± 27 (SE; $n = 27$) ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit betrug $5,75 \pm 0,46$ Tage.

Bei einmal täglicher Verabreichung von 50 mg oder 150 mg Bicalutamid akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache; der Steady-state-Plasmaspiegel wird nach etwa einem Monat erreicht.

Die durchschnittliche Steady-state-Konzentration des R-Enantiomers liegt bei 8,9 Mikrogramm/ml (Bereich: 1,5 - 17,5 Mikrogramm/ml) bei täglicher Gabe von 50 mg Bicalutamid. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit, die sich aus der täglichen Dosierung ergab, betrug 7,4 Tage (Bereich: 2,3 - 22,2 Tage).

Bei täglicher Verabreichung von 150 mg Bicalutamid wurden Steady-state-Plasmaspiegel des (R)-Enantiomers von etwa 22 Mikrogramm/ml beobachtet. Im Steady-state liegen ca. 99 % der Substanz in Form des hauptsächlich wirksamen (R)-Enantiomers im Plasma vor.

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 eliminiert wird.

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.

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.

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 Wirkung zurückgeführt. 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 6 Monate nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Hunden vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien an Ratten 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich 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

Mikrokristalline Cellulose

Povidon K-30

Croscarmellose-Natrium

Natriumdodecylsulfat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose

Polydextrose

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen

Packungen mit 30 Filmtabletten

Packungen mit 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

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

67918.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig