

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicamed® 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 181 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung BCM 150 auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Erwachsene Männer einschließlich älterer Patienten

Einmal täglich 150 mg (1 Filmtablette) immer zur gleichen Zeit (im Allgemeinen morgens oder abends).

Bicamed 150 mg sollte ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Arzneimittel kann bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung akkumulieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Mindesttherapiedauer beträgt zwei Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bicalutamid ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

- Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid dürfen nicht zusammen mit Bicalutamid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor dem Beginn der Behandlung mit Bicamed 150 mg das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Wissenschaftliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass es bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu einer verlangsamten Elimination und dadurch zu einer vermehrten Kumulation von Bicalutamid kommen kann. Bei Gabe von Bicalutamid bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist daher besondere Vorsicht geboten.

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 Leberschädigungen und Leberversagen wurden während der Anwendung dieses Arzneimittels selten beobachtet, über Todesfälle wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten, sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Bei Patienten mit einer Progression der Erkrankung und einer PSA-Wert-Erhöhung sollte die Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid in Betracht gezogen werden.

Bicalutamid hemmt Cytochrom P450 (CYP 3A4), daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Bicamed 150 mg mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsades de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Quinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass das R-Enantiomer von Bicalutamid die Aktivität von CYP 3A4 und in geringerem Ausmaß die Aktivität von CYP 2C9, 2C19 und 2D6 hemmt.

Obwohl klinische Studien mit Phenazon als Marker für die Cytochrom-P-450 (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 geringer therapeutischer Breite relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bicalutamid und Wirkstoffen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten. Bei diesen Arzneimitteln kann eine Dosisreduktion notwendig sein, insbesondere, wenn es Hinweise auf eine verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkung gibt. Bei Ciclosporin wird empfohlen, nach Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit Bicalutamid die Plasmakonzentrationen und das Krankheitsbild engmaschig zu überwachen.

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Oxidationsprozesse in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketocozazol, sollte Bicalutamid mit Vorsicht angewendet werden. Dies könnte die Bicalutamid-Plasmakonzentrationen erhöhen, was theoretisch zu vermehrten Nebenwirkungen führen könnte.

In-vitro-Studien zeigten, dass Bicalutamid Warfarin, ein Antikoagulans vom Cumarin-Typ, aus seiner Proteinbindung verdrängen kann. Daher wird empfohlen, zu Beginn einer Behandlung mit Bicalutamid bei Patienten, die bereits Antikoagulantien vom Cumarin-Typ erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf daher auch nicht Schwangeren oder stillenden Müttern 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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass zeitweise Somnolenz (Schläfrigkeit) auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die davon betroffen sind, ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

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: Nichtsteroidales Antiandrogen
ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne weitere endokrine Aktivität. Es bindet an Androgenrezeptoren, ohne die

Genexpression zu aktivieren und hemmt so die androgene Stimulation. Das Ergebnis dieser Hemmung ist die Rückbildung von Prostatatumoren. Aus klinischer Sicht kann eine Unterbrechung der Behandlung bei einigen Patienten die Manifestation eines „Antiandrogen-Entzugssyndroms“ auslösen.

Bicalutamid ist ein Racemat, für dessen antiandrogene Wirkung fast ausschließlich das (R)Enantiomer verantwortlich ist.

Bicalutamid 150 mg wurde 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 untersucht, in denen Bicalutamid als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei

Organsystem-Klasse (MedDRA)	Häufigkeit					
	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie			Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Angioödem, Urtikaria			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit, Diabetes mellitus, Gewichtszunahme	Anorexie, Hyperglykämie, Gewichtsabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen		Verminderte Libido, Depression				
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Somnolenz	Insomnie			
Herzerkrankungen					Angina pectoris, Leitungsstörungen einschließlich einer Verlängerung des PR- und QT-Intervalls, Arrhythmien und unspezifische EKG-Veränderungen	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Interstitielle Lungenerkrankung (über Todesfälle wurde berichtet) ¹ , Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö abdominale Schmerzen, Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie, Blähungen	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden	Erbrechen		
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatotoxizität, Ikterus, Leberfunktionsstörungen ² (Hypertransaminasämie, Cholestase)		Leberversagen ³ (über Todesfälle wurde berichtet)		

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Organsystem-Klasse (MedDRA)	Häufigkeit					
	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Hautausschlag (Rash)	Alopezie, Hirsutis- mus/Nachwach- sen von Haaren, Trockene Haut, Pruritus, Schwit- zen		Photosensibilität		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	Nykturie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl der Brust, Gynäkomastie ⁴	Potenzstörungen bis hin zur erek- tilen Dysfunktion				
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	allgemeine Schmerzen, Thoraxschmerzen, Schmerzen im Bereich des Be- ckens, Schüttel- frost, Ödeme	Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, Halsschmerzen			
Untersuchungen		Gewichtszunahme				

¹ 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 im Bicalutamid-Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

² Leberfunktionsstörungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich unter fortgesetzter Therapie oder nach Absetzen der Behandlung. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

³ Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von Leberversagen als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der offenen Behandlungsphase im Bicalutamid-Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

⁴ Der Großteil der Patienten, die Bicamed 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 zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4 % und 30,7 % aller mit Bicalutamid bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 22,9 % (HR = 0,99; 95 % [CI 0,91–1,09]) 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:

Siehe Tabelle 1 und 2

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

Analyse-Population	Ereignisse (%) bei Bicalutamid-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 (4,0)	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-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 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 0,99–1,37]). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für

die Anwendung von Bicalutamid bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

Die Effizienz von Bicalutamid 150 mg bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine hormonale Therapie indiziert war, wurde in einer Metaanalyse von zwei Studien mit 480 noch nicht behandelten Patienten mit nicht-metasta-

Bicamed® 150 mg Filmtabletten

siertem (M0) Prostatakarzinom gesondert beurteilt. Bei einer Mortalität von 56 % ergab sich zwischen der mit Bicalutamid 150 mg und der mit Orchiektomie behandelten Gruppe weder beim Überleben (HR = 1,05 [CI = 0,81–1,36], p = 0,669) noch bei der Länge der Zeit bis zur Progression (HR = 1,20 [CI 0,96–1,51], p = 0,107) ein statistisch signifikanter Unterschied. Verglichen mit der Orchiektomie wurde hinsichtlich der Lebensqualität ein allgemeiner Trend zugunsten von Bicalutamid 150 mg beobachtet, der sich in den Subgruppen mit entsprechenden verfügbaren Daten in statistisch signifikant höherem sexuellem Verlangen (p = 0,029) und körperlicher Fitness (p = 0,046) zeigte.

Eine kombinierte Analyse von 2 klinischen Studien mit 805 noch nicht behandelten Patienten mit metastasiertem (M1) Prostatakarzinom und einer erwarteten Mortalitätsrate von 43 % hat gezeigt, dass die Behandlung mit Bicalutamid 150 mg weniger wirksam ist als die Orchiektomie, was die Überlebenszeit anbetrifft (HR = 1,30 [CI 1,04–1,65]), wobei dieser geschätzte Unterschied, bei einer medianen Überlebenszeit von 2 Jahren, 42 Tagen entspricht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Bei regelmäßiger täglicher Gabe von Bicalutamid kumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Eliminationshalbwertszeit um etwa das Zehnfache.

Bei täglicher Gabe von 150 mg Bicalutamid werden Steady-state-Plasmaspiegel des (R)-Enantiomers von etwa 22 µg/ml erreicht. Von der Gesamtanzahl der im Steady-state im Plasma vorliegenden Enantiomere entfallen etwa 99 % auf das (R)-Enantiomer, das einen vorherrschenden Anteil an der therapeutischen Wirkung hat.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers wird weder durch das Alter der Patienten, den Zustand der Nieren noch durch eine mäßige bis mittelschwere Leberschädigung beeinflusst. Es wurde nachgewiesen, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat zu 96 %, (R)-Enantiomer zu 99,6 %) und größtenteils metabolisiert (durch Oxidation und Glukuronidierung): seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Nieren und Galle ausgeschieden. Die Hydrolyse der Glukuronide setzt nach der Ausscheidung in die Galle ein. Metabolisiertes Bicalutamid wird nur in geringen Mengen im Urin gefunden.

Im Sperma von Männern, die Bicalutamid 150 mg einnahmen, wurde eine durchschnittliche Konzentration von 4,9 µg/ml des (R)-Enantiomers gefunden. Die Menge

an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr übertragen werden kann, ist gering und liegt bei etwa 0,3 µg/kg. Damit ist sie geringer als die Menge, die erforderlich ist, um bei Labortieren Veränderungen bei den Nachkommen auszulösen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist bei Versuchstieren und beim Menschen ein reiner und stark wirksamer Androgen-Rezeptor-Antagonist. Die wichtigste sekundäre pharmakologische Wirkung ist eine Induktion der CYP450-abhängigen mischfunktionellen Oxidasen in der Leber. Beim Menschen wurde keine Enzym-Induktion beobachtet. Veränderungen an Zielorganen, einschließlich Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren stehen eindeutig im Zusammenhang mit der primären und sekundären pharmakologischen Wirkung von Bicalutamid. 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, obgleich die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer ersichtlich war. Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
 Lactose-Monohydrat
 Crospovidon (Typ A)
 Povidon K-29/32
 Natriumdodecylsulfat
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]

Filmüberzug:
 Lactose-Monohydrat
 Hypromellose
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 4000

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-Blisterpackung
 Packung mit 30 Filmtabletten
 Packung mit 90 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Tel.: 034954/247-0
 Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

73095.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

10.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt