

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid Bluefish 150 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 188,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette, mit einem Durchmesser von 10,5 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid Bluefish 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).

Bicalutamid Bluefish 150 mg ist außerdem indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasierendem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration oder eine andere medizinische Intervention nicht als geeignet oder akzeptabel erachtet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Erwachsene Männer, einschließlich älterer Männer: Die Dosierung beträgt eine 150 mg Tablette pro Tag.

Bicalutamid muss durchgehend für mindesten 2 Jahre oder bis zu einer Progression der Erkrankung eingenommen werden.

##### *Spezielle Patientengruppen*

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine erhöhte Kumulation des Arzneimittels kann bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung von Bicalutamid ist bei Kindern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

### **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 Anwendung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid ist kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.5)

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

Die Einleitung der Behandlung sollte unter der direkten Aufsicht eines Facharztes erfolgen. Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass die Eliminierung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gegebenenfalls verlangsamt sein kann und dass dies zu einer verstärkten Akkumulation von Bicalutamid führen kann. Bicalutamid sollte daher bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von Leberveränderungen sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden. Es wird erwartet, dass sie Mehrzahl der Veränderungen in den ersten 6 Monaten der Therapie mit Bicalutamid auftritt.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden unter Bicalutamid selten beobachtet, es wurden Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Therapie mit Bicalutamid ist abzusetzen, wenn die Veränderungen schwerwiegend sind.

Bei Patienten, die eine objektive Progression der Erkrankung zusammen mit erhöhten PSA aufweisen, sollte eine Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid Bluefish 150 mg in Betracht gezogen werden.

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

In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Bicalutamid eingenommen haben, Photosensibilitätsreaktionen beobachtet. Patienten sind darauf hinzuweisen, sich während der Therapie mit Bicalutamid nicht direkt starker Sonneneinstrahlung oder UV-Licht auszusetzen und das Verwenden von Sonnenschutz in Erwägung zu ziehen. In Fällen anhaltender und/oder schwerwiegender Photosensibilitätsreaktionen, ist eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollte der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Risikos für Torsade de Pointes vor Beginn der Behandlung mit Bicalutamid bewerten.

Bicalutamid Bluefish 150 mg enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine Behandlung mit Antiandrogenen kann morphologische Veränderungen der Spermatozoen verursachen. Obwohl die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und keine derartigen Veränderungen bei Patienten, die Bicalutamid erhielten, berichtet wurden, sollten Patienten und/oder deren Partner während und 130 Tage nach der Bicalutamid Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode 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. Daher wird eine engmaschige Überwachung der PT/INR empfohlen, und eine Dosisanpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

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

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass R-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9-, 2C19- und 2D6-Aktivität.

Obwohl in klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität ein Arzneimittelwechselwirkungspotential mit Bicalutamid nicht nachgewiesen werden konnte, war die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) jedoch nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid um bis zu 80% erhöht. Für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Deswegen ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und bei der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid mit Präparaten wie Ciclosporin und Kalziumkanalblockern ist Vorsicht geboten. Bei diesen Arzneimitteln kann eine Dosisreduzierung erforderlich sein, insbesondere dann, wenn Hinweise auf eine verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Bei Ciclosporin wird empfohlen, dass die Plasmakonzentrationen und die klinische Verfassung nach Einleitung oder Beendigung einer Therapie mit Bicalutamid engmaschig überwacht werden.

Wenn Bicalutamid mit anderen Arzneimitteln verschrieben wird, die die Arzneimitteloxidation hemmen könnten, z. B. Cimetidine und Ketoconazol, ist Vorsicht

geboten. Dies könnte theoretisch erhöhte Plasmakonzentrationen von Bicalutamid zur Folge haben, was zu einem Anstieg von Nebenwirkungen führen könnte.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es gibt Berichte über eine erhöhte Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen bei gleichzeitiger Anwendung mit Bicalutamid. Es wird daher empfohlen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid Bluefish 150 mg bei Patienten, die Cumarin-Antikoagulanzen erhalten, die PT/INR engmaschig überwacht und die Anpassung der Antikoagulantendosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, soll die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsade de Pointes auslösen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf Schwangeren nicht verabreicht werden.

##### Stillzeit

Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

##### Fertilität

Eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität wurde in Tierstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Beim Mann sollte eine Periode von Subfertilität oder Unfruchtbarkeit angenommen werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass gelegentlich Schläfrigkeit auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8). Alle betroffenen Patienten sollten Vorsicht walten lassen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen**

Körpersystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	verminderte Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Somnolenz
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	QT Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	interstitielle Lungenerkrankung (über Todesfälle wurde berichtet) <sup>5</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie <sup>1</sup>
	Selten	Leberversagen <sup>4</sup> (über Todesfälle wurde berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren, trockene Haut <sup>3</sup> , Pruritus
	Selten	Photosensitivitätsreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie, Spannungsgefühl der Brust <sup>2</sup>
	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

<sup>1</sup> Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich trotz fortgesetzter Therapie bzw. nach Therapieende.

<sup>2</sup> Beim Großteil der Patienten, die Bicalutamid 150 mg als Monotherapie erhalten, treten Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen auf. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5% der Patienten als schwer angesehen. Eine spontane Rückbildung der Gynäkomastie kann nach Absetzen der Therapie ausbleiben, besonders nach einer Langzeitbehandlung.

<sup>3</sup> Basierend auf den Kodierungs-Konventionen die in den EPC Studien verwendet wurden, wurden Nebenwirkungen betreffend „trockene Haut“ unter dem COSTART Begriff „Ausschlag“

angeführt. Aus diesem Grund kann kein eigenständiger Deskriptor für die Häufigkeit bei der Bicalutamid 150 mg Dosis bestimmt werden. Es wird jedoch die selbe Häufigkeit wie bei 50 mg Dosis angenommen.

- 4 Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als Nebenwirkungsreaktion angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von Leberversagen, welche im Zuge der Behandlung von Patienten mit Bicalutamid 150 mg im open-label Zweig der EPC Studien als Nebenwirkungen berichtet wurden.
- 5 Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als Nebenwirkungsreaktion angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von interstitiellen Lungenentzündungen, welche während der randomisierten Behandlungsperiode mit 150 mg in den EPC Studien als Nebenwirkungen berichtet wurden.

Erhöhte PT/INR: Nach Markteinführung wurden über Interaktionen von Cumarin-Antikoagulantien mit 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Hinsichtlich Überdosierung gibt es keine Erfahrungen beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist wahrscheinlich nicht hilfreich, da Bicalutamid in hohem Maß proteingebunden ist und nicht unverändert im Urin wiedergefunden wird. Es sind allgemein unterstützende Maßnahmen einschließlich häufiger Kontrolle der Vitalzeichen angezeigt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogen,  
ATC-Code: L02BB03

#### *Wirkmechanismus*

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Anti-Androgen ohne sonstige endokrine Aktivität. Es bindet an Androgenrezeptoren ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt somit den Androgen-Stimulus. Aus dieser Hemmung resultiert eine Regression von Prostatatumoren. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Bicalutamid 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 des Gesamtüberlebens beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens über die Zeit, basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung, bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

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

Analyse-Population	Behandlungsarm	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 3 Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen**

Analyse-Population	Behandlungsarm	Ereignisse (%) nach 3 Jahren	Ereignisse (%) nach 5 Jahren	Ereignisse (%) nach 7 Jahren	Ereignisse (%) nach 10 Jahren
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten; n=657)	Bicalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %

Strahlentherapie (n=305)	Bicalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikale Prostatektomie (n=1719)	Bicalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid allein erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid als adjuvante Therapie, nach Strahlentherapie (HR = 0,98; 95 % CI 0,80 bis 1,20) oder radikaler Prostatektomie (HR = 1,03; 95 % CI 0,85 bis 1,25) erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, deren Behandlung durch beobachtendes Abwarten erfolgte, gab es ebenfalls einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR = 1,15; 95 % CI 1,00 bis 1,32). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung als unvorteilhaft erachtet.

In einem getrennten Programm wurde die Wirksamkeit von Bicalutamid 150 mg zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasierendem Prostatakrebs, bei denen eine unmittelbare Kastration angezeigt ist, in einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 480 zuvor unbehandelten Patienten mit nicht metastasierendem (M0) Prostatakrebs bewiesen. Bei einer Mortalität von 56 % und einer mittleren Nachbehandlungsdauer von 6,3 Jahren war hinsichtlich der Überlebensrate kein signifikanter Unterschied zwischen Bicalutamid-Behandlung und Kastration (Ausfallsrate = 1,05 [CI 0,81 bis 1,36]); jedoch war der statistische Rückschluss auf die Äquivalenz der beiden Behandlungen nicht möglich.

In einer kombinierten Analyse von 2 Studien mit 805 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierender (M1) Erkrankung bei einer Mortalität von 43 %, zeigte Bicalutamid 150 mg eine im Vergleich zur Kastration geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Überlebensdauer (Ausfallsrate = 1,30 [Konfidenzintervall 1,04 bis 1,65]), mit einer zahlenmäßigen Differenz in der berechneten Lebenserwartung von 42 Tagen (6 Wochen) bei einer mittleren Überlebensdauer von 2 Jahren.

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

### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

Bicalutamid wird nach der Einnahme gut absorbiert. Es gibt keinen Nachweis einer klinisch relevanten Auswirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

### *Verteilung*

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96%, das (R)-Bicalutamid zu > 99%) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und



Glukuronidierung): seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

#### *Biotransformation*

Das (S)-Enantiomer wird relativ zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche besitzt.

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid 150 mg kommt es zu einer etwa zehnfach höheren Peak-Konzentration des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

Steady-State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von 22 µg/ml werden bei täglicher Dosierung von 150 mg Bicalutamid erreicht. Im Steady State macht das (R)-Enantiomer, welches den dominierenden Anteil am therapeutischen Effekt hat, 99% der gesamten Enantiomere im Plasma aus.

#### *Elimination*

In einer klinischen Studie lag die mittlere (R)-Bicalutamid-Konzentration im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten, bei 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die beim Geschlechtsverkehr potentiell auf den weiblichen Partner übertragen wird, ist gering und entspricht etwa 0,3 µg/kg. Dies liegt unter der Menge, die bei Labortieren erforderlich ist, um Änderungen in der Nachkommenschaft hervorzurufen.

#### *Spezielle Patientengruppen*

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers wird durch das Alter, eine Nierenfunktionsstörung oder durch leichte bis mittelstarke Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer aus dem Plasma entfernt wird.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und ein Enzym-Induktor von mischfunktionellen Oxidasen bei Tieren.

Veränderungen der Zielorgane, einschließlich Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren hängen mit diesen Wirkungen zusammen. Beim Menschen wurde keine Enzyminduktion beobachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies (Ratte und Hund) beobachtet. Hodenatrophien waren 24 Wochen nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Hunden vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien an Ratten 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war.

Die Veränderungen sind bei Dosen erkennbar, die klinischen Dosen ähneln (0,6- bis 2-fach höhere Dosen bei Ratten und 3 bis 7-fach höhere bei Hunden). 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.)

Filmbeschichtung:

Opadry OY-S-9622 bestehend aus:  
Hypromellose 5 cP (E464)  
Titandioxid (E171)  
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  
30 und 90 Filmtabletten in einer Schachtel.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Stockholm  
Schweden

Mitvertrieb

Bluefish Pharma GmbH  
Im Leuschnerpark 4  
64347 Griesheim  
Gratis-Info-Telefon: 0800 6648412

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

72189.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

04. September 2009/22. September 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig