

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BICALUTAMIDE EG 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 filmomhulde tablet bevat 50 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 60 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gevorderde prostaatkanker

Behandeling van gevorderde prostaatkanker in combinatie met een behandeling met een LHRH (luteïnizing hormone-releasing hormone)-analoog of chirurgische castratie (dagelijkse dosis 50 mg bicalutamide).

Lokaal gevorderde prostaatkanker

Bicalutamide (dagelijkse dosis 150 mg) is geïndiceerd als monotherapie of als hulptherapie bij een radicale prostatectomie of radiotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker en een hoog risico op ziekteprogressie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen, inclusief oudere mensen

Gevorderde prostaatkanker

Eén tablet van 50 mg eenmaal per dag.

De behandeling met bicalutamide dient ten minste 3 dagen voor de start van de behandeling met een LHRH-analoog te worden begonnen, of tegelijkertijd als een chirurgische castratie.

Lokaal gevorderde prostaatkanker

Drie tabletten van 50 mg (150 mg) eenmaal per dag.

Bicalutamide 150 mg dient ononderbroken te worden ingenomen gedurende ten minste 2 jaar of tot er ziekteprogressie plaatsvindt.

Kinderen en adolescenten

Bicalutamide is niet geïndiceerd bij kinderen en adolescenten.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er is geen ervaring met het gebruik van bicalutamide bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie kan een verhoogde accumulatie optreden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Toedieningsweg: oraal. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt met vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

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

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

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van levertoxiciteit geassocieerd met de inname van bicalutamide.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De start van de behandeling dient onder de directe supervisie te staan van een specialist en daarna dienen de patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

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

Bij gebruik van bicalutamide werden in zeldzame gevallen ernstige hepatische veranderingen en leverfalen waargenomen en werden gevallen met dodelijke afloop gemeld (zie rubriek 4.8). De behandeling met bicalutamide dient te worden stopgezet in geval van ernstige veranderingen.

Periodieke leverfunctietests zijn gerechtvaardigd om mogelijke leverwijzigingen op te sporen. De meeste veranderingen zullen binnen de eerste 6 maanden van de behandeling met bicalutamide optreden.

Een vermindering van de glucosetolerantie werd waargenomen bij mannen die LHRH-agonisten kregen. Dit kan tot uiting komen als diabetes of een verlies van glykemische controle bij de patiënten met vooraf bestaande diabetes. Daarom dient aandacht te worden geschonken aan controle van de bloedglucose bij patiënten die bicalutamide innemen in combinatie met LHRH-agonisten.

Er werd 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).

Aangezien men geen ervaring heeft met het gebruik van bicalutamide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), mag bicalutamide enkel met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Een periodieke controle van de hartfunctie is raadzaam bij patiënten met een hartziekte.

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

Het product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie 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

Er werden geen farmacologische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen bicalutamide en LHRH-analogen.

In-vitro studies hebben aangetoond dat het R-enantiomeer van bicalutamide CYP 3A4 remt met een geringe remmende werking op de CYP 2C9, 2C19 en 2D6-activiteit.

Hoewel klinische studies, waarin antipyrine werd gebruikt als markeerder van cytochroom P450 (CYP) –activiteit, geen mogelijke geneesmiddelinteractie met bicalutamide aangetoond hebben, was de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) na gelijktijdige toediening van bicalutamide gedurende 28 dagen toegenomen met maximum 80%. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index zou een dergelijke toename van betekenis kunnen zijn. In dat opzicht is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdige toediening van bicalutamide met substanties zoals ciclosporine en calciumkanaalblockers. Bij deze geneesmiddelen kan een dosisverlaging nodig zijn, vooral als er aanwijzingen zijn voor een versterkt effect of bijwerkingen. Bij ciclosporine wordt aanbevolen dat de plasmaconcentraties en klinische aandoening van nabij worden gevolgd na de start of het einde van de behandeling met bicalutamide.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bicalutamide aan patiënten die geneesmiddelen nemen, die de oxidatieprocessen in de lever remmen, bijv. cimetidine en ketoconazol. Dit kan leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van bicalutamide, wat theoretisch tot meer bijwerkingen kan leiden.

Uit *in-vitro* studies is gebleken dat bicalutamide het cumarine-anticoagulans, warfarine, van zijn eiwitbindingsplaats kan verdringen. Daarom wordt aanbevolen de prothrombinetijd nauwgezet te controleren wanneer de behandeling met bicalutamide gestart wordt bij patiënten die reeds cumarine-anticoagulantia krijgen.

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, moxifloxacin, antipsychotica, enz. nauwkeurig geëvalueerd te worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en mag niet toegediend worden aan zwangere vrouwen of moeders die borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient er echter rekening mee te houden dat soms duizeligheid of slaperigheid kan optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten die hiervan last hebben, dienen voorzichtig te zijn.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden 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).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Anemie

Zeer zelden: Trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheidsreacties, waaronder angioneurotisch oedeem en urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Diabetes mellitus, verminderde eetlust

Soms: Hyperglykemie, gewichtsverlies

Psychische stoornissen

Zeer vaak: Verminderd libido

Soms: Depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Duizeligheid

Vaak: Slaperigheid

Soms: Insomnia

Hartaandoeningen

Vaak: myocardinfarct (gevallen van fatale afloop werden gemeld)⁶, hartfalen⁶

Zeer zelden: Angina, geleidingsstoornissen inclusief verlengingen van het PR- en QT-interval, aritmieën en niet-specifieke veranderingen van het eeg.

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Warmteopwellingen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Interstitiële longziekte⁴ (gevallen van fatale afloop werden gerapporteerd), dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Buikpijn, constipatie, misselijkheid

Vaak: Diarree, dyspepsie, flatulentie

Soms: Droge mond

Zelden: Braken

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Hepatische veranderingen (stijging van de transaminasespiegels, bilirubinemie, hepatomegalie, cholestase en geelzucht)¹, hepatotoxiciteit

Zelden: Ernstige leverinsufficiëntie, leverfalen^{2,5} (gevallen van fatale afloop werden gerapporteerd)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Pruritus, droge huid, rash, maculopapulaire rash, transpiratie, hirsutisme/teruggroei van haar, alopecie

Zelden: Fotosensibiliteitsreactie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Hematurie

Soms: Nycturie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Erectiestoornissen, impotentie, pijn op de borst³, gynecomastie³

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Asthenie, oedeem (gezicht, extremiteiten, romp)

Vaak: Algemene pijn, pijn in het bekken, koude rillingen, pijn in de borststreek

Soms: Hoofdpijn, rugpijn, nekpijn

Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename

Niet bekend: QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

¹ Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en waren vaak van voorbijgaande aard. Ze verdwenen of verbeterden bij voortzetting of na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

² Leverfalen kwam zeer zelden voor bij patiënten behandeld met bicalutamide, maar een causaal verband kon niet met zekerheid worden aangetoond. Periodieke leverfunctietests dienen in overweging te worden genomen (zie ook rubriek 4.4).

³ Kan verminderd worden door het gelijktijdig uitvoeren van een castratie.

⁴ Opgelijst als een bijwerking na herziening van postmarketinggegevens. De frequentie werd bepaald door de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van interstitiële longontsteking in de gerandomiseerde behandelingsperiode van de EPC-studies met 150 mg.

⁵ Opgelijst als een bijwerking na herziening van de postmarketinggegevens. De frequentie werd bepaald op basis van 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.

⁶ Waargenomen in een farmaco-epidemiologische studie van LHRH-agonisten en antiandrogenen gebruikt in de behandeling van prostaatkanker. Het risico leek te zijn toegenomen wanneer bicalutamide 50 mg gebruikt werd in combinatie met LHRH-agonisten maar er werd geen toename van het risico aangetoond wanneer bicalutamide 150 mg gebruikt werd als monotherapie om prostaatkanker te behandelen.

Bovendien werd in klinische onderzoeken hartfalen gerapporteerd (als een mogelijke bijwerking van het geneesmiddel volgens medici betrokken bij het onderzoek, met een frequentie van >1 %) tijdens de behandeling met bicalutamide samen met een LHRH-analoog. Een causaal verband met een behandeling met geneesmiddelen is niet aangetoond.

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. Beroepsbeoefenaars 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens.

Aangezien bicalutamide behoort tot de aniliden bestaat theoretisch het risico dat zich methemoglobinemie ontwikkelt. Methemoglobinemie werd waargenomen bij dieren na een overdosis. Bijgevolg kan een patiënt met een acute intoxicatie cyanotisch zijn. Er bestaat geen specifiek antidotum; de behandeling dient symptomatisch te zijn.

Dialyse zal waarschijnlijk niet helpen, aangezien bicalutamide zeer sterk aan eiwitten gebonden is en niet onveranderd in de urine wordt aangetroffen. Een algemene ondersteunende behandeling met een frequente controle van de vitale functies is aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormoonantagonisten en aanverwante stoffen, antiandrogenen.
ATC-code: L 02 BB03.

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen, specifiek voor androgene receptoren, zonder verdere endocriene activiteit.

Het induceert regressie van prostaatkanker door de activiteit van de androgenen ter hoogte van de receptoren te blokkeren. Klinisch gezien kan het staken van de behandeling met bicalutamide bij sommige patiënten leiden tot ontwenningverschijnselen.

Bicalutamide is een racemisch mengsel waarvan de antiandrogene activiteit bijna uitsluitend geassocieerd wordt met het (R)-enantiomeer.

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 3 placebogecontroleerde dubbelblinde studies bij 8113 patiënten, waar bicalutamide werd toegediend als directe hormonale behandeling of als adjuvante therapie bij radicale prostatectomie of radiotherapie, (hoofdzakelijk externe bestraling). Na een mediane follow-up van 7,4 jaar hadden respectievelijk 27,4% en 30,7% van alle patiënten behandeld met bicalutamide en placebo een objectieve ziekteprogressie ervaren.

Een vermindering van het risico op objectieve ziekteprogressie werd bij de meeste patiëntengroepen waargenomen maar was het meest duidelijk bij patiënten met het hoogste risico op ziekteprogressie. Daarom kunnen klinici beslissen dat de optimale medische strategie voor een patiënt met een laag risico op ziekteprogressie, vooral bij adjuvante behandeling na radicale prostatectomie, eruit kan bestaan de hormonale behandeling uit te stellen totdat er tekens zijn van ziekteprogressie.

Er werd geen verschil waargenomen in de algehele overleving na 7,4 jaar mediane follow-up met 22,9% mortaliteit (HR= 0,99; 95% CI 0,91 tot 1,09). Enkele trends waren echter zichtbaar in verdere analyses van de subgroepen.

De gegevens met betrekking tot progressievrije overleving en algehele overleving van patiënten met lokaal gevorderde ziekte zijn samengevat in de volgende tabellen:

Tabel 1: Progressievrije overleving bij lokaal gevorderde ziekte per behandelingssubgroep

Geanalyseerde populatie	Voorvallen (%) bij patiënten behandeld met bicalutamide	Voorvallen (%) bij patiënten behandeld met placebo	Hazard ratio (95% CI)
Waakzaam afwachten	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 tot 0,73)
Radiotherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 tot 0,78)
Radicaal prostatectomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 tot 0,91)

Tabel 2: Algehele overleving bij lokaal gevorderde ziekte per behandelingssubgroep

Geanalyseerde populatie	Voorvallen (%) bij patiënten behandeld met bicalutamide	Voorvallen (%) bij patiënten behandeld met placebo	Hazard ratio (95% CI)
Waakzaam afwachten	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 tot 1,01)
Radiotherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 tot 0,95)
Radicale prostatectomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 tot 1,39)

Bij patiënten met gelokaliseerde ziekte, die alleen met bicalutamide behandeld werden, was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Bij deze patiënten was er ook een trend naar verminderde overleving in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (HR=1,16; 95% CI 0,99 tot 1,37). In dit kader wordt het voordeel-risico profiel voor het gebruik van bicalutamide als ongunstig beschouwd bij deze patiëntengroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Er zijn geen aanwijzingen dat voedsel een klinisch relevant effect heeft op de biologische beschikbaarheid.

Het (S)-enantiomeer wordt sneller geëlimineerd dan het (R)-enantiomeer; deze laatste heeft een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week.

Na langdurige toediening van bicalutamide is de piekplasmaconcentratie van het (R)-enantiomeer ongeveer tienmaal zo hoog in vergelijking met de concentraties gemeten na een enkelvoudige dosis van 50 mg bicalutamide.

Een dagelijkse toediening van 50 mg bicalutamide leidt tot een steady-state concentratie van het R-enantiomeer van 9 µg/ml en door zijn lange halfwaardetijd wordt de steady-state bereikt na ongeveer 1 maand behandeling.

De leeftijd, een nierinsufficiëntie of een lichte tot matige leverinsufficiëntie hebben geen effect op de farmacokinetiek van het (R)-enantiomeer. Er zijn aanwijzingen dat het (R)-enantiomeer langzamer uit het plasma geëlimineerd wordt bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Bicalutamide is sterk eiwitgebonden (racemisch mengsel tot 96%, (R)-enantiomeer > 99%) en in hoge mate gemetaboliseerd (door oxidatie en glucuronidatie). De metabolieten ervan worden in ongeveer gelijke mate via de nieren en de gal geëlimineerd.

In een klinische studie bedroeg de gemiddelde concentratie van het (R)-enantiomeer in de spermavloeistof van mannen behandeld met bicalutamide (150 mg/dag) 4,9 µg/ml. De hoeveelheid bicalutamide die mogelijk aan de vrouwelijke partner wordt doorgegeven bij seksuele betrekkingen is laag (ongeveer 0,3 µg/kg). Dit is onder de drempel die veranderingen kan teweegbrengen in het nageslacht van proefdieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een androgeenreceptorantagonist bij proefdieren en mensen.

De belangrijkste secundaire farmacologische werking is inductie van het CYP450-afhankelijke “mixed function oxidase”-systeem in de lever. Enzyminductie werd niet waargenomen bij de mens. Veranderingen van de doelorganen bij dieren houden duidelijk verband met de primaire en secundaire farmacologische werking van bicalutamide. Deze bestaan uit de involutie van androgeenafhankelijke weefsels, folliculaire adenomen van de schildklier, hyperplasieën van de lever en de Leydigcellen, neoplasieën of kanker, gestoorde seksuele differentiatie van het mannelijk nageslacht en reversibele vermindering van de vruchtbaarheid bij het mannelijk geslacht. Genotoxiciteitsstudies wezen niet op

een mutageen potentieel van bicalutamide. Geen van de bijwerkingen geobserveerd bij dieronderzoeken wordt als relevant beschouwd voor de behandeling van patiënten met gevorderde prostaatkanker.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Povidon K30
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Titaandioxide (E171)
Hypromellose
Macrogol 400

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

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 of 100 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/aluminium of PVC/PVDC/aluminium).

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
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE316276

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2008

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 07 juli 2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2020

Datum van herziening van de tekst: 05/2020