

FACHINFORMATION
(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid medac 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bicalutamid medac 50 mg Filmtabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie mit Bicalutamid medac 50 mg

Bicalutamid medac 50 mg ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine maximale Androgenblockade (MAB) erreicht werden soll.

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid medac 50 mg (150 mg Bicalutamid)

Bicalutamid medac 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, Art und Dauer der Anwendung

Kombinationstherapie mit Bicalutamid medac 50 mg

Eine Filmtablette 1-mal täglich.

Die genannte Dosierung gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen.

Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen: siehe 4.4.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Die Behandlung mit Bicalutamid medac 50 mg sollte gleichzeitig mit der LHRH-Analagon-Therapie bzw. Orchiektomie begonnen werden.

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid medac 50 mg (150 mg Bicalutamid)

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

Die genannte Dosierung gilt auch für ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen.

Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen: siehe 4.4.

Die Dauer der Behandlung sollte ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre betragen oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung.

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 medac darf nicht eingenommen werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Bicalutamid oder einen der sonstigen Bestandteile,
- von Frauen und Kindern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Aufgrund bisher vorliegender Untersuchungen kommt es bei schweren Leberfunktionsstörungen zu einer langsameren Elimination und zu einer Akkumulation von Bicalutamid. Daher ist bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. In diesen Fällen sind regelmäßige Leberfunktionstests (Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase) durchzuführen. Wenn schwere Leberfunktionsstörungen oder Leberversagen auftreten, sollte die Behandlung mit Bicalutamid medac abgebrochen werden (siehe 4.8).

Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid medac 50 mg:

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bicalutamid sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Oxidationsprozesse in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol. Dies könnte die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und theoretisch 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 R-Bicalutamid die CYP3A4-Aktivität hemmt, in geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP 2C9, 2C19 und 2D6.

Obwohl In-vitro-Untersuchungen auf die Möglichkeit einer Hemmung des Cytochrom 3A4 durch Bicalutamid hindeuten, zeigt eine Anzahl von klinischen Prüfungen, dass das Ausmaß dieser Inhibition für die Mehrzahl durch Cytochrom P450 metabolisierter Arzneimittel wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung ist. Dennoch könnte eine hierdurch bedingte Erhöhung der AUC bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Ciclosporin) klinisch relevant sein.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Die Prothrombinzeit kann sich dadurch verändern. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarintyp erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig überwacht werden.

Es gibt bisher keine Hinweise, dass eine Dosierung von Bicalutamid medac bis zu 150 mg täglich zu einer Enzyminduktion in der Leber führt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Bicalutamid medac wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (= 1/10), häufig (= 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (= 1/1000 bis < 1/100), selten (= 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Funktionsstörungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust^{1,2}, Gynäkomastie^{1,2}, Potenzstörungen bis hin zur Impotenz³

Allgemeine Störungen

Sehr häufig: Hitzewallungen³, Asthenie¹

Häufig: Pruritus, Ödeme (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm), Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig: verminderte Libido³

Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Depression

Störungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung

Gelegentlich: Anorexie, Mundtrockenheit, Magen-Darm Beschwerden, Dyspepsie, Blähungen

Selten: Erbrechen

Störungen der Leber und Gallenblase

Häufig: Leberfunktionsstörungen (Ikterus, Bilirubinämie, Hepatomegalie, Leberenzymanstieg). Diese waren im Allgemeinen vorübergehend und verschwanden oder besserten sich auch bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie. Die Durchführung von regelmäßigen Leberfunktionstests (Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase) ist bei Verdacht auf Leberfunktionsstörungen zu empfehlen. In seltenen Fällen wurden auch schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen beobachtet (siehe 4.4).

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag (Rash, makulopapulöser Ausschlag), Schwitzen, Hirsutismus, Alopezie¹, trockene Haut¹

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme, Diabetes mellitus

Gelegentlich: Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust

Störungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie
Sehr selten: Thrombozytopenie

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter angioneurotisches Ödem und Urtikaria

Störungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Lungenerkrankung, Atemnot

Funktionsstörungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: nächtliches Wasserlassen, Hämaturie

Funktionsstörungen des Herz-Kreislauf-Systems

Sehr selten: Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, PR- und QT-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen

¹ Kombinationstherapie mit Bicalutamid medac 50 mg: Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

² Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid medac 50 mg: Der Großteil der Patienten entwickelt eine Gynäkomastie und/oder bekommt Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwerwiegend erachtet. Die Gynäkomastie wird sich unter Umständen nach Abbruch der Therapie spontan nicht zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

³ Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid medac 50 mg: Möglicherweise reduziert.

4.9 Überdosierung

Die Dosis von Bicalutamid, welche mit den klinischen Zeichen einer Überdosierung einhergeht oder als lebensbedrohlich zu betrachten ist, ist nicht bekannt.

Es existiert kein spezifisches Antidot. Im Intoxikationsfall erfolgt eine symptomatische Behandlung. Darüber hinaus empfehlen sich allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Überwachung des Patienten.

Bei Patienten mit ungetrübter Bewusstseinslage sollte man Erbrechen auslösen, falls es nicht spontan auftritt.

Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist, erscheint eine Dialyse nicht zweckmäßig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidales Antiandrogen

ATC-Code: L02 B B03

Bicalutamid, der Wirkstoff von Bicalutamid medac, ist ein nichtsteroidales Antiandrogen und liegt als Racemat vor. Die antiandrogene Aktivität geht nahezu ausschließlich vom R-Enantiomer aus. Bicalutamid bindet kompetitiv an den zellulären Androgen-Rezeptor und unterbindet den Androgen-Stimulus auf die Prostata- bzw. Prostatakarzinomzelle.

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 1,6-fachen innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn (Monotherapie-Studien). Bei der Kombinationsbehandlung Bicalutamid medac 50 mg plus LHRH-Analagon bzw. nach Orchiektomie spielt dieser zentrale Effekt keine Rolle, da die LH-Freisetzung bzw. Testosteron-Produktion bereits unterdrückt ist.

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

Bicalutamid medac in einer Dosierung von 150 mg 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 medac 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 medac 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 % CI 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 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1 Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

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

Tabelle 2 Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

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

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid medac alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR=1,16; 95 % CI 0,99 bis 1,37). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid medac bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bicalutamid liegt als Racemat, d. h. als Gemisch aus (R)- bzw. (S)-Enantiomer vor. Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten beeinflusst die Bioverfügbarkeit nicht.

Beide Enantiomere unterscheiden sich deutlich in ihrer Pharmakokinetik:

Einmalgabe: (S)-Bicalutamid wird schnell resorbiert und eliminiert. Nach Einmalgabe von 50 mg Bicalutamid medac 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 hauptsächlich 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.

Tägliche Verabreichung: Bei einmal täglicher Verabreichung von Bicalutamid medac 50 mg oder 150 mg akkumuliert das R-Bicalutamid im Plasma um etwa das Zehnfache; der Steady-state-Plasmaspiegel wird nach etwa einem Monat erreicht.

Die durchschnittliche Steady-state-Konzentration des R-Enantiomers liegt bei 8,9 Mikrogramm/ml (Bereich: 1,5 – 17,5 Mikrogramm/ml) bei täglicher Gabe von Bicalutamid medac 50 mg. Bei Erreichen des Steady state liegen ca. 99 % der Substanz im Plasma als R-Bicalutamid vor. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit, die sich aus der täglichen Dosierung ergab, betrug 7,4 Tage (Bereich: 2,3 – 22,2 Tage).

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

Bicalutamid wird zu 96 %, das R-Enantiomer zu 99,6 %, an Proteine, hauptsächlich Albumin, gebunden.

Bicalutamid wird extensiv über die Leber verstoffwechselt (Oxidation und Glukuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden. Die Hauptmetabolite im Urin sind Glukuronidkonjugate des Bicalutamid sowie des Hydroxybicalutamid. In den Faeces werden Bicalutamid sowie Hydroxybicalutamid gefunden.

Die Pharmakokinetik des R-Bicalutamid wird weder durch das Alter der Patienten noch durch die Nierenfunktion beeinflusst. Untersuchungen an Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ergaben keine signifikante Änderung der pharmakokinetischen Eigenschaften. Bei schwerer Leberfunktionsstörung wird die Substanz langsamer eliminiert.

In klinischen Studien betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid medac die durchschnittliche Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4.9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potentiell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr 0,3 µg/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Effekte bei der Nachkommenschaft auszulösen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD₅₀):

Tierart	Applikationsart	LD₅₀ (mg/kg)
----------------	------------------------	--------------------------------

Tierart	Applikationsart	LD₅₀ (mg/kg)
Maus	oral	> 2000
	i.p.	> 2000
Ratte	oral	> 2000
	i.p.	> 2000
Kaninchen	oral	> 200
Hund	oral	> 2000

Chronische Toxizität

Nach wiederholter Gabe kommt es bei allen geprüften Tierarten durch die antiandrogene Wirkung zur Atrophie der Prostata und Testes bei gleichzeitiger Ausbildung einer Hyperplasie der Leydig-Zellen.

Bicalutamid ruft in höheren Dosen im Tierversuch eine Hypertrophie der Leberzellen hervor, die auf einer Enzyminduktion beruht. Die dadurch beschleunigte Clearance von Thyroxin führt zu einem gesteigerten TSH-Spiegel, der seinerseits eine epitheliale bzw. follikuläre Hyperplasie der Schilddrüse nach sich zieht.

Beim Hund kommt es ab 2,5 mg/kg nach längerer Behandlungszeit zu einer Verkürzung der Überleitungszeit und nachfolgender Erhöhung der Herzfrequenz.

Onkogenität

Studien zur Bestimmung der Onkogenität von Bicalutamid wurden an weiblichen und männlichen Ratten und Mäusen über einen Zeitraum von 2 Jahren durchgeführt. Bicalutamid wurde oral in einer Dosis bis zu 75 mg/kg/Tag verabreicht. Es wurden einige Organveränderungen beobachtet, die auf die antiandrogene Aktivität von Bicalutamid zurückgeführt werden. Hierzu zählen gutartige Tumoren der testikulären Interstitialzellen (Leydig-Zellen) der Ratte und uterine Adenokarzinome bei weiblichen Ratten bei der Dosis 75 mg/kg/Tag.

Bisher gibt es keine Hinweise auf Leydig-Zellhyperplasien bei Patienten unter Therapie mit Bicalutamid medac 50 mg. Uterine Tumore sind für die hier behandelte Indikation irrelevant.

Bei männlichen Mäusen wurde bei der Dosierung 75 mg/kg/Tag (Plasmakonzentration um das 4-fache höher als beim Menschen) eine geringe Zunahme der Inzidenz an Leberzellkarzinomen festgestellt. Ratten zeigten nach Bicalutamid eine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsenadenomen. Beide zuletzt genannten Veränderungen waren Progressionen nicht neoplastischer Prozesse, die mit der hepatischen Enzyminduktion zusammenhängen, wie sie aus tierexperimentellen Toxizitätsstudien bekannt ist. Beim Menschen wurde nach Gabe von Bicalutamid eine derartige Enzyminduktion nicht beobachtet. Es gab keine tumorbildenden Effekte, die auf genotoxische Karzinogenese hinweisen.

Mutagenität

Zur Bestimmung des mutagenen Potenzials wurden verschiedene In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen (u. a. Ames-Test, Mikronukleus-Test, cytogenetischer Test) durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Bicalutamid.

Fertilität/Teratogenität

Der Einfluss von Bicalutamid auf die Fertilität wurde an Ratten geprüft (Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag). Bei männlichen Ratten waren bei der ersten Paarung das präkoitale Intervall und die Zeit bis zur erfolgreichen Paarung verlängert. Es wurde kein Effekt auf die Fertilität nach erfolgreicher Paarung gesehen. Diese Wirkungen waren 7 Wochen nach Ende einer 11-wöchigen Dosierungsperiode aufgehoben.

Die Verabreichung von Bicalutamid bis zu einer Dosis von 250 mg/kg/Tag an weibliche Ratten hatte keinen Einfluss auf die Fertilität. Auch bei den weiblichen Nachkommen war kein Effekt zu beobachten. Als Antiandrogen führt Bicalutamid bei männlichen Nachkommen zur Feminisierung mit anschließender Hypospadie. Der betroffene Nachwuchs war impotent.

Das teratogene Potenzial von Bicalutamid wurde an Ratte und Kaninchen untersucht. Trächtige Ratten erhielten vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag Bicalutamiddosen bis zu 250 mg/kg/Tag und trächtige Kaninchen vom 6. bis 18. Trächtigkeitstag bis zu 200 mg/kg/Tag. Die männlichen Nachkommen bei Ratten (nicht bei Kaninchen) zeigten ab einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag eine Verringerung der anogenitalen Distanz und das Auftreten von Hypospadien. Diese pharmakologischen Wirkungen wurden auch bei anderen Antiandrogenen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Povidon (K 29-32), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Macrogol 300, Hypromellose, Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Dieses Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 Filmtabletten [N 1]

Packung mit 90 Filmtabletten [N 3]

Klinikpackung mit 40 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
D-20354 Hamburg
Tel.: 04103 / 8006-0
Fax: 04103 / 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

34058.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.03.1996 / 22.04.2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig