

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid-ratiopharm 150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 105 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Prägung „BCL“ und glatt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid-ratiopharm 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).

Bicalutamid-ratiopharm 150 mg ist weiters indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nichtmetastasierendem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration oder eine andere medizinische Intervention nicht als geeignet oder akzeptabel erachtet werden.

Bicalutamid-ratiopharm 150 mg Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen (Männern).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten > 65 Jahre:*

1 Filmtablette (150 mg) einmal täglich.

Bicalutamid-ratiopharm 150 mg ist ohne Unterbrechung einzunehmen, und zwar für die Dauer von mindestens 2 Jahren bzw. bis zur Progression der Erkrankung.

*Kinder und Jugendliche:*

Bicalutamid-ratiopharm 150 mg ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Eingeschränkte Nierenfunktion:*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion:*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Eine erhöhte Kumulation kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitte 4.3 sowie 4.4).

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit einzunehmen. Die tägliche Einnahme soll immer zur gleichen Zeit (im Allgemeinen morgens oder abends) stattfinden.

#### **Dauer der Anwendung**

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Initiierung der Behandlung sollte unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten erfolgen.

Bicalutamid wird in der Leber weitgehend metabolisiert. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion langsamer sein dürfte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Bicalutamid ist daher bei Patienten mit mäßigen bis starken Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht einzusetzen.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberinsuffizienz wurden mit Bicalutamid selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet. In schweren Fällen von Leberveränderungen ist die Therapie abzubrechen.

Bei Patienten mit objektiver Progression der Erkrankung, gepaart mit erhöhtem PSA, sollte die Bicalutamid-Therapie abgebrochen werden.

#### Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor der Beginn der Behandlung mit Bicalutamid-ratiopharm 150 mg das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für *Torsade de Pointes* bewerten.

Bei Patienten mit Herzerkrankung empfiehlt sich eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid 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).

Behandlung mit Antiandrogenen kann morphologische Veränderungen der Spermatozoen verursachen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und keine derartigen Veränderungen bei Patienten die Bicalutamid erhielten berichtet wurden, sollten die Patienten und/oder deren Partner während und 130 Tage nach der Bicalutamid-ratiopharm-Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cumarin-Antikoagulanzen wurde über verlängerte Prothrombinzeit (PT) und International Normalised Ratio (INR) berichtet. Engmaschige Beobachtung der PT/INR ist anzuraten und eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

#### 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**

*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 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, und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin 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 Ciclosporin 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 Arzneimitteloxidation 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.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es gab Berichte über verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Bicalutamid. Einige Fälle wurden mit Blutungsrisiko in Verbindung gebracht. Es wird daher empfohlen, die PT/INR genau zu überwachen, wenn Bicalutamid bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulanzen erhalten. Eine Dosisanpassung des Antikoagulans sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid-ratiopharm mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln wie Klasse IA- (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III -Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), die *Torsade de Pointes* auslösen können, Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit:

Bicalutamid ist bei stillenden Müttern kontraindiziert.

### Fertilität:

Reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität wurde in Tierstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Periode der Subfertilität oder Infertilität kann beim Menschen angenommen werden.

## 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. Dennoch sollte beachtet werden, dass Schwindel und/oder Schläfrigkeit eintreten kann. Betroffene Patienten sollten entsprechend vorsichtig sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die Häufigkeitsgruppierungen gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $\leq 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $\leq 1/1.000$ ); sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnahme der Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Somnolenz
Herzerkrankungen	Gelegentlich	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenkrankheit <sup>e</sup> (es wurde über lebensbedrohliche/tödliche Fälle berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatototoxizität, Gelbsucht, erhöhte Transaminasewerte <sup>a</sup>
	Selten	Leberinsuffizienz <sup>b</sup>

		(es wurde über lebensbedrohliche/tödliche Fälle berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut <sup>d</sup> , Juckreiz
	Selten	Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust <sup>e</sup>
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Schmerzen im Brustkorb, Ödem
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

<sup>a</sup> Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Therapie oder nach Beendigung der Therapie.

<sup>b</sup> Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als Nebenwirkungsreaktion angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von Leberversagen, welche im Zuge der Behandlung von Patienten mit Bicalutamid 150 mg im open-label Zweig der EPC Studien, als Nebenwirkungen berichtet wurden.

<sup>c</sup> Beim Großteil der Patienten, die Bicalutamid 150 mg 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.

<sup>d</sup> Basierend auf den Kodierungs-Konventionen die in den EPC Studien verwendet wurden, wurden Nebenwirkungen betreffend „trockene Haut“ unter dem COSTART Begriff „Ausschlag“ angeführt. Aus diesem Grund kann kein eigenständiger Deskriptor für die Häufigkeit bei der Bicalutamid 150 mg Dosis bestimmt werden. Es wird jedoch die selbe Häufigkeit wie bei 50 mg Dosis angenommen.

<sup>e</sup> Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als Nebenwirkungsreaktion angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von interstitiellen Lungenentzündungen, welche während der randomisierten Behandlungsperiode mit 150 mg in den EPC Studien, als Nebenwirkungen berichtet wurden.

#### **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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Hinsichtlich Überdosierung gibt es keine Erfahrungen beim Menschen. Es gibt kein spezifisches

Gegenmittel; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse dürfte nicht sinnvoll sein, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachweisbar ist.

Eine allgemeine unterstützende Behandlung, wozu eine häufige Überwachung der vitalen Funktionen gehört, ist angezeigt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogen  
ATC-Code: L02 B B03

#### *Wirkmechanismus*

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es wird an den Wildtyp- oder normalen Androgenrezeptor gebunden, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt somit den Androgenstimulus. Die Regression von Prostatumoren basiert auf dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid in einer Untergruppe von Patienten zum "Antiandrogen-Entzugs-Syndrom" führen.

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

#### *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 adjuvant 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 Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens über die Zeit, basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung, bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 2 Verhältnis der Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen im Hinblick auf die Progression im Laufe der Zeit:

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=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	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=1719)	Bicalutamid 150 mg	4.6%	10.0%	14.6%	22.4%
	Placebo	4.2%	8.7%	12.6%	20.2%

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid als adjuvante Therapie, nach Strahlentherapie (HR=0,98; 95% CI 0,80 bis 1,20) oder radikaler Prostatektomie (HR=1,03; 95% CI 0,85 bis 1,25) erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, deren Behandlung durch beobachtendes Abwarten erfolgte, gab es ebenfalls 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 dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

In einem getrennten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasierendem Prostatakrebs, bei denen eine unmittelbare Kastration angezeigt ist, in einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 480 zuvor unbehandelten Patienten mit nicht metastasierendem (M0) Prostatakrebs bewiesen. Bei einer Mortalität von 56% und einer mittleren Nachbehandlungsdauer von 6,3 Jahren war hinsichtlich der Überlebensrate kein signifikanter Unterschied zwischen Bicalutamid-Behandlung und Kastration

(Ausfallsrate=1,05 [CI 0,81 bis 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 metastasierendem (M1) Erkrankung bei einer Mortalität von 43%, zeigte Bicalutamid 150 mg, eine im Vergleich zur Kastration geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Überlebensdauer (Ausfallsrate=1,30 [CI 1,04 bis 1,65]), mit einer zahlenmäßigen Differenz in der berechneten Lebenserwartung von 42 Tagen (6 Wochen) bei einer mittleren Überlebensdauer von 2 Jahren.

#### 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 Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

### *Verteilung*

Bicalutamid ist zu einem hohen Prozentsatz an Proteine gebunden (Racemat 96%, (R) Enantiomer >99%) und wird weitgehend metabolisiert (Oxidation und Glucuronidation). Seine Metaboliten werden zu ungefähr gleichen Teilen über Niere und Leber ausgeschieden.

### *Biotransformation*

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasma - Eliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche aufweist.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid kommt es zu einer etwa zehnfachen Kumulation des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

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

In einer klinischen Studie lag die mittlere R-Bicalutamid-Konzentration im Sperma von Männern unter Bicalutamid 150 mg bei 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die beim Geschlechtsverkehr 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 bei der Nachkommenschaft hervorzurufen.

### *Besondere Patientengruppen*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und führt im Tierversuch zu einer Induktion von CYP450-abhängigen mischfunktionellen Oxidasen. Die Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet.

Veränderungen in den Zielorganen bei Tieren, welche entweder mit der primären pharmakologischen Wirkung oder mit der Enzyminduktion zusammenhängen, umfassen die Involution von

androgenabhängigem Gewebe; Schilddrüsenfollikeladenome, Leber- und Leydig-Zellen-Hyperplasie und Neoplasien. Bicalutamid verursacht eine Störung der sexuellen Differenzierung bei männlichen Nachkommen und reversible Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bei männlichen Tieren. Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Bicalutamid. Alle im Rahmen der tierexperimentellen Studien beobachteten Nebenwirkungen haben ihrer Beurteilung zufolge keine Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Atrophie der Samenkanälchen ist bei Antiandrogenen ein vorhersehbarer Klasseneffekt und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Eine vollständige Aufhebung der Hodenatrophie erfolgte 24 Wochen nach einer zwölfmonatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten, obwohl in Reproduktionsstudien die funktionelle Aufhebung 7 Wochen nach Ablauf eines elfwöchigen Dosierungszeitraums erwiesen war. Eine gewisse Zeit der Subfertilität oder Infertilität sollte beim Menschen angenommen werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumlaurylsulfat  
Lactose-Monohydrat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Polydextrose  
Titandioxid (E 171)  
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**

PVC/ PVdC/Al - Blisterpackung

30 Stück, Bündelpackung 3 x 30 Stück

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

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-26787

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Dezember 2006  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.08.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

12.2021

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.