Bicadex® 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Bicadex® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 59,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtabletten

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete
Kombinationstherapie mit Bicadex 50 mg
Bicadex 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 kann.

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicadex 50 mg (150 mg Bicalutamid)
Bicadex 50 mg 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 und Art der Anwendung
Bicadex ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Kombinationstherapie mit Bicadex 50 mg
Erwachsene Männer sowie ältere Patienten: Eine Filmtablette 1-mal täglich.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Im Rahmen der Kombinationstherapie sollte die Behandlung mit Bicadex 50 mg gleichzeitig mit der LHRH-Analogon-Therapie bzw. Orchiektomie begonnen werden.

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

Im Rahmen der Monotherapie sollte Bicadex 50 mg ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung angewendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen
Bicadex 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
Bei einer Androgen-Entzugstherapie kann das QT-Intervall verlängert sein.

Bei Patienten mit einer QT-Verlängerung in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), muss der Arzt vor dem Behandlungsbeginn mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes abschätzen.

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 fuhren kann. Daher sollte Bicadex 50 mg bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen 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 Bicalutamid selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten, sollte die Behandlung mit Bicadex 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).

Eine Potenzierung der Effekte blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarintyp bei Patienten, die gleichzeitig Bicadex 50 mg erhalten, kann zu einer Erhöhung der Prothrombinzeit (PT) und der International Normalised Ratio (INR) führen. Einige solcher Fälle waren mit einem erhöhten Blutungsrisiko bzw. dem Auftreten akuter Blutungen verbunden. Es wird daher empfohlen, die PT/INR bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarintyp und Bicadex 50 mg erhalten, engmaschig zu überwachen. Eine Dosis-Anpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicadex 50 mg:
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 Bicadex 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bicadex 50 mg nicht einnehmen.

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).

Es gibt keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen zwischen Bicalutamid und anderen üblicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (insbesondere LHRH-Analoga).

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass R- Bicalutamid die Aktivität des CYP-3A4 hemmt sowie in geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP 2C9, 2C19 und 2D6.

Obwohl klinische Studien mit Phenazon als Marker fur 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 konnte 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 fur verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei der Gabe von Ciclosporin wird eine sorgfältige Überwachung der Plasmakonzentrationen und des Krankheitsbildes nach Beginn und Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid empfohlen.

Bicalutamid sollte bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Oxidationsprozesse in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Theoretisch konnte dies die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen fuhren. Die bisherigen Erfahrungen mit höheren Dosen in der Monotherapie zeigen jedoch keine Veränderungen in der Verträglichkeit.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmede Arzneimittel vom Cumarintyp erhalten engmaschig zu überwachen, wenn die Behandlung mit Bicadex begonnen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an Schwangere verabreicht werden.

Stillzeit
Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität
In Tierstudien wurden reversible Beeinträchtigungen der männlichen Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es ist mit einem Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann zu rechnen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Während der Behandlung mit Bicadex sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich. Gelegentlich kann Somnolenz (Schläfrigkeit) auftreten. Betroffene Patienten sollten vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), 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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust[1,2], Gynäkomastie[1,2]
Häufig: Potenzstörungen bis hin zur erektilen Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen
Sehr häufig: Asthenie, Ödeme[3] (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm)
Häufig: Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindel[3]
Häufig: Schläfrigkeit
Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Sehr häufig: Bauchschmerzen[3], Verstopfung[3], Übelkeit[3]
Häufig: Diarrhö, Dyspepsie, Blähungen
Gelegentlich: Mundtrockenheit, Magen-Darm Beschwerden
Selten: Erbrechen

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[6] (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 Ausschlag)[4]
Häufig: Schwitzen, Nachwachsen von Haaren/Hirsutismus, Alopezie, trockene Haut[7], Pruritus
Selten: Photosensibilität

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Diabetes mellitus, Appetitlosigkeit
Gelegentlich: Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Anämie[3]
Sehr selten: Thrombozytopenie

Gefäßerkrankungen
Sehr häufig: Hitzewallungen[3]

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: Hamaturie[3]
Gelegentlich: nächtliches Wasserlassen

Herzerkrankungen
Häufig: Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet)[5], Herzinsuffizienz[5]
Sehr selten: Angina pectoris, Arrhythmien, PR-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen
Nicht bekannt: QT-Verlängerungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: verminderte Libido, Depression

[1] Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.
[2] Monotherapie mit Bicalutamid 150 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.
[3] Monotherapie mit 3 Tabletten Bicaluatmid 50 mg: Kategorie „Häufig".
[4] Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Möglicherweise reduziert.
[5] Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Beobachtung in einer pharmakoepidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostata-Karzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. Unter Behandlung mit Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein. Kein erhöhtes Risiko war zu erkennen, wenn Bicalutamid in der Dosierung 150 mg als Monotherapie für die Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurde.
[6] 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.
[7] 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 3 Tabletten Bicalutamid 50 mg keine separate Häufigkeit bestimmt werden. Es wird jedoch die gleiche Häufigkeit wie für die Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg angenommen.
[8] 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.

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 Antiandrogene,
ATC-Code: L02BB03.

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität und 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 Bicaluatmid 50 mg plus LHRH-Analogon bzw. nach Orchiektomie spielt dieser zentrale Effekt keine Rolle, da die LH-Freisetzung bzw. Testosteron-Produktion bereits unterdrückt ist.
Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom fuhren.
Bicalutamid in einer Dosierung von 150 mg wurde untersucht 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 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 Bicalutmaid 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 konnte 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-Schatzung bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

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.

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 150mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	Placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Strahlentherapie (n=305)	Bicalutamid 150mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	Placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikale Prostatektomie (n=1719)	Bicalutamid 150mg	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 150mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	Placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Strahlentherapie (n=305)	Bicalutamid 150mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	Placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radikale Prostatektomie (n=1719)	Bicalutamid 150mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	Placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

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 ± 0,46 Tage.

Bei einmal täglicher Verabreichung von Bicalutamid 50 mg oder 150 mg 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 Bicalutamid 50 mg. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit, die sich aus der täglichen Dosierung ergab, betrug 7,4 Tage (Bereich: 2,3 – 22,2 Tage).

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

Die pharmakokinetischen Eigenschaften, des (R)-Enantiomers werden weder durch das Alter der Patienten noch durch Nierenfunktionsstörungen oder leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörungen beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Probanden 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 Glucuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die ausgeschieden.

In einer klinischen Studie betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid die durchschnittliche Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4,9 Mikrogramm/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potentiell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr 0,3 Mikrogramm/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Effekte bei der Nachkommenschaft auszulösen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen am Zielorgan, einschließlich einer Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, werden auf diese Wirkung zurückgeführt. Eine Enzyminduktion

wurde beim Menschen nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird fur 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 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 K 25 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.) Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry OY-S-9622 bestehend aus:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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-Aluminium Blisterpackung mit jeweils 10 Filmtabletten

10 Filmtabletten 30 Filmtabletten 90 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721)606-0
Fax: (04721)606-333
E-Mail info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

82537.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Januar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

01.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig