

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide EG 150 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 181,32 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie "BCM 150".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Bicalutamide EG 150 mg is geïndiceerd voor patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker met een hoog risico op progressie van de ziekte, alleen of als adjuvante behandeling bij radicale prostatectomie of radiotherapie (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassen mannen, inclusief ouderen: De dosering is 1 tablet van 150 mg, eenmaal per dag oraal in te nemen.

Bicalutamide EG 150 mg moet aaneensluitend worden ingenomen gedurende minstens 2 jaar of tot progressie van de ziekte.

Nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde leverinsufficiëntie. Verhoogde accumulatie kan voorkomen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### 4.3 Contra-indicaties

Bicalutamide EG is gecontra-indiceerd bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).

Overgevoeligheid voor bicalutamide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van terfenadine, astemizol of cisapride met bicalutamide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Aanvang van de behandeling dient plaats te vinden onder direct toezicht van een specialist.

Bicalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Beschikbare gegevens suggereren dat de eliminatie langzamer kan zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en dat dit kan leiden tot een toegenomen accumulatie van bicalutamide. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van bicalutamide bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

Wegens mogelijke hepatische veranderingen dient het periodiek testen van de leverfunctie te worden overwogen. Het merendeel van de veranderingen treedt naar verwachting op in de eerste 6 maanden van de bicalutamidetherapie.

Bij gebruik van bicalutamide zijn in zeldzame gevallen ernstige hepatische veranderingen en leverfalen waargenomen, en er zijn gevallen met dodelijke afloop gemeld (zie rubriek 4.8). Als de veranderingen ernstig zijn, dient de bicalutamidetherapie te worden gestaakt.

Bij patiënten die een objectieve progressie van de ziekte vertonen met een verhoogde PSA dient staking van de bicalutamidetherapie te worden overwogen.

Er is aangetoond dat bicalutamide cytochroom P450 (CYP 3A4) remt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die voornamelijk door CYP 3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dienen artsen alvorens te starten met bicalutamide de voordelen en risico's tegen elkaar af te wegen waaronder ook de kans op Torsade de pointes.

#### Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame, erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*In-vitro* studies hebben aangetoond dat het (R)-enantiomeer van bicalutamide een inhibitor is van CYP 3A4, met een geringer inhiberend effect op de activiteit van CYP 2C9, 2C19 en 2D6.

Hoewel in klinische studies met antipyrine als marker van de activiteit van cytochroom P450 (CYP) geen bewijs is geleverd voor mogelijke interactie met bicalutamide, was de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) met wel 80% verhoogd na 28 dagen gelijktijdig gebruik met bicalutamide. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index kan een dergelijke verhoging relevant zijn. Daarom is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van bicalutamide met middelen zoals ciclosporine en calciumkanaalblockers. Voor deze geneesmiddelen kan een verlaging van de dosering nodig zijn, vooral als er aanwijzingen zijn van een versterkt effect of bijwerkingen. Voor ciclosporine

wordt aangeraden de plasmaconcentraties en de klinische toestand zorgvuldig te controleren nadat met bicalutamidetherapie wordt begonnen of gestopt.

Voorzichtigheid is geboden wanneer bicalutamide wordt voorgeschreven met andere geneesmiddelen die de oxidatie van bicalutamide zouden kunnen remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. In theorie kunnen hierdoor verhoogde plasmaconcentraties van bicalutamide ontstaan, die tot een toename van bijwerkingen zouden kunnen leiden.

*In-vitro* studies hebben aangetoond dat bicalutamide het coumarine anticoagulans warfarine van zijn proteïnebindingsplaatsen kan verdringen. Daarom wordt aanbevolen de protrombinetijd nauwkeurig te controleren bij patiënten die reeds coumarine anticoagulantia nemen en bij wie een behandeling met bicalutamide is gestart.

Aangezien androgeendeprivatiebehandeling het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdige gebruik van bicalutamide met geneesmiddelen waarvan men weet dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacine, antipsychotica, enz. nauwkeurig geëvalueerd te worden (zie rubriek 4.4).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bicalutamide EG is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen en mag niet gegeven worden aan zwangere vrouwen of zogende moeders.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bicalutamide EG heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er dient echter te worden opgemerkt dat in sommige gevallen slaperigheid kan optreden. Patiënten die dit ervaren dienen voorzichtig te zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek zijn de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	150 mg bicalutamide (monotherapie)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid, angio-oedeem en urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verminderd libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, slaperigheid
Bloedvataandoeningen	Vaak	Warmte-opwellingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longziekte <sup>e</sup> (er zijn gevallen met fatale afloop gemeld).
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, constipatie,

		dyspepsie, misselijkheid	flatulentie,
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit,	geelzucht,
	Zelden	hypertransaminasemie <sup>a</sup>	Leverfalen <sup>d</sup> (er zijn gevallen met fatale afloop gemeld).
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash	
	Vaak	Alopecia,	hirsutisme/teruggroei van haar, droge huid <sup>c</sup> , pruritis
	Zelden	Fotosensibiliteitsreactie	
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynaecomastie en gevoeligheid van de borsten <sup>b</sup>	
	Vaak	Erectiele disfunctie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie	
	Vaak	Pijn op de borst, oedeem	
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename	
	Niet bekend	QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	

<sup>a</sup> Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en waren vaak van voorbijgaande aard; ze verdwenen of verbeterden bij voortzetting van de behandeling of na stopzetting ervan.

<sup>b</sup> De meerderheid van de patiënten die behandeld worden met 150 mg bicalutamide als monotherapie ervaren gynaecomastie en pijn ter hoogte van de borsten. In studies werden deze symptomen in 5% van de gevallen als ernstig beschouwd. Het is mogelijk dat gynaecomastie niet spontaan verdwijnt na stopzetting van de behandeling, vooral na langdurige behandeling.

<sup>c</sup> Op basis van de codeconventies gebruikt in de EPC-studies werden de bijwerkingen van “droge huid” gecodeerd onder de COSTART-term “rash”. Daarom kan geen afzonderlijke frequentiebeschrijving bepaald worden voor de bicalutamide 150 mg-dosis hoewel dezelfde frequentie als de 50mg-dosis aangenomen wordt.

<sup>d</sup> Opgelijst als een bijwerking na herziening van postmarketinggegevens. De frequentie werd bepaald door de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van leverfalen bij patiënten die een behandeling kregen in de open-label bicalutamidearm van de EPC-studies met 150 mg.

<sup>e</sup> Opgelijst als een bijwerking na herziening van de postmarketinggegevens. De frequentie werd bepaald op basis van de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van interstitiële longontsteking in de gerandomiseerde behandelingsperiode van de EPC-studies met 150 mg.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met overdosering bij de mens. Er is geen specifiek antidotum; de behandeling dient symptomatisch te zijn. Dialyse is mogelijk niet nuttig, aangezien bicalutamide sterk eiwitgebonden is

en niet in zijn oorspronkelijke vorm in de urine wordt aangetroffen. Algemene ondersteunende maatregelen, waaronder frequente monitoring van de vitale parameters, zijn aangewezen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-androgenen, ATC-code: L02BB03

Bicalutamide is een niet-steroïdaal anti-androgeen, zonder andere endocriene werking.

Het bindt zich aan het wild type of de normale androgeenreceptor zonder activatie van de genexpressie, en inhibeert op die manier de androgeenstimulus. Deze inhibitie leidt tot regressie van prostaatumoren. Vanuit klinisch oogpunt kan de stopzetting van de behandeling met bicalutamide in een subgroep van patiënten leiden tot het 'anti-androgeen dervingssyndroom'.

Bicalutamide 150 mg werd onderzocht voor de behandeling van patiënten met gelokaliseerde (T1-T2, N0 of NX, M0) of lokaal gevorderde (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) niet-gemetastaseerde prostaatkanker in een gecombineerde analyse van drie placebogecontroleerde dubbelblinde studies bij 8113 patiënten. Hierbij werd bicalutamide gegeven als directe hormonale behandeling of als adjuvante behandeling bij radicale prostatectomie of radiotherapie (voornamelijk externe bestraling). Na een mediane follow-up van 9,7 jaar toonde 36,6% van alle met bicalutamide behandelde patiënten en 38,17% van alle met placebo behandelde patiënten een objectieve progressie van de ziekte.

Een reductie van het risico op objectieve progressie van de ziekte werd bij de meeste groepen patiënten waargenomen, maar deze was het meest duidelijk voor patiënten met het hoogste risico op progressie van de ziekte. Voor een optimale medische strategie kunnen klinici daarom beslissen de hormonale behandeling uit te stellen, totdat er tekenen zijn van progressie van de ziekte, bij patiënten met een laag risico op progressie van de ziekte, in het bijzonder bij adjuvante behandeling na radicale prostatectomie.

Er werd geen verschil waargenomen in de algehele overleving na 9,7 jaar mediane follow-up met 31,4% mortaliteit (HR=1,01; 95% BI 0,94 tot 1,09). Desalniettemin waren enkele trends zichtbaar in verdere analyses van de subgroepen.

In de tabellen hieronder zijn de cijfers over progressievrije overleving en algehele overleving van patiënten met lokaal gevorderde ziekte in de loop van de tijd, op basis van Kaplan-Meier schattingen, samengevat.

Tabel 2: Proportie van patiënten met lokaal gevorderde ziekte met ziekteprogressie in de loop van de tijd per behandelgroep

Geanalyseerde populatie	Behandelingsarm	Voorvallen (%) op 3 jaar	Voorvallen (%) op 5 jaar	Voorvallen (%) op 7 jaar	Voorvallen (%) op 10 jaar
Waakzaam afwachten (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19,7%	36,3%	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radiotherapie (n=305)	Bicalutamide 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	Placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radicaal prostatectomie (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	Placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%



Tabel 3: Algehele overleving bij lokaal gevorderde ziekte per behandelgroep

Geanalyseerde populatie	Behandelingsarm	Voorvallen (%) op 3 jaar	Voorvallen (%) op 5 jaar	Voorvallen (%) op 7 jaar	Voorvallen (%) op 10 jaar
Waakzaam afwachten (n=657)	Bicalutamide 150 mg	14,2%	29,4%	42,2 %	65,0 %
	Placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radiotherapie (n=305)	Bicalutamide 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	Placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radicale prostatectomie (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	Placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Bij patiënten met gelokaliseerde ziekte die alleen bicalutamide kregen, was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Er was geen significant verschil in de algehele overleving bij patiënten met gelokaliseerde ziekte die 150 mg bicalutamide hadden gekregen als adjuvante therapie na radiotherapie (HR=0,98; 95% BI 0,80 tot 1,20) of radicale prostatectomie (HR=1,03; 95% BI 0,85 tot 1,25). Bij patiënten met gelokaliseerde ziekte, welke anders toegewezen zouden zijn tot 'waakzaam afwachten', was er ook een trend naar een lagere overleving in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld (HR=1,15; 95% BI 1,00 tot 1,32). Daarom wordt het voor- en nadelenprofiel van bicalutamide bij patiënten met gelokaliseerde ziekte niet als gunstig beschouwd.

De effectiviteit van 150 mg bicalutamide voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde, niet-gemetastaseerde prostaatkanker, bij wie onmiddellijke castratie geïndiceerd was, werd apart geëvalueerd door middel van een gecombineerde analyse van 2 studies bij 480 patiënten met niet-gemetastaseerde prostaatkanker (M0) die niet eerder behandeld waren. Bij 56% mortaliteit en een mediane follow-up van 6,3 jaar was er geen significant verschil in overleving tussen bicalutamide 150 mg en castratie (hazard ratio = 1,05 [BI 0,81 tot 1,36]). Statistisch kon echter niet worden besloten dat de twee behandelingen equivalent zijn.

Een gecombineerde analyse van 2 studies bij 805 patiënten met gemetastaseerde ziekte (M1) die niet eerder behandeld waren en een verwachte mortaliteit van 43% hadden, toonde aan dat behandeling met 150 mg bicalutamide minder effectief was dan castratie met betrekking tot de overlevingstijd (hazard ratio = 1,30 [BI 1,04 tot 1,65]). Het verschil in geschatte tijd tot overlijden is 42 dagen (6 weken) en de mediane overlevingstijd is 2 jaar.

Bicalutamide is een racemaat waarbij de antiandrogene activiteit bijna volledig toe te schrijven is aan het (R)-enantiomeer.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid wordt door inname van voedsel niet beïnvloed.

In vergelijking met het (R)-enantiomeer, dat een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 1 week, wordt het (S)-enantiomeer snel verwijderd.

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide treedt een ongeveer 10-voudige accumulatie van het (R)-enantiomeer op in het plasma, als gevolg van zijn lange halfwaardetijd.

Bij dagelijkse toediening van 150 mg bicalutamide worden steady-state plasmaconcentraties van het (R)-enantiomeer van ongeveer 22 microgram/ml waargenomen. Bij steady-state is 99% van de totale hoeveelheid circulerende enantiomeren het dominante activeve (R)-enantiomeer.

De farmakokinetiek van het (R)-enantiomeer wordt niet beïnvloed door leeftijd, nierinsufficiëntie of milde tot matige leverinsufficiëntie. Er is bewijs dat het (R)-enantiomeer trager uit het plasma geëlimineerd wordt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Bicalutamide is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (racemaat 96%; (R)-enantiomeer van bicalutamide >99%) en wordt uitgebreid gemetaboliseerd (oxidatie en glucuronidering); de metabolieten worden nagenoeg in gelijke mate uitgescheiden via de nieren en de gal.

In een klinische studie bedroeg de gemiddelde concentratie van (R)-bicalutamide in het sperma van mannen die 150 mg bicalutamide kregen, 4,9 microgram/ml. De hoeveelheid bicalutamide die tijdens geslachtsgemeenschap potentieel wordt doorgegeven aan een vrouwelijke partner, is klein en komt ongeveer overeen met 0,3 microgram/kg. Dit is lager dan de hoeveelheid die nodig is om veranderingen te induceren bij het nageslacht van laboratoriumdieren.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bicalutamide is een krachtig antiandrogeen en een enzyminductor van oxidasen met gemengde functie bij dieren. De veranderingen in het doelorgaan, waaronder tumorinductie (Leydigcellen, schildklier, lever) bij dieren, zijn gerelateerd aan deze werking. Enzyminductie is niet waargenomen bij de mens en geen van deze bevindingen wordt als relevant beschouwd voor de behandeling van patiënten met prostaatkanker. Atrofie van de tubuli seminalis is een voorspeld klasse-effect van anti-androgenen en werd bij alle onderzochte species waargenomen. Volledige omkering van testiculaire atrofie vond plaats 24 weken na 12 maanden herhaalde toediening van een toxische dosis bij ratten, hoewel functionele omkering zichtbaar was in reproductiestudies 7 weken na het einde van een 11 weken durende toedieningsperiode. Bij mannen moet rekening worden gehouden met een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Povidon K-29/32  
Crospovidon  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Titaandioxide (E 171)  
Macrogol 4000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking, doos.

De verpakking bevat 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 of 280 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
B-1020 Brussel

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL**

BE381841

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2010

Datum van laatste verlenging: 02 november 2017

### **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2022

Datum van herziening van de tekst: 05/2020