

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EUROBICALUTAMID 50 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.
Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tablette,
mit der Prägung 'BC 50' auf einer Seite, ohne
Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie mit Eurobicalutamid 50 mg
Eurobicalutamid 50 mg ist angezeigt zur
Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem
Prostatakarzinom, bei denen in Kombination mit
Maßnahmen zur Suppression des
Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine
maximale Androgenblockade (MAB) erreicht
werden soll.

*Monotherapie mit 3 Filmtabletten
Eurobicalutamid 50 mg (150 mg Bicalutamid)*
Eurobicalutamid in einer Dosierung von 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, Art und Dauer der Anwendung

Eurobicalutamid ist kontraindiziert bei Kindern
(siehe Abschnitt 4.3).

Kombinationstherapie mit Eurobicalutamid 50 mg
Erwachsene Männer sowie ältere Patienten:
Eine Filmtablette 1-mal täglich.
Die Dauer der Behandlung bestimmt der
behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte
gleichzeitig mit der LHRH-Analogen-Therapie
bzw. Orchiektomie begonnen werden.

*Monotherapie mit 3 Filmtabletten
Eurobicalutamid 50 mg (150 mg Bicalutamid)*
Erwachsene Männer sowie ältere Patienten:
3 Filmtabletten 1-mal täglich. Die Einnahme der
3 Filmtabletten sollte gleichzeitig erfolgen.

Im Rahmen der Monotherapie sollte
Eurobicalutamid ohne Unterbrechung mindestens
2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression
der Erkrankung angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit Wasser
eingenommen.

Die Einnahme kann unabhängig von den
Mahlzeiten erfolgen. Sie sollte wegen der
besseren Compliance stets zur gleichen Tageszeit
erfolgen.

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit eingeschränkter
Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung
erforderlich.

Leberfunktionsstörungen:

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

4.3 Gegenanzeigen

Eurobicalutamid ist bei Frauen und Kindern
kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder
einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen
Bestandteile. Terfenadin, Astemizol oder
Cisaprid dürfen nicht zusammen mit Bicalutamid
angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bicalutamid wird extensiv in der Leber
metabolisiert. Bicalutamid wird extensiv in der
Leber metabolisiert. Bisherige Untersuchungen
legen nahe, dass die Elimination bei Patienten mit
schweren Leberfunktionsstörungen langsamer ist
und dies zu einer erhöhten Kumulation von
Bicalutamid führen kann. Daher sollte
Eurobicalutamid 50 mg bei Patienten mit
mittelschweren bis schweren Leberfunktions-
störungen 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.

Schwere Leberfunktionsstörungen und
Leberversagen wurden bei der Behandlung mit
Eurobicalutamid 50 mg selten beobachtet, über
Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten,
sollte die Behandlung mit Eurobicalutamid 50 mg
abgebrochen werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-
P-450-Systems (CYP 3A4); daher ist bei der
gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln,
die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert
werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3
und 4.5).

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

Monotherapie mit 3 Filmtabletten Eurobicalutamid 50 mg (150 mg Bicalutamid)

Bei Patienten mit einer objektiven Progression
der Erkrankung und einem erhöhten PSA-Wert
sollte ein Abbruch der Bicalutamid-Therapie in
Betracht gezogen werden.

Kombinationstherapie mit Eurobicalutamid 50 mg
Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten
erhalten, wurde eine Verminderung der Glucose-
Toleranz beobachtet. Dieses 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arznei- mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt bisher keine Hinweise auf pharmako-
dynamische oder pharmakokinetische Interak-
tionen zwischen Bicalutamid und anderen
üblicherweise gleichzeitig angewendeten
Arzneimitteln (insbesondere LHRH-Analoga).
Bicalutamid sollte mit besonderer Vorsicht bei
Patienten angewendet werden, die mit Arznei-
mitteln behandelt werden, die die Oxidations-
prozesse in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin
und Ketoconazol. Dies könnte die
Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und
theoretisch zu vermehrten Nebenwirkungen führen.
Die bisherigen Erfahrungen mit höheren Dosen in
der Monotherapie zeigen jedoch keine
Veränderungen in der Verträglichkeit.

In-vitro- Untersuchungen haben gezeigt, dass R-
Bicalutamid die CYP3A4-Aktivität hemmt, in
geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP
2C9, 2C19 und 2D6.

Obwohl klinische Studien mit Phenazon als
Marker für die Cytochrom-P-450 (CYP)-Aktivität
keine Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen
mit Bicalutamid ergaben, erhöhte sich die Fläche
unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) von
Midazolam um bis zu 80 % nach gleichzeitiger
Verabreichung von Bicalutamid über 28 Tage. Ein
derartiger Anstieg könnte für Arzneimittel mit
einer geringen therapeutischen Breite relevant
sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von
Bicalutamid zusammen mit Terfenadin, Astemizol
und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3),
und bei der gleichzeitigen Verabreichung von
Bicalutamid und Wirkstoffen wie Ciclosporin und
Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Eine
Reduzierung der Dosis dieser Arzneimittel kann
erforderlich sein, insbesondere bei Anzeichen für
verstärkte oder unerwünschte Arzneimittel-
wirkungen. Bei der Gabe von Ciclosporin wird
eine sorgfältige Überwachung der Plasma-
konzentrationen und des Krankheitsbildes nach
Beginn und Beendigung der Behandlung mit
Bicalutamid empfohlen.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass
Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungs-
hemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, aus
seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Die
Prothrombinzeit kann sich dadurch verändern.
Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig
blutgerinnungshemmende Arznei-mittel vom
Cumarintyp erhalten, die Prothrombinzeit
engmaschig überwacht werden, wenn die
Behandlung mit Eurobicalutamid 50 mg begonnen
wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und
darf nicht an Schwangere oder stillende Mütter
verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtig- keit und die Fähigkeit zum Bedienen von

Maschinen

Während der Behandlung mit Bicalutamid wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet. Gelegentlich kann Somnolenz (Schläfrigkeit) auftreten. Betroffene Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10,
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10,
gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100,
selten	≥ 1/10000 bis < 1/1000,
sehr selten	< 1/10000,
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Im Zusammenhang mit Bicalutamid wurden in der Monotherapie bzw. in der Kombination mit LHRH-Analoga die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Funktionsstörungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust^{1,2}, Gynäkomastie^{1,2}, Potenzstörungen bis hin zur erektilen Dysfunktion.

Allgemeine Störungen

Sehr häufig: Asthenie, Ödeme³ (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm).

Häufig: Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel³
Häufig: Schläfrigkeit
Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Bauchschmerzen³, Verstopfung³, Übelkeit³
Häufig: Diarrhö, Dyspepsie, Blähungen
Gelegentlich: Mundtrockenheit, Magen-Darm Beschwerden
Selten: Erbrechen

Erkrankungen der Leber und Gallenblase

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: Leberversagen⁶ (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, makulopapulöser Ausschlag⁷)

Häufig: Schwitzen, Nachwachsen von Haaren

/Hirsutismus, Alopezie, trockene Haut⁷, Pruritus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Diabetes mellitus, Appetitlosigkeit
Gelegentlich: Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie³
Sehr selten: Thrombozytopenie

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen³

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Lungenerkrankung (über Todesfälle wurde berichtet)⁸, Atemnot

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Hämaturie
Gelegentlich: nächtliches Wasserlassen

Herzkrankungen

Häufig: Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet)⁵, Herzinsuffizienz⁵
Sehr selten: Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, PR- und QT-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verminderte Libido, Depression
¹Kombinationstherapie mit Eurobicalutamid 50 mg: Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

²Monotherapie mit 3 Tabletten Eurobicalutamid 50 mg: Der Großteil der Patienten 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.

³Monotherapie mit 3 Tabletten Eurobicalutamid 50 mg: Kategorie „Häufig“.

⁴Kombinationstherapie mit Eurobicalutamid 50 mg: Möglicherweise reduziert.

⁵Kombinationstherapie mit Eurobicalutamid 50 mg: Beobachtung in einer pharmako-epidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostata Karzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. Unter Behandlung mit Eurobicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein. Kein erhöhtes Risiko war zu erkennen, wenn Eurobicalutamid in der Dosierung 150 mg als Monotherapie für die Behandlung von

Prostatakrebs eingesetzt wurde.

⁶Wurde 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.

⁷Gemäß 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 3 Tabletten Eurobicalutamid 50 mg keine separate Häufigkeit bestimmt werden. Es wird jedoch die gleiche Häufigkeit wie für die Kombinationstherapie mit Eurobicalutamid 50 mg angenommen.

⁸Wurde 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.

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 gibt keine Erfahrungen bezüglich der Überdosierung beim Menschen. Es existiert kein spezifisches Antidot. Eine Überdosierung sollte daher symptomatisch behandelt werden. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist und nicht unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, ist eine Dialyse nicht zweckmäßig. Es empfehlen sich allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Überwachung der Vitalfunktionen des Patienten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Nichtsteroidales Antiandrogen

ATC-Klassifizierung: L02 B B03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen. Bicalutamid, der Wirkstoff von Eurobicalutamid 50 mg, liegt als Racemat vor. Die antiandrogene Aktivität geht nahezu ausschließlich vom R-Enantiomer aus. Bicalutamid bindet kompetitiv an den normalen („wild type“) zellulären Androgen-Rezeptor ohne die Genexpression zu aktivieren und unterbindet den Androgen-Stimulus auf die Prostata- bzw. Prostatakarzinomzelle.

Neben dieser peripheren Wirkung wird durch die Besetzung der zentralen Androgen-Rezeptoren der 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 plus LHRH-Analogen 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.

Bicalutamid in einer Dosierung von 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 im Zeitverlauf basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1 Anteil lokal fortgeschrittener Patienten mit Progression der Erkrankung im Zeitverlauf nach Therapie-Subgruppen

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

Tabelle 2 Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

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

Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten, für die ansonsten beobachtendes Abwarten angewendet worden wäre, gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR=1,15; 95% CI 1,00 bis 1,32). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung als unvorteilhaft erachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bicalutamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Effekt der 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 µg/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 $4,9 \mu\text{g/mL}$.

Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potentiell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr $0,3 \mu\text{g/kg}$. 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 24 Wochen nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Ratten vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien 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

Tablette:

Lactose-Monohydrat

Povidon (K 30)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/PVC/PVDC Blister

Packung mit 30 Filmtabletten [N 1]

Packung mit 90 Filmtabletten [N 3]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Lapharm GmbH Pharmazeutische Produkte
Innaustraße 11

D-83026 Rosenheim

Tel.: 08031 / 23455-0

Fax: 08031 / 23455-10

E-Mail: info@lapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

65785.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.06.2008 / 23.12.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig