# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid PUREN 150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 183,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, weiße Filmtablette mit der Prägung „B2“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid PUREN 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).

Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs, bei denen eine chirurgische Kastration oder ein anderer medizinischer Eingriff nicht als angemessen oder akzeptabel angesehen wird.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Dosierung**

Erwachsene Männer sowie ältere Patienten: Die Dosierung ist eine 150 mg Filmtablette, die einmal täglich oral eingenommen wird.

Bicalutamid PUREN 150 mg sollte ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung angewendet 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

Bicalutamid PUREN 150 mg ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid PUREN 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 150 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 150 mg selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Veränderungen auftreten, sollte die Bicalutamid-150 mg-Therapie abgebrochen werden.
Bei Patienten mit einer objektiven Progression der Erkrankung und einem erhöhten PSA-Wert sollte ein Abbruch der Bicalutamid-Therapie in Betracht gezogen 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).

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Bicalutamid 150 mg einnehmen, über Photosensibilitätsreaktionen berichtet. Den Patienten sollte geraten werden, während der Einnahme von Bicalutamid 150 mg direkte Exposition gegenüber übermäßigem Sonnen- oder UV-Licht zu vermeiden, und die Verwendung von Sonnenschutzmitteln kann in Betracht gezogen werden. In Fällen, in denen die Photosensibilitätsreaktion länger andauert und/oder schwerwiegend ist, sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

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 zu morphologischen Veränderungen der Spermien führen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und keine derartigen Veränderungen bei Patienten, die Bicalutamid erhalten haben, berichtet wurden, sollten die Patienten und/oder ihre Partner während und für 130 Tage nach der Bicalutamid-Therapie eine angemessene Empfängnisverhütung einhalten.

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 Arznemittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

*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 für die 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.

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. 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 der Verabreichung von Bicalutamid 150 mg an Patienten, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulanzien erhalten, den PT/INR genau zu überwachen und eine Anpassung der Antikoagulanzien-Dosis 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).

Kinder und Jugendliche
Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

## 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 kann Somnolenz 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** | **Nebenwirkung** |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Häufig | Anämie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Gelegentlich | Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Häufig | Appetitlosigkeit |
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig | verminderte Libido, Depression |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Schwindel, Schläfrigkeit |
| Herzerkrankungen | nicht bekannt | QT-Verlängerungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hitzewallungen |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Gelegentlich | interstitielle Lungenerkrankung[e] (über Todesfälle wurde berichtet) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Häufig | Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Häufig | Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie[a] |
| | Selten | Leberversagen[d] (über Todesfälle wurde berichtet). |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Sehr häufig | Ausschlag (Rash) |
| | Häufig | Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren, trockene Haut[c], Pruritus |
| | Selten | Photosensibilität |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Hämaturie |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Sehr häufig | Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust[b] |
| | Häufig | erektile Dysfunktion |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig | Asthenie |
| | Häufig | Thoraxschmerzen, Ödeme |
| Untersuchungen | Häufig | Gewichtszunahme |

[a] Die Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend und langen mit fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Therapie ab oder besserten sich.

[b] Der Großteil der Patienten, die Bicalutamid 150 mg 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 spontan nicht zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

[c] 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 Bicalutamid 150 mg keine separate Häufigkeit bestimmt

werden. Es wird jedoch die gleiche Häufigkeit wie für die Kombinationstherapie von 50 mg angenommen.

[d] 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.

[e] 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.

Erhöhter PT/INR: Bei Beobachtungen nach Markteinführung wurde über Wechselwirkungen zwischen Cumarin-Antikoagulanzien und Bicalutamid berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

**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 nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität. Es bindet kompetitiv an den „wild type“ oder normalen Androgen-Rezeptor, ohne die Genexpression zu aktivieren und unterbindet 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.

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 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 2: 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 = 1 719) | 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 | 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 = 1 719) | 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 Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid als adjuvante Therapie nach einer Strahlentherapie (HR = 0,98; 95 % CI 0,80 bis 1,20) oder einer radikalen Prostatektomie (HR = 1,03; 95 % CI 0,85 bis 1,25) erhielten, gab es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, 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.

In einem separaten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakrebs, bei denen eine sofortige Kastration angezeigt war, in einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 480 zuvor unbehandelten Patienten mit nicht-metastasiertem (M0) Prostatakrebs nachgewiesen. Bei einer Sterblichkeitsrate von 56 % und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Bicalutamid und der Kastration in Bezug auf das Überleben (Hazard Ratio = 1,05 [CI 0,81 bis 1,36]); eine Gleichwertigkeit der beiden Behandlungen konnte jedoch statistisch nicht festgestellt werden.

In einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 805 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierender (M1) Erkrankung und einer Sterblichkeitsrate von 43 % erwies sich Bicalutamid 150 mg als weniger wirksam als eine Kastration in Bezug auf die Überlebenszeit (Hazard Ratio = 1,30 [CI 1,04 bis 1,65]), mit einem numerischen Unterschied in der geschätzten Zeit bis zum Tod von 42 Tagen (6 Wochen) bei einer medianen Überlebenszeit von 2 Jahren. Bicalutamid ist ein Racemat, wobei die antiandrogene Aktivität fast ausschließlich im R-Enantiomer liegt.

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine Studien an pädiatrischen Patienten durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## 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
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 Niere und Galle ausgeschieden.

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

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid 150 mg akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache.

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.

Elimination
In einer klinischen Studie betrug bei 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 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 auszulösen.

Besondere Patientengruppen
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.

## 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. 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 0,6-Fachen der humantherapeutischen Konzentrationen bei der empfohlenen Dosis von 150 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 0,9-Fachen der humanen Konzentration bei der empfohlenen Humandosis von 150 mg entsprach). Nach 12-monatiger wiederholter Verabreichung an Hunden (bei Dosen, die etwa dem 3-Fachen der humantherapeutischen Konzentrationen bei der empfohlenen Dosis von 150 mg entsprachen) war die Inzidenz von Hodenatrophie bei dosierten und Kontrollhunden nach 6-monatiger Erholungsphase gleich. In Reproduktionsstudien (bei Dosen, die etwa dem 0,6-Fachen der humantherapeutischen Konzentrationen bei der empfohlenen Dosis von 150 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 5 mPas
Titandioxid
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 Blistern aus durchsichtiger PVC-Aluminiumfolie und in Blistern 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,
FRN 1914 Floriana
Malta

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7012802.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Dezember 2025

## 10. STAND DER INFORMATION

12.2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig