

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Casodex 50 mg - Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 61 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einem LHRH-Analogen oder nach einer chirurgischen Kastration.

Casodex 50 mg – Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen (Männern).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Männliche Erwachsene einschließlich ältere Personen > 65 Jahren:*

1 Tablette (50 mg) einmal täglich, zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit, immer zur gleichen Zeit (im Allgemeinen morgens oder abends).

Gleichzeitig muss der Patient mit einem LHRH-Agonisten behandelt werden oder eine chirurgische Kastration durchgeführt werden. Grundsätzlich wird empfohlen, bei Durchführung einer Kombinationstherapie mit der Verabreichung von Casodex 3 Tage vor erstmaliger Gabe des LHRH-Agonisten oder zeitgleich mit einer chirurgischen Kastration zu beginnen.

*Kinder und Jugendliche:*

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

Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor.

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).

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind ungeteilt mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Bicalutamid ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen 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 Initiierung der Behandlung sollte unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten erfolgen.

Bicalutamid wird in der Leber weitgehend metabolisiert. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion langsamer sein dürfte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Bicalutamid ist daher bei Patienten mit mäßigen bis starken Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht einzusetzen.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten periodische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Bicalutamid-Therapie zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberinsuffizienz wurden mit Bicalutamid selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet. In schweren Fällen von Leberveränderungen sollte die Therapie abgebrochen werden.

Bei Patienten mit Herzerkrankung empfiehlt sich eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion.

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 Casodex das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Bei männlichen Patienten, die LHRH Agonisten erhalten, wurde eine Verminderung der Glukosetoleranz beobachtet. Dies 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.

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

Behandlung mit Antiandrogeneren 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, sollten die Patienten und/oder deren Partner während und 130 Tage nach der Casodex Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cumarin-Antikoagulantien wurde über verlängerte Prothrombinzeit (PT) und International Normalised Ratio (INR) berichtet. Engmaschige Beobachtung der PT/INR ist anzuraten und eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-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**

Es gibt keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und LHRH-Analoga.

*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.

In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP) – Aktivität konnte ein Arzneimittelwechselwirkungspotential mit Bicalutamid nicht nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam – Exposition (AUC) war jedoch nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid um bis zu 80% erhöht. Für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert, und bei der gemeinsamen Gabe von Bicalutamid mit Verbindungen wie Cyclosporin 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 Cyclosporin wird empfohlen, dass zu Beginn oder nach Absetzen der Bicalutamid-Therapie Plasmakonzentrationen und klinischer Zustand genau überwacht werden.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxidation hemmen können (wie Cimetidin und Ketoconazol), ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Bicalutamid und somit 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 verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulantien bei gleichzeitiger Verabreichung mit Bicalutamid. Einige Fälle wurden mit Blutungsrisiko in Verbindung gebracht. Es wird daher empfohlen, die PT/INR genau zu überwachen, wenn Bicalutamid bei Patienten eingesetzt wird, die bereits Cumarin-Antikoagulantien erhalten. Eine Dosisanpassung des Antikoagulans 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).

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

##### Schwangerschaft:

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

##### Stillzeit:

Bicalutamid ist bei stillenden Müttern kontraindiziert.

##### Fertilität:

Reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität wurde in Tierstudien beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Periode der Subfertilität oder Infertilität kann beim Menschen angenommen werden.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Dennoch sollte beachtet werden, dass Schwindel und/oder Schläfrigkeit eintreten kann. Betroffene Patienten sollten entsprechend vorsichtig sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In diesem Abschnitt sind die Häufigkeitsgruppierungen gemäß folgender Konvention 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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
	Gelegentlich	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeits-Reaktionen, Angioödem und Urticaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Störungen	Häufig	Abnahme der Libido, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Somnolenz
Herzerkrankungen	Häufig	Herzinsuffizienz <sup>d</sup>
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>d</sup> (es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet) QT-Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenkrankheit <sup>e</sup> (es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Übelkeit
	Häufig	Diarrhoe, Dyspepsie, Blähungen
	Selten	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Lebertoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie, Cholestase <sup>a</sup>
	Selten	Leberinsuffizienz <sup>b</sup> (es wurde über tödliche/lebensbedrohliche Fälle berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hirsutismus/Haarnachwuchs, trockene Haut, Juckreiz, Ausschlag
	Selten	Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr häufig	Gynäkomastie und Spannungsgefühl in der Brust <sup>c</sup>

	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ödem
	Häufig	Schmerzen im Brustkorb,
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

- a Leberveränderungen sind selten schwerwiegend und waren häufig vorübergehend, verschwanden oder besserten sich trotz fortgesetzter Therapie bzw. nach Therapieende (siehe Abschnitt 4.4).
- b Wurde nach Begutachtung von Daten nach der Markteinführung als Nebenwirkungsreaktion angeführt. Die Häufigkeit wurde bestimmt durch das Auftreten von Leberversagen, welche im Zuge der Behandlung von Patienten mit Casodex 150 mg im open-label Zweig der EPC Studien, als Nebenwirkungen berichtet wurden.
- c Kann durch gleichzeitige Kastration vermindert werden.
- d Wurde in einer pharmako-epidemiologischen Studie mit LHRH-Agonisten und Antiandrogenen zur Behandlung von Prostatakrebs beobachtet. Das Risiko erschien erhöht bei der Verwendung von Casodex 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten, es gab allerdings kein erhöhtes Risiko bei einer Monotherapie von Prostatakrebs mit Casodex 150 mg.
- e 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.

Es wurden kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie Angina pectoris, sowie Reizleitungsstörungen, unter anderem PR und QT-Verlängerungen, Arrhythmien und nicht spezifische EKG-Veränderungen beobachtet.

Zusätzlich wurden im Rahmen von klinischen Studien während der Behandlung mit Bicalutamid plus einem LHRH-Analogen folgende Nebenwirkungen (als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Meinung der untersuchenden Kliniker mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$ ) berichtet. Einige dieser Nebenwirkungen treten häufig bei älteren Patienten auf:

#### Systemorganklasse

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus, Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaflosigkeit, zerebrale Ischämie, Kopfschmerzen
Herzkrankungen	Angina pectoris, Myokardiale Ischämie
Augenerkrankungen	Visuseinschränkungen
Gefäßerkrankungen	Thromboembolien
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nykturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Frösteln
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen im Beckenbereich

Erhöhte PT/INR: Nach der Markteinführung wurde über Wechselwirkungen von Cumarin-Antikoagulantien mit Bicalutamid 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  
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 sinnvoll 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, Antiandrogen,

ATC-Code L02 B B03

Bicalutamid ist ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne sonstige endokrine Wirksamkeit. Es wird an den Androgenrezeptoren gebunden, ohne die Genexpression zu aktivieren und hemmt somit den Androgenstimulus. Die Regression von Prostatatumoren basiert auf dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid in einer Untergruppe von Patienten zum "Antiandrogen-Entzugs-Syndrom" führen.

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

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

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 Bicalutamid 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. 9 Mikrogramm/ml werden bei der täglichen Verabreichung von Bicalutamid-Dosen von 50 mg beobachtet. Im Steady State macht das überwiegend aktive (R)-Enantiomer 99% der gesamten zirkulierenden Wirkstoffmenge aus.

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unabhängig von Faktoren wie 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.

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96%, das (R)-Enantiomer zu >99%) und weitgehend metabolisiert (über Oxidation und Glukuronidierung); seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

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

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

Bicalutamid ist ein hochwirksames Antiandrogen und führt zur Induktion von CYP450-abhängigen mischfunktionellen Oxidasen in der Leber. Die Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet. Veränderungen in den Zielorganen bei Tieren, welche entweder mit der primären pharmakologischen Wirkung oder mit der Enzyminduktion zusammenhängen, umfassen die Involution von androgenabhängigem Gewebe; Schilddrüsenfollikeladenome, Leber- und Leydig-Zellen-Hyperplasie und Neoplasien. Bicalutamid verursacht eine Störung der sexuellen Differenzierung bei männlichen Nachkommen und reversible Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bei männlichen Tieren. Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Bicalutamid. Alle im Rahmen der tierexperimentellen Studien beobachteten Nebenwirkungen haben ihrer Beurteilung zufolge keine Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom.

Atrophie der Samenkanälchen ist bei Antiandrogenen ein vorhersehbarer Klasseneffekt und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. In präklinischen Studien kam es zu Hodenatrophien die zum Teil reversibel waren.

Eine gewisse Zeit der Subfertilität oder Infertilität sollte beim Menschen angenommen werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Casodex 50 mg enthält als Hilfsstoffe:

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

*Filmschicht:* Hypromellose, Macrogol 300, Titandioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

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

5 Jahre

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

Nicht über 30°C lagern.

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

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

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals  
149 boulevard Bataille de Stalingrad  
69100 Villeurbanne  
Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-21748

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Jänner 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.01.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2021

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten