

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Casodex

Wirkstoff: Bicalutamid

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Nicht-steroidales Antiandrogen

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid

3.3 Sonstige Bestandteile

Lactose; Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Povidon; Hypromellose; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Macrogol 300; Titandioxid (E 171).

4. Anwendungsgebiete

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.

5. Gegenanzeigen

Casodex darf nicht eingenommen werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Bicalutamid oder einen der unter 3.3 genannten sonstigen Bestandteile
- von Frauen und Kindern

6. Nebenwirkungen

Es können Hitzewallungen (häufig) und Juckreiz (gelegentlich) sowie Gynäkomastie und Spannungsgefühl der Brust (gelegentlich) auftreten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Prüfungen sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit LHRH-Analoga beobachtet:

Magen-Darm-Trakt

Gelegentlich: Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Leberfunktionsstörungen (erhöhte Transaminasen, Ikterus, cholestatischer Ikterus, Bilirubinämie, Hepatomegalie, Leberenzymanstieg). Letztere 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 sehr seltenen Fällen wurden auch schwere Leberfunktionsstörungen beobachtet (siehe 14. Sonstige Hinweise).

Selten: Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Magen-Darm-Beschwerden, Blähungen, Erbrechen.

Herz-Kreislaufsystem

In Einzelfällen: Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, PR- und QT-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen.

Blut

Gelegentlich: Anämie

In Einzelfällen: Thrombozytopenie

Nervensystem

Häufig: Verminderte Libido

Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit

Selten: Schlaflosigkeit

Atemwege

Selten: Atemnot

Harn- und Geschlechtsorgane

Häufig: Potenzstörungen bis hin zur Impotenz

Selten: Nächtliches Wasserlassen

Haut

Gelegentlich: Ausschlag (Rash, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag), Schwitzen, Hirsutismus, trockene Haut

Selten: Haarausfall

Stoffwechsel

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Diabetes mellitus

Selten: Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust

Sonstige Nebenwirkungen

Gelegentlich: Oedeme (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm), Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schwächegefühl, Schüttelfrost

Selten: Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Es gibt bisher keine Hinweise auf Interaktionen zwischen Casodex 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.

Klinische Studien mit Phenazon als Marker für die Cytochrom-P450 (CYP)-Aktivität ergaben keine Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit Casodex. Nach gleichzeitiger Verabreichung von Midazolam und Casodex über 28 Tage war die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) von Midazolam um bis zu 80 % erhöht. Ein vergleichbarer Anstieg ist in anderen Studien nach der Verabreichung von Grapefruitsaft beobachtet worden. Eine Erhöhung in dieser Größenordnung ist für die Mehrzahl der überwiegend durch CYP 3A4 metabolisierten Arzneimittel wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung, könnte jedoch für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite (z.B. Terfenadin, Astemizol, Cisaprid und Ciclosporin) relevant sein. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Casodex und derartigen Wirkstoffen ist daher Vorsicht geboten.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Casodex Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Medikament vom Cumarintyp, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Die Prothrombinzeit kann sich dadurch verän-

dern. Daher sollte bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Medikamente vom Cumarintyp erhalten, die Prothrombinzeit engmaschig überwacht werden.

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

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Eine Filmtablette 1 x täglich.

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

Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen: Siehe "Sonstige Hinweise".

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtablette wird unzerkaut mit Wasser eingenommen.

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

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Die Casodex-Behandlung sollte gleichzeitig mit der LHRH-Analagon-Therapie bzw. Orchiektomie begonnen werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Casodex-Dosis, 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.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Casodex ist ein nicht-steroidales Antiandrogen. Bicalutamid, der Wirkstoff von Casodex, 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 der negative Feedback am Hypothalamus blockiert. Als Folge kommt es zu einem Anstieg der Gonadotropin-Sekretion 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 Casodex plus LHRH-Analagon bzw. nach Orchiektomie spielt dieser zentrale Effekt keine Rolle, da die LH-Freisetzung bzw. Testosteron-Produktion bereits unterdrückt ist.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität (LD₅₀)

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (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 Leydigzellen.

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 (Leydigzellen) der Ratte und uterine Adenokarzinome bei weiblichen Ratten bei der Dosis 75 mg/kg/Tag.

Bisher gibt es keine Hinweise auf Leydigzellhyperplasien bei Patienten unter Casodex-Therapie. Uterine Tumoren sind für die hier behandelte Indikation irrelevant.

Bei männlichen Mäusen wurde bei der Dosierung 75 mg/kg/Tag (Plasma-Konzentration 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 Bicalutamid-Gabe 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 war 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 weiblichen 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 Bicalutamid-Dosen 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.

13.3 Pharmakokinetik

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 Casodex 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.

Tägliche Verabreichung: Bei einmal täglicher Verabreichung von Casodex 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 µg/ml (Bereich: 1,5-17,5 µg/ml). 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).

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

Bicalutamid wird extensiv über die Leber verstoffwechselt (Oxidation und Glucuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden. Die Hauptmetabolite im Urin sind Glucuronid-Konjugate des Bicalutamid sowie des Hydroxy-Bicalutamid. In den Faeces werden Bicalutamid sowie Hydroxy-Bicalutamid 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.**

13.4 Bioverfügbarkeit

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit liegen nicht vor.

14. Sonstige Hinweise

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 auftreten, sollte die Behandlung mit Casodex abgebrochen werden (siehe Nebenwirkungen).

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in dem Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 30°C aufbewahren.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packungen mit 30 Filmtabletten

Packungen mit 90 Filmtabletten

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

Juli 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0