

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid 1A Pharma 150 mg - Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 190,63 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, runder Filmtablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid 1A Pharma 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

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

Bicalutamid 1A Pharma sollten ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung eingenommen werden.

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### **Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

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

#### **Kinder und Jugendliche**

Bicalutamid ist bei Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Bicalutamid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Die gleichzeitige Gabe von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid und Bicalutamid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5)
- Bicalutamid ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

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

Die Behandlung sollte nur unter der unmittelbaren Aufsicht eines Facharztes begonnen werden.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass die Elimination bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verlangsamt sein kann, was zu einer Kumulation von Bicalutamid führen 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. Es wird erwartet dass die Mehrheit der Veränderungen in den ersten 6 Monaten der Bicalutamid-Therapie auftritt.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden während der Behandlung mit Bicalutamid selten beobachtet und es wurden tödliche Fälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Veränderungen sollte die Bicalutamid-Therapie abgebrochen werden.

Patienten, bei welchen eine objektive Verschlechterung der Erkrankung zusammen mit erhöhten PSA Werten auftritt, muss ein Abbruch der Therapie mit Bicalutamid in Erwägung gezogen werden.

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

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Bicalutamid einnahmen, über Photosensitivitätsreaktionen berichtet. Die Patienten sollten auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, exzessive direkte Sonnenbestrahlung und UV-Licht zu vermeiden und Sonnenschutzmittel zu verwenden. In Fällen von anhaltender und/oder schwerwiegender Photosensitivreaktion sollte eine entsprechende symptomatische Behandlung begonnen 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 dem Beginn der Behandlung mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

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-Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

Die Potentierung der Wirkung von Cumarin-Antikoagulantien bei Patienten, die gleichzeitig Bicalutamid erhalten, kann zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und des International Normalised Ratio (INR) führen. Einige dieser Fälle waren mit einem Blutungsrisiko assoziiert. Eine engmaschige Überwachung von PT und INR wird daher

empfohlen und eine Anpassung der Antikoagulantien-Dosis ist zu überlegen (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass (R)-Bicalutamid die Aktivität von CYP3A4 hemmt, und in geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP2C9, 2C19 und 2D6.

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

Bei der Verordnung von Bicalutamid zusammen mit anderen Arzneimitteln, die die Arzneimitteloxidation hemmen können, wie z.B. Cimetidin und Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Theoretisch könnte dies die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen.

Es gibt Berichte verstärkter Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulantien bei gleichzeitiger Anwendung mit Bicalutamid.

Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit bei Patienten, die bereits Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten, engmaschig zu überwachen. Eine Dosisanpassung des Antikoagulans ist zu überlegen (siehe Abschnitte 4.4).

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid 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 kontraindiziert bei Frauen und darf schwangeren Frauen nicht verabreicht werden.

##### Stillzeit

Bicalutamid ist in der Stillzeit kontraindiziert.

##### Fertilität

In Tierstudien wurde eine reversible Störung der männlichen Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Von einer vorübergehenden verminderten Zeugungsfähigkeit oder Unfruchtbarkeit beim Mann ist auszugehen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Fähigkeit von Patienten Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass zeitweise Schwindel und Somnolenz auftreten können. Betroffene Patienten sollten vorsichtig sein.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in diesem Abschnitt wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, angioneurotisches Ödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Somnolenz
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung <sup>1</sup> (tödliche Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Ikterus, Hypertransaminasämie <sup>2</sup>
	Selten	Leberversagen <sup>3</sup> (tödliche Ausgänge wurden berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/erneutes Haarwachstum, trockene Haut <sup>4</sup> , Pruritus
	Selten	Photosensitivitätsreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust <sup>5</sup>
	Häufig	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und	Sehr häufig	Asthenie

Beschwerden Verabreichungsort	am	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme
Untersuchungen		Häufig	erhöhtes Körpergewicht

- <sup>1</sup> Nach Durchsicht der Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung angeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Anzahl der berichteten Fälle von interstitieller Pneumonie während einer randomisierten Behandlungsdauer der 150 mg EPC-Studien festgelegt.
- <sup>2</sup> Leberveränderungen sind selten schwer und häufig nur vorübergehend und sind während der Fortsetzung der Therapie oder Therapieende abgeklungen oder haben sich verbessert.
- <sup>3</sup> Nach Durchsicht der Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung angeführt. Die Häufigkeit wurde anhand der Anzahl der berichteten Fälle von Leberversagen bei Patienten, die eine Behandlung im Rahmen des nicht verblindeten Teils der 150 mg EPC-Studien festgelegt.
- <sup>4</sup> Den Kodierungsrichtlinien der EPC Studien zufolge, wurde die Nebenwirkung „trockene Haut“ mit dem COSTART-Ausdruck „Rash“ bezeichnet. Für die 150 mg Bicalutamid-Dosis kann deshalb keine Angabe der Häufigkeit festgelegt werden, es wird aber die selbe Häufigkeit wie für die 50 mg-Dosis angenommen.
- <sup>5</sup> Die Mehrheit der Patienten, die 150 mg Bicalutamid 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 nicht spontan zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene, ATC-Code: L02BB03

#### Wirkmechanismus

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität. Es bindet an Androgenrezeptoren, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt so die androgene Stimulation. Das Ergebnis dieser Hemmung ist die Rückbildung von Prostatatumoren. Klinisch

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bicalutamid 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokalisiertem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) nicht-metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen Bicalutamid 150 mg als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4% und 30,7% aller mit Bicalutamid bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 22,9% (HR=0,99; 95% CI 0,91 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

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

<b>Analyse-Population</b>	<b>Behandlungsm</b>	<b>Ereignisse (%) nach 3 Jahren</b>	<b>Ereignisse (%) nach 5 Jahren</b>	<b>Ereignisse (%) nach 7 Jahren</b>	<b>Ereignisse (%) nach 10 Jahren</b>
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=3 05)	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	Behandlungsm	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 Patienten mit lokalisierter Erkrankung 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 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.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

Bicalutamid 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 und Elimination

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 150 mg 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 150 mg beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Enantiomere aus.

In einer klinischen Studie lag die mittlere R-Bicalutamid-Konzentration im Sperma von Männern unter Bicalutamid 150 mg bei 4,9µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die beim Geschlechtsverkehr potentiell auf den weiblichen Partner übertragen wird, ist gering und entspricht etwa 0,3µg/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 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 ein Enzym-Induktor von mischfunktionellen Oxidasen bei Tieren. Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren hängen mit diesen Wirkungen zusammen. Beim Menschen wurde eine Enzyminduktion nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant betrachtet.

Atrophie der Samenkanälchen ist bei Antiandrogenen ein vorhersehbarer Klasseneffekt und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Eine vollständige Aufhebung der Hodenatrophie erfolgte 4 Monate nach Beendigung der Dosierung in einer 6-monatigen Studie an Ratten (bei Dosen in Höhe von etwa 0,6 mal der menschlichen therapeutischen Konzentration der empfohlenen Dosis bei 150 mg). 24 Wochen nach Beendigung der Dosierung in einer 12-monatigen Studie an Ratten (bei Dosen in Höhe von etwa 0,9 mal der menschlichen therapeutischen Konzentration der empfohlenen Dosis bei 150 mg) wurde keine Erholung beobachtet. Nach 12 Monaten wiederholter Verabreichung bei Hunden (bei Dosen in Höhe von etwa 3 mal der menschlichen therapeutischen Konzentration der empfohlenen Dosis bei 150 mg) war die Inzidenz von Hodenatrophie bei Hunden der Therapie- und Kontrollgruppe nach einer 6-monatigen Erholungsphase gleich.

In einer Fertilitätsstudie (bei Dosen in Höhe von etwa 0,6 mal der menschlichen therapeutischen Konzentration der empfohlenen Dosis bei 150 mg) hatten männliche Ratten unmittelbar nach 11-wöchiger Behandlung eine verlängerte Zeit bis zur erfolgreichen Fortpflanzung; eine vollständige Aufhebung stellte sich nach 7 Wochen ohne Dosierung ein.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### **Tablettenkern**

Lactose-Monohydrat

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Povidon K30

Maisstärke

Magnesiumstearat

**Tablettenüberzug**

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Polysorbat 80

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aclar/Aluminium Blister  
Packungsgrößen mit: 5, 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90 und 100 Filmtabletten.  
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**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-28570

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.09.2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.10.2011

**10. STAND DER INFORMATION**

11/2018

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten