

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid Winthrop® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Markierung „BCM 50“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie

Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH- (Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon-)Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.

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

Bicalutamid 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

Dosierung

Kombinationstherapie

Erwachsene Männer sowie ältere Patienten

Eine Filmtablette 1-mal täglich.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit Bicalutamid sollte ununterbrochen mindestens 3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit einem LHRH-Analogon oder zur gleichen Zeit wie eine operative Kastration begonnen werden.

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

Erwachsene Männer sowie ältere Patienten

3 Filmtabletten 1-mal täglich. Die Einnahme der 3 Filmtabletten sollte gleichzeitig erfolgen.

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion vor (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit Wasser eingenommen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Bicalutamid 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 Anwendung 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 fachärztlicher Aufsicht begonnen werden und anschließend sollten die Patienten regelmäßig überwacht 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 Leberfunktionsstörungen auftreten, sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Aufgrund fehlender Erfahrung zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Bicalutamid bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P450-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 Patienten mit einer Herzerkrankung ist eine regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion ratsam.

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.

Monotherapie mit 3 Filmtabletten Bicalutamid Winthrop 50 mg Filmtabletten

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

Kombinationstherapie

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.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten Bicalutamid Winthrop 50 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt bisher 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 für die Cytochrom-P450-(CYP-)Aktivität keine Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit Bicalutamid ergaben, vergrößerte 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 in der Leber 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. Die bisherigen Erfahrungen mit höheren Dosen in der Monotherapie zeigen jedoch keine Veränderungen in der Verträglichkeit.

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

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

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

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

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

Während der Behandlung mit Bicalutamid sind Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen unwahrscheinlich. Gelegentlich können Benommenheit oder Somnolenz (Schläfrigkeit) auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten vorsichtig sein.

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.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Anämie¹
Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Diabetes mellitus, verminderter Appetit, Gewichtszunahme
Gelegentlich: Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: verminderte Libido, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel¹/Benommenheit
Häufig: Somnolenz
Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Herzerkrankungen:

Häufig: Myokardinfarkt (über Todesfälle wurde berichtet)², Herzinsuffizienz²
Sehr selten: Angina Pectoris, Arrhythmien, PR-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen

Häufigkeit

nicht bekannt: QT-Verlängerungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen¹

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Lungenerkrankung (über Todesfälle wurde berichtet)³, Atemnot

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Bauchschmerzen¹, Verstopfung¹, Übelkeit¹
Häufig: Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz
Gelegentlich: Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden
Selten: Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hepatotoxizität, Ikterus, Hypertransaminasämie⁴, Cholestase⁴, Bilirubinämie⁴, Hepatomegalie⁴,
Selten: Leberversagen⁵ (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)⁶
Häufig: Schwitzen, Hirsutismus/Nachwachsen von Haaren, Alopezie, trockene Haut⁷, Pruritus
Selten: Photosensibilität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Hämaturie¹
Gelegentlich: nächtliches Wasserlassen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust^{8,9}, Gynäkomastie^{8,9}
Häufig: Erektionsstörungen bis hin zur Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie, Ödeme¹ (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm)
Häufig: Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost, Brustkorbschmerzen
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

¹ Monotherapie mit 3 Filmtabletten Bicalutamid Winthrop 50 mg Filmtabletten: Kategorie „Häufig“.

- ² Kombinationstherapie mit Bicalutamid Winthrop 50 mg Filmtabletten: Beobachtungen in einer pharmakoepidemiologischen Studie über die Behandlung von Prostatakarzinomen mit LHRH-Agonisten und Antiandrogenen. Unter Behandlung mit 50 mg Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein. Kein erhöhtes Risiko war zu erkennen, wenn 150 mg Bicalutamid als Monotherapie für die Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurde.
- ³ Wurde nach Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde anhand des Auftretens von interstitieller Pneumonie als unerwünschtes Ereignis bei Patienten bestimmt, die während der randomisierten Behandlungsphase der EPC-Studien mit 150 mg Bicalutamid behandelt wurden.
- ⁴ Die Leberveränderungen sind für gewöhnlich nicht schwer und gingen bei Fortsetzung der Behandlung häufig zurück oder wurden schwächer oder verschwanden nach Beendigung der Behandlung völlig.
- ⁵ Wurde nach Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde anhand des Auftretens von Leberschmerzen als unerwünschtes Ereignis bei Patienten bestimmt, die während der offenen Behandlungsphase der EPC-Studien mit 150 mg Bicalutamid behandelt wurden.
- ⁶ Kombinationstherapie mit Bicalutamid Winthrop 50 mg Filmtabletten: Möglicherweise reduziert.
- 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 150-mg-Dosis keine separate Häufigkeit bestimmt werden. Es wird jedoch die gleiche Häufigkeit wie für die 50-mg-Dosis angenommen.
- ⁸ Kombinationstherapie mit Bicalutamid Winthrop 50 mg Filmtabletten: Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.
- ⁹ Monotherapie mit 3 Filmtabletten Bicalutamid Winthrop 50 mg Filmtabletten: 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 nicht spontan zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

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. Da Bicalutamid zu den Anilid-Verbindungen gehört, besteht ein theoretisches Risiko für das Auftreten einer Methämoglobinämie. Bei Tieren wurde nach einer Überdosierung eine Methämoglobinämie beobachtet. Entsprechend kann bei einem Patienten mit akuter Intoxikation eine Zyanose auftreten. 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: nicht steroidales Antiandrogen,
ATC-Code: L02BB03.

Bicalutamid ist ein nicht steroidales 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. Die Rückbildung von Prostatatumoren ist eine Folge dieser Hemmung.

Neben dieser peripheren Wirkung wird durch die Besetzung der zentralen Androgen-Rezeptoren das negative Feedback am Hypothalamus blockiert. Als Folge kommt es zu einem Anstieg der Gonadotropinsekretion und nachfolgend des Testosterons. Bezogen auf den Ausgangswert lag der Testosteronanstieg bei dem 1,6fachen innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn (Monotherapie-Studien). Bei der Kombinationsbehandlung Bicalutamid 50 mg plus LHRH-Analagon bzw. nach Orchiektomie spielt dieser zentrale Effekt keine Rolle, da die LH-Freisetzung bzw. Testosteronproduktion bereits unterdrückt ist.

Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Bicalutamid in einer Dosierung von 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit 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 placebokontrollierten, 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 1: Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung 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 2: Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

| Analyse-Population | Behandlungs-arm | Ereignisse (%) nach 3 Jahren | Ereignisse (%) nach 5 Jahren | Ereignisse (%) nach 7 Jahren | Ereignisse (%) nach 10 Jahren |
|---|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten) (n = 657) | Bicalutamid 150 mg | 14,2 | 29,4 | 42,2 | 65,0 |
| | Placebo | 17,0 | 36,4 | 53,7 | 67,5 |
| Strahlentherapie (n = 305) | Bicalutamid 150 mg | 8,2 | 20,9 | 30,0 | 48,5 |
| | Placebo | 12,6 | 23,1 | 38,1 | 53,3 |
| Radikale Prostatektomie (n = 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 allein erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten, für die ansonsten beobachtendes Abwarten angewendet worden wäre, gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR = 1,15; 95 % CI 1,00 bis 1,32). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung als unvorteilhaft erachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Bicalutamid liegt als Racemat, d. h. als Gemisch aus R- bzw. S-Enantiomer, vor. Beide Enantiomere unterscheiden sich deutlich in ihrer Pharmakokinetik:

Einmalgabe: S-Bicalutamid wird schnell resorbiert und eliminiert. Nach Einmalgabe von 50 mg

Bicalutamid bei gesunden Freiwilligen wurde innerhalb von 2,5 Stunden für S-Bicalutamid eine Plasmaspitzenkonzentration von durchschnittlich 66,1 ng/ml erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 1,3 Tage.

Im Gegensatz dazu stieg der Plasmaspiegel des R-Enantiomers, von dem die hauptsächliche antiandrogene Wirkung ausgeht, langsamer an; er erreichte nach 29 ± 3 Stunden eine durchschnittliche Spitzenkonzentration von 741 ± 27 (SE; n = 27) ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit betrug $5,75 \pm 0,46$ Tage.

Bei einmal täglicher Verabreichung von 50 mg oder 150 mg Bicalutamid akkumuliert das R-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache; der Steady-State-Plasmaspiegel wird nach etwa einem Monat erreicht.

Die durchschnittliche Steady-State-Konzentration des R-Enantiomers liegt bei 8,9 Mikrogramm/ml (Bereich: 1,5–17,5 Mikrogramm/ml) bei täglicher Gabe von 50 mg Bicalutamid. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit, die sich aus der täglichen Dosierung ergab, betrug 7,4 Tage (Bereich: 2,3–22,2 Tage).

Bei täglicher Verabreichung von 150 mg Bicalutamid wurden Steady-State-Plasmaspiegel des R-Enantiomers von etwa 22 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, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das R-Enantiomer langsamer eliminiert wird.

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat 96 %, R-Enantiomer > 99 %) und extensiv verstoffwechselt (Oxidation und Glukuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden.

In einer klinischen Studie betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid die durchschnittliche Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4,9 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen am Zielorgan, einschließlich einer Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, werden auf diese Wirkung zurückgeführt. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant erachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Hodenatrophien waren 24 Wochen nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Ratten vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war. Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Povidon K 29/32, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich],

Natriumdodecylsulfat [pflanzlich].

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 4.000, Titandioxid (E 171).

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/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungen mit 10, 30 und 90 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

Mitvertrieb

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

69836.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2013

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.