FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid PUREN 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 61,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, weiße Filmtablette mit der Markierung „B“ auf der einen Seite und der Markierung „I“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie mit Bicalutamid PUREN 50 mg:
Behandlung von fortgeschrittenem Prostatakrebs in Kombination mit einer Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon-Analogon-Therapie (LHRH) oder einer chirurgischen Kastration.

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid PUREN 50 mg (150 mg Bicalutamid):
Bicalutamid PUREN in einer Dosierung von 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Kombinationstherapie mit Bicalutamid PUREN 50 mg:
Erwachsene Männer, einschließlich älterer Patienten: eine Filmtablette (50 mg) einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Im Rahmen der Kombinationstherapie sollte die Behandlung mit

Bicalutamid PUREN 50 mg Filmtabletten gleichzeitig mit der LHRH-Analogon-Therapie oder mit der chirurgischen Kastration begonnen werden.

Monotherapie mit 3 Filmtabletten von Bicalutamid PUREN 50 mg (150 mg Bicalutamid):
Erwachsene Männer, einschließlich älterer Patienten: drei Filmtabletten (150 mg) einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Bicalutamid PUREN 50 mg sollte mindestens 2 Jahre lang oder bis zum Fortschreiten der Krankheit kontinuierlich eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen:
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).

Kinder und Jugendliche:
Bicalutamid PUREN ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung:
Bicalutamid PUREN muss oral verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

- Die gleichzeitige Verabreichung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung sollte unter direkter Aufsicht eines Spezialisten eingeleitet werden.

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 Bicalutamid 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 Veränderungen auftreten, sollte die Bicalutamid-Therapie abgebrochen werden.

Bicalutamid hemmt nachweislich 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).

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),

müssen Ärzte vor dem Behandlungsbeginn mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes abschätzen.

Eine antiandrogene Therapie kann morphologische Veränderungen bei Spermien verursachen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und bei Patienten, die Bicalutamid erhielten, keine derartigen Veränderungen berichtet wurden, sollten Patienten und/oder ihre Partnerin während und für 130 Tage nach der Bicalutamid-Therapie eine angemessene Empfängnisverhütung anwenden.

Eine Potenzierung der Effekte blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarintyp bei Patienten, die gleichzeitig Bicalutamid erhalten, kann zu einer Erhöhung der Prothrombinzeit (PT) und der International Normalised Ratio (INR) führen. Einige solcher Fälle waren mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Eine engmaschige Überwachung von PT/INR wird empfohlen und eine Anpassung der Dosis des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Kombinationstherapie mit Bicalutamid PUREN 50 mg:
Bei Männern, die LHRH-Agonisten erhalten, wurde eine Verminderung der Glucose-Toleranz beobachtet. Dies 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.

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid PUREN 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.

Sonstige Bestandteile
Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bicalutamid PUREN nicht einnehmen.

Natrium
Bicalutamid PUREN 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

Es gibt keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen zwischen Bicalutamid und 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 der Cytochrom-P450 (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 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 hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Theoretisch könnte dies die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen.

Es sind Fälle eines verstärkten Effektes von Warfarin und anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp bekannt, wenn diese zusammen mit Bicalutamid angewendet werden. Es wird daher empfohlen, bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzien erhalten, die Prothrombinzeit genau zu überwachen. Eine Anpassung der Antikoagulanzien-Dosis ist zu erwägen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bicalutamid PUREN ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an Schwangere verabreicht werden.

Stillzeit
Bicalutamid PUREN 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 Bicalutamid PUREN sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich. Gelegentlich können Schwindel oder 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, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Bicalutamid PUREN 150 mg Filmtabletten Monotherapie**	**Bicalutamid PUREN 50 mg Filmtabletten Kombinationstherapie**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig		Anämie
	Häufig	Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verminderte Libido, Depression	verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig		Schwindel
	Häufig	Schwindel, Schläfrigkeit	Schläfrigkeit

Herzerkrankungen	Häufig		Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet)[1], Herzinsuffizienz[1]
	nicht bekannt	QT-Verlängerungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	QT-Verlängerungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig		Hitzewallungen
	Häufig	Hitzewallungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	interstitielle Lungenerkrankung[2] (über Todesfälle wurde berichtet)	interstitielle Lungenerkrankung[2] (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig		Bauschmerzen, Verstopfung, Übelkeit
	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit	Dyspepsie, Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie[3]	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie[3]
	Selten	Leberversagen[4] (über Todesfälle wurde berichtet).	Leberversagen[4] (über Todesfälle wurde berichtet).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag	
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren, trockene Haut[5], Pruritus	Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren, trockene Haut, Pruritus, Ausschlag
	Selten	Photosensibilität	Photosensibilität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig		Hämaturie
	Häufig	Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust[6]	Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust[7]
	Häufig	erektile Dysfunktion	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie	Asthenie, Ödeme
	Häufig	Thoraxschmerzen, Ödeme	Thoraxschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme	Gewichtszunahme

[1] Beobachtet in einer pharmako-epidemiologischen 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, aber es war kein erhöhtes Risiko zu erkennen, wenn Bicalutamid 150 mg als Monotherapie für die Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurde.
[2] 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 der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.
[3] Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und häufig vorübergehend und klangen bei fortgesetzter Therapie oder nach Beendigung der Therapie ab oder besserten sich (siehe Abschnitt 4.4).
[4] 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.
[5] 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.
[6] Der Großteil der Patienten, die 150 mg Bicalutamid als Monotherapie erhalten, entwickeln eine Gynäkomastie und/oder bekommen 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.
[7] Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität. Es bindet an Androgen-Rezeptoren, ohne die Genexpression zu aktivieren, und unterbindet so den Androgen-Stimulus. Die Rückbildung von Prostatatumoren ist eine Folge dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Bicalutamid ist ein Racemat, wobei die antiandrogene Aktivität fast ausschließlich im (R)-Enantiomer liegt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Bicalutamid 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 drei Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8 113 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 % KI 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 zum progressionsfreien Überleben und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 2: Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Ereignisse (%) bei Bicalutamid-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Hazard Ratio (95 % KI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 - 0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 - 0,78)
Radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 - 0,91)

Tabelle 3: Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Todesfälle (%) bei Bicalutamid-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Hazard Ratio (95 % KI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 - 1,01)
Strahlentherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 - 0,95)
Radikale Prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 - 1,39)

Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die nur Bicalutamid erhielten, konnte kein signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu einem verminderten Überleben im Vergleich zu Placebo-Patienten (HR = 1,16; 95 % KI 0,99 bis 1,37). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet. Bicalutamid ist ein Racemat, dessen antiandrogene Aktivität nahezu ausschließlich vom (R)-Enantiomer ausgeht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption
Bicalutamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Effekt der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit.

Verteilung
Das (S)-Enantiomer wird in Relation zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert. Letzteres hat eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr einer Woche.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache.
Bei täglicher Verabreichung von 50 mg Bicalutamid werden *Steady-State*-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von etwa 9 µg/ml beobachtet. Im *Steady State* macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99 % aller zirkulierenden Enantiomere aus.

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 aus dem Plasma eliminiert wird.

Biotransformation und Elimination

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat 96 %, (R)-Bicalutamid 99,6 %) und extensiv verstoffwechselt (durch Oxidation und Glucuronidierung): Die Metaboliten werden zu etwa annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden. Nach der Ausscheidung in die Galle findet eine Hydrolyse der Glucuronide statt. Im Urin findet sich kaum verändertes Bicalutamid.

In einer klinischen Studie betrug die durchschnittliche Konzentration von (R)-Bicalutamid im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten, 4,9 Mikrogramm/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potenziell 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 von 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. Eine Rückbildung der Hodenatrophie trat 4 Monate nach Beendigung der Verabreichung in einer 6-monatigen Rattenstudie auf (bei Dosen, die etwa dem 1,5-Fachen der humantherapeutischen Konzentration bei der empfohlenen Dosis von 50 mg entsprachen). In einer 12-monatigen Studie an Ratten wurde 24 Wochen nach Beendigung der Verabreichung keine Erholung beobachtet (bei einer Dosis, die etwa dem 2-Fachen der humanen Konzentration bei der empfohlenen Humandosis von 50 mg entsprach). Nach 12-monatiger wiederholter Verabreichung an Hunden (bei Dosen, die etwa dem 7-Fachen der humantherapeutischen Konzentrationen bei der empfohlenen Dosis von 50 mg entsprachen) war die Inzidenz von Hodenatrophie bei dosierten und Kontrollhunden nach 6-monatiger Erholungsphase gleich. In Reproduktionsstudien (bei Dosen, die etwa dem 1,5-Fachen der humantherapeutischen Konzentrationen bei der empfohlenen Dosis von 50 mg entsprachen) an männlichen Ratten wurde 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer die Wiederherstellung der Funktion deutlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose 2910, 5 mPa.s
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bicalutamid PUREN Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus durchsichtiger PVC-Aluminiumfolie und in Blisterpackungen aus durchsichtiger PVC/PVdC-Aluminiumfolie als 1, 10, 28, 30, 56, 60, 90 und 100 Blisterpackungen erhältlich.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914,
Malta

Mitvertreiber
PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

7012801.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Dezember 2025

10. STAND DER INFORMATION

03.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig