

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Casodex 150 mg – Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Bicalutamid (INN)

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 183 mg Lactose Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißer Filmtablette.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Casodex 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zur radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Casodex 150 mg ist weiters 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*

*Männliche Erwachsene einschließlich ältere Personen:*

Die Dosis beträgt eine 150 mg - Tablette einmal täglich, die oral eingenommen wird.

Casodex ist ohne Unterbrechung einzunehmen, und zwar für die Dauer von mindestens 2 Jahren bzw. bis zur Progression der Erkrankung.

##### *Besondere Patientengruppen*

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion:*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion:*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Eine erhöhte Kumulation kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung von Casodex bei Kindern und Jugendlichen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Casodex ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Initiierung der Behandlung hat unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten zu erfolgen.

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Casodex bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion möglicherweise langsamer ist, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Casodex 150 mg ist daher bei Patienten mit mäßigen bis starken Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht einzusetzen.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sind periodische Leberfunktionstests durchzuführen. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Casodex-Therapie zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden mit Casodex 150 mg selten beobachtet und von tödlichen Ausgängen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In schweren Fällen ist die Therapie abzubrechen. Bei Patienten mit objektiver Progression der Erkrankung, gepaart mit erhöhtem PSA, ist die Casodex-Therapie abzubrechen.

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

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Casodex 150 mg einnahmen, über Photosensitivitätsreaktionen berichtet. Die Patienten sind auf die Notwendigkeit hinzuweisen, exzessive direkte Sonnenbestrahlung und UV-Licht zu vermeiden und Sonnenschutzmittel zu verwenden. In Fällen von anhaltender und/oder schwerwiegender Photosensitivreaktion hat eine entsprechende symptomatische Behandlung zu beginnen

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), hat der Arzt vor dem Beginn der Behandlung mit Casodex das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes zu bewerten.

Eine Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung von Cumarin wurde bei Patienten mit gleichzeitiger Casodextherapie berichtet. Dies kann zu einer verlängerten Prothrombin Time (PT) und International Normalised Ratio (INR) führen. Einige Fälle wurden mit einem Blutungsrisiko assoziiert. Es wird eine sorgfältige Überwachung des PT/INR empfohlen, und eine Dosisanpassung des Antikoagulans sollte überlegt werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

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 Casodex erhielten berichtet wurden, haben die Patienten und/oder deren Partner während und 130 Tage nach der Casodex Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, einem völligem-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 bei klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP)-Aktivität ein Arzneimittelwechselwirkungspotential nicht nachgewiesen werden konnte, war die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Casodex um bis zu 80% erhöht. Für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant

sein. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), und bei der gemeinsamen Gabe von Casodex mit Verbindungen wie Ciclosporin und Kalziumkanal-Blockern sollte Vorsicht geübt werden. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Beweise für eine Wirkungssteigerung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Ciclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Casodex-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.

Bei der Verschreibung von Casodex mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen können (wie Cimetidin und Ketoconazol), ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit theoretisch zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

*In vitro* Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es gab Berichte über eine verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulantien bei gleichzeitiger Gabe mit Casodex. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit genau zu überwachen, wenn Casodex 150 mg bei Patienten eingesetzt wird, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulantien erhalten. Die PT/INR ist sorgfältig zu beobachten und eine Anpassung der Antikoagulans Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

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

#### *Stillzeit*

Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

#### *Fertilität:*

In Tierstudien wurde eine reversible Einschränkung der männlichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3.). Beim Menschen ist vom Auftreten einer Periode eingeschränkter Fruchtbarkeit oder Infertilität auszugehen.

### **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. Dennoch sollte beachtet werden, dass fallweise Schläfrigkeit auftreten kann. Betroffene Patienten sollten entsprechend vorsichtig sein.

### **4.8 Nebenwirkungen**

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Wirkungen folgend definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $\leq 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $\leq 1/1.000$ ); sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urticaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnahme der Libido, Depressionen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Somnolenz
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenkrankheit <sup>5</sup> ( von tödlichen Ausgängen wurde berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, erhöhte Transaminasenwerte <sup>1</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Leberversagen <sup>4</sup> (von tödlichen Ausgängen wurde berichtet)
	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut <sup>3</sup> , Juckreiz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Photosensitivitätsreaktionen
	Häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust <sup>2</sup>
	Häufig	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Schmerzen im Brustkorb, Ödem
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

1 Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Therapie oder nach Beendigung der Therapie.

2 Beim Großteil der Patienten, die Casodex 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.

- 3 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 Casodex 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 Lebersversagen, welche im Zuge der Behandlung von Patienten mit Casodex 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,

Über erhöhte PT/INR Werte von Cumarin-Antikoagulantien in Wechselwirkung mit Casodex wurde in der Post-Marketing-Surveillance berichtet (siehe Abschnitt 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
AT-1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Hinsichtlich Überdosierung gibt es keine Erfahrungen beim Menschen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse dürfte nicht hilfreich sein, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachweisbar ist. Eine allgemeine unterstützende Behandlung, wozu eine häufige Überwachung der vitalen Funktionen gehört, ist angezeigt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code L02 B B03

#### *Wirkmechanismus*

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne sonstiger endokriner Aktivität. Es bindet an den Wildtyp- oder normalen Androgenrezeptor, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt somit den Androgenstimulus. Die Regression von Prostatatumoren basiert auf dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Casodex in einer Untergruppe von Patienten zum "Antiandrogen-Entzugs-Syndrom" führen.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Casodex 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-metastasierendem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen Casodex als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zur radikalen 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 Casodex 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 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)	Casodex 150 mg	19.7%	36.3%	52.1%	73.2%
	Placebo	39.8%	59.7%	70.7%	79.1%
Strahlentherapie (n=305)	Casodex 150 mg	13.9%	33.0%	42.1%	62.7%
	Placebo	30.7%	49.4%	58.6%	72.2%
Radikale Prostatektomie (n=1719)	Casodex 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)	Casodex 150 mg	14.2%	29.4%	42.2%	65.0%
	Placebo	17.0%	36.4%	53.7%	67.5%

Strahlentherapie (n=305)	Casodex 150 mg	8.2%	20.9%	30.0%	48.5%
	Placebo	12.6%	23.1%	38.1%	53.3%
Radikale Prostatektomie (n=1719)	Casodex 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 Casodex alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Casodex 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 Casodex bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung als unvorteilhaft erachtet.

In einem getrennten Programm wurde die Wirksamkeit von Casodex 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 Casodex-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 metastasierendem (M1) Erkrankung bei einer Mortalität von 43%, zeigte Casodex 150 mg, eine im Vergleich zur Kastration geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Überlebensdauer (Ausfallsrate=1,30 [CI 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 Aktivität beinahe ausschließlich auf das (R)-Enantiomer zurückzuführen ist.

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

### *Verteilung*

Bicalutamid ist zu einem hohen Prozentsatz an Proteine gebunden (Racemat 96%, (R)-Enantiomer >99%) und wird weitgehend metabolisiert (Oxidation und Glucuronidation). Seine Metaboliten werden zu ungefähr gleichen Teilen über Niere und Leber ausgeschieden.

### *Biotransformation*

Das (S)-Enantiomer wird im Vergleich zum (R)-Enantiomer rasch ausgeschieden, wobei letzteres eine Plasma-Eliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche aufweist.

Bei täglicher Verabreichung von Casodex 150 mg kommt es zu einer etwa zehnfachen Kumulation des (R)-Enantiomers im Plasma, was auf seine lange Halbwertszeit zurückzuführen ist.

Steady State-Plasmakonzentrationen des (R)-Enantiomers von ca. 22 Mikrogramm/ml werden bei der täglichen Verabreichung von Casodex 150 mg beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Enantiomere aus.

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

### *Besondere Patientengruppen*

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen. Es gibt Anzeichen dafür, dass bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer aus dem Plasma ausgeschieden wird.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bicalutamid ist ein hochwirksames 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 eine Enzyminduktion nicht beobachtet.

Atrophie der Samenkanälchen ist bei Antiandrogenen ein vorhersehbarer Klasseneffekt und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Zur Aufhebung der Hodenatrophie kam es 4 Monate nach Beendigung der Dosierung in einer sechsmonatigen Studie an Ratten (mit Dosen des ungefähr 0,6-fachen der humanen therapeutischen Konzentration bei der empfohlenen humanen Dosis von 150mg). Keine Erholung wurde beobachtet 24 Wochen nach Beendigung der Dosierung in einer zwölfmonatigen Studie an Ratten (mit Dosen des ungefähr 0,9-fachen der humanen Konzentration bei der empfohlenen humanen Dosis von 150mg). Nach 12 Monaten von wiederholter Dosierung bei Hunden (bei Dosen von ungefähr der dreifachen humanen therapeutischen Konzentration bei der empfohlenen humanen Dosis von 150mg), war die Häufigkeit von testikulärer Atrophie nach 6 Monaten Erholungsphase ident bei Hunden mit Dosierung und der Kontrollgruppe. In einer Fertilitätsstudie (bei Dosen von ungefähr dem 0,6 fachen der menschlichen therapeutischen Dosis bei der empfohlenen humanen Dosis von 150mg) kam es bei männlichen Ratten zu einem verlängerten Intervall bis zur erfolgreichen Befruchtung unmittelbar 11 Wochen nach der Dosierung, Rückbildung wurde 7 Wochen nach Beendigung der Dosierung festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon, Carboxymethylstärke-Natrium.

*Filmschicht:* Hypromellose, Macrogol 300, Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit:**

4 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC Durchdrück-/Alufolien - Packung mit 5, 10 und 14 Filmtabletten für Packungsgrößen von 10, 20, 30, 40, 50, 80, 90, 100, 200 oder 14, 28, 56, 84, 140 und 280 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals  
149 boulevard Bataille de Stalingrad  
69100 Villeurbanne  
Frankreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

1-23884

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. November 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. August 2010

#### **10. STAND DER INFORMATION**

April 2021

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

#### **VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH**

PVC Durchdrück- / Alufolien - Packung von 30 Tabletten in einem Überkarton.