

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid axcount 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid als Wirkstoff.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält auch 188,0 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchrille

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Bicalutamid axcount 150 mg Filmtabletten sind auch angezeigt zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasierendem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration oder andere medizinische Intervention als nicht angemessen oder akzeptabel angesehen wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten

Die Dosierung beträgt eine 150 mg Tablette, einmal täglich oral eingenommen.

Bicalutamid axcount 150 mg sollte kontinuierlich über mindestens 2 Jahre bzw. bis zu einer Progression der Erkrankung eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid axcount 150 mg ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bicalutamid axcount 150 mg ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Einnahme 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 direkten Aufsicht eines Spezialisten erfolgen. Bicalutamid wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion verlangsamt sein könnte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Deswegen sollte Bicalutamid bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten regelmäßige Leberfunktionstests erwogen werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Bicalutamid zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden selten während einer Bicalutamidbehandlung beobachtet, und es wurden tödliche Verläufe berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden Leberveränderungen sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Bei Patienten mit einem objektiven Fortschreiten der Erkrankung mit erhöhten PSA-Werten sollte erwogen werden, die Behandlung mit Bicalutamid zu beenden.

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

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Bicalutamid 150 mg einnahmen, eine Photosensitivität berichtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Bicalutamid 150 mg eine direkte Exposition mit starkem Sonnenlicht oder UV-Licht zu vermeiden; die Verwendung von Sonnenschutzmitteln sollte in Erwägung gezogen werden. In Fällen einer anhaltenden und/oder schweren Photosensitivität sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

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

Bei Patienten mit Herzerkrankungen ist eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion ratsam.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung sowie bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern könnten (siehe Abschnitt 4.5) sollte der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Eine Antiandrogentherapie kann morphologische Veränderungen an Spermatozoen hervorrufen. Wenngleich die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und bei mit Bicalutamid behandelten Patienten keine solchen Veränderungen berichtet wurden, sollten die Patienten und/oder ihre Partner/innen während und 130 Tage nach der Behandlung mit Bicalutamid eine zuverlässige Empfängnisverhütung 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.

Eine engmaschige Überwachung der PT/INR wird daher empfohlen und eine Dosis-Anpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5).

Wichtige Informationen über die sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels

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

Natrium

Bicalutamid 150 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgen-Entzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder möglicherweise Torsade de Pointes induzieren, sorgfältig abgeschätzt werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) sowie Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. (siehe Abschnitt 4.4).

In vitro-Studien haben gezeigt, dass R-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9, 2C19 und 2D6 Aktivität.

In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP) Aktivität konnte kein Arzneimittelwechselwirkungspotenzial mit Bicalutamid nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) war nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid jedoch um bis zu 80 % erhöht. Für Arzneimittel mit einer engen therapeutischen 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 gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin und Kalziumkanal-Blocker ist Vorsicht geboten. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Hinweise auf eine verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Ciclosporin wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen und den klinischen Zustand nach Einleitung oder Beendigung einer Bicalutamid-Therapie engmaschig zu überwachen.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen könnten wie z.B. Cimetidin und Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten

Bicalutamid-Plasmakonzentrationen und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen 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 der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid und blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp die PTR/INR engmaschig zu überwachen und eine Dosisanpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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 Schwangeren und stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Stillzeit

Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

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. Es sollte jedoch bedacht werden, dass es gelegentlich zu Somnolenz kommen kann. Betroffene Patienten sollten entsprechend vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt werden 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).

Die pharmakologische Wirkung von Bicalutamid kann verschiedene unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Dies beinhaltet die folgenden:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verminderte Libido Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel Schläfrigkeit
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 (über Todesfälle wurde berichtet) ³ , Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie, Cholestase, die selten schwerwiegend waren. Diese Änderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. Nach Absetzen der Therapie.
	Selten	Leberversagen ¹ (über Todesfälle wurde 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 (Rash)
	Häufig	Alopezie Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren Trockene Haut ² Pruritus
	Selten	Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Spannungsgefühl der Brust, Gynäkomastie Der Großteil der Patienten, die Bicalutamid 150 mg als Monotherapie erhalten, entwickelt eine Gynäkomastie und/oder bekommt Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwerwiegend erachtet. Die Gynäkomastie wird sich unter Umständen nach Abbruch der Therapie spontan nicht zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Thoraxschmerzen, Ödem
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

¹ Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von Leberversagen als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der offenen Behandlungsphase im Bicalutamid Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

² Gemäß den Kodierungs-Konventionen, die in den EPC-Studien angewendet wurden, wurden unerwünschte Ereignisse von „trockener Haut“ unter dem COSTART-Begriff „Rash“ kodiert. Daher kann für die Monotherapie mit Bicalutamid 150 mg keine separate Häufigkeit bestimmt werden. Es wird jedoch die gleiche Häufigkeit wie für die Kombinationstherapie von Bicalutamid 50 mg angenommen.

³ Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von interstitieller Pneumonie als unerwünschtes

Ereignis bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase im Bicalutamid -Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

Erhöhte PTR/INR: Bei der Überwachung nach Markteinführung wurde über Wechselwirkungen von Cumarin-Antikoagulantien mit Bicalutamid berichtet (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn; Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung bei Menschen vor. Da Bicalutamid zu den Aniliden gehört, besteht das theoretische Risiko der Entwicklung einer Methämoglobinämie.

Methämoglobinämie wurde nach Überdosierung bei Tieren beobachtet. Dementsprechend kann ein Patient mit akuter Intoxikation zyanotisch sein.

Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist unter Umständen nicht hilfreich, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachgewiesen wird. Eine allgemeine unterstützende Versorgung, einschließlich engmaschiger Überwachung der Vitalfunktion, ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne weitere endokrine Aktivität. Es bindet sich an den Wildtyp- bzw. normalen Androgenrezeptor ohne eine Genexpression zu aktivieren, und hemmt somit den Androgenstimulus. Eine Regression von Prostatatumoren resultiert aus dieser Hemmung. Klinisch kann es in einer Untergruppe von Patienten nach Absetzen von Bicalutamid zu einem so genannten „Antiandrogen-Entzugssyndrom“ kommen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bicalutamid 150 mg wurde 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 drei plazebokontrollierten, doppelblinden Studien mit 8113 Patienten, denen Bicalutamid als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde untersucht. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 9,7 Jahren trat bei 36,6 % bzw. 38,17 % aller mit Bicalutamid bzw. mit Plazebo behandelten Patienten eine objektive Krankheitsprogression auf.

Eine Reduktion des Risikos einer objektiven Krankheitsprogression wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei Patienten mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass die optimale Behandlungsstrategie für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko – insbesondere im

adjuvanten Setting nach einer radikalen Prostatektomie – das Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression ist.

Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 9,7 Jahren wurde bei einer Mortalität von 31,4 % (HR = 1,01; 95%-KI: 0,94 bis 1,09) kein Unterschied beim Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in explorativen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Zeitverlauf (basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern) bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

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

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

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

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

Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung und Bicalutamid-Monotherapie bestand kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben. Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid als adjuvante Therapie nach Strahlentherapie (HR = 0,98; 95%-KI: 0,80 bis 1,20) oder radikaler Prostatektomie (HR = 1,03; 95%-KI: 0,85 bis 1,25) erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, deren Behandlung ansonsten durch beobachtendes Abwarten erfolgt wäre, gab es im Vergleich zu Patienten mit Plazebo ebenfalls einen Trend zu einer verringerten Überlebensdauer

(HR = 1,15; 95%-KI: 1,00 bis 1,32). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung nicht als vorteilhaft erachtet.

In einem separaten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakrebs, bei denen eine unmittelbare Kastration angezeigt war, in einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 480 zuvor unbehandelten Patienten mit nicht-metastasiertem (M0) Prostatakrebs nachgewiesen. Bei einer Mortalität von 56 % und einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 6,3 Jahren bestand bei der Überlebensrate kein signifikanter Unterschied zwischen Bicalutamid und Kastration (Hazard Ratio = 1,05 [KI: 0,81 bis 1,36]). Allerdings war die Schlussfolgerung einer Äquivalenz der beiden Behandlungen statistisch nicht möglich.

In einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 805 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierter Erkrankung (M1) zeigte Bicalutamid bei einer Mortalität von 43 % eine im Vergleich zur Kastration geringere Wirksamkeit bei der Überlebensdauer (Hazard Ratio = 1,30 [KI: 1,04 bis 1,65]), mit einer zahlenmäßigen Differenz der berechneten Lebenserwartung von 42 Tagen (6 Wochen) bei einer medianen Überlebensdauer von 2 Jahren.

Bicalutamid ist ein Racemat, wobei seine antiandrogene Wirkung fast ausschließlich mit dem R-Enantiomer verbunden ist.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Auswirkung von Nahrungsmitteln 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:

Verteilung

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96 %, das (R)-Enantiomer zu > 99 %) und weitgehend metabolisiert (Oxidation und Glukuronidierung). Seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

Biotransformation

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

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid 150 mg kommt es zu einer etwa 10-fachen Anreicherung des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

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

Steady-State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 22 µg/ml werden bei der täglichen Verabreichung von 150 mg Bicalutamid beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99 % der gesamten zirkulierenden Enantiomere aus.

Elimination

In einer klinischen Studie lag die mittlere R-Bicalutamid Konzentration im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten, bei 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die während des Geschlechtsverkehrs potentiell auf den weiblichen Partner übertragen wird, ist gering und entspricht etwa 0,3 µg/kg. Dies liegt unter der Menge, die bei Labortieren erforderlich ist, um Veränderungen in der Nachkommenschaft hervorzurufen.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unbeeinflusst von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz. Es gibt Hinweise darauf, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen 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 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Povidon

Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm

Opadry OY (bestehend aus Hypromellose, Titandioxid (E 171), Propylene glycol)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen zu je 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 100, 140, 200 oder 280 Tabletten.

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

axcount Generika GmbH
Max-Planck-Straße 36 d
61381 Friedrichsdorf
Deutschland

Telefon: 06172-17940-00
Telefax: 06172-17940-40
E-Mail: service@axcount.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93421.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig