

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide Teva 50 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 33,25 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, biconvexe filmomhulde tabletten met inscriptie "93" aan één zijde en "220" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van gevorderde prostaatkanker in combinatie met analogen van het luteïniserend hormoon-releasing hormoon (LHRH) of met een operatieve castratie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen, inclusief ouderen

Eén tablet (50 mg) eenmaal per dag.

De behandeling met Bicalutamide Teva dient te worden gestart tegelijk met een LHRH-analoog behandeling of met chirurgische castratie.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis.

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis kan een verhoogde accumulatie van bicalutamide ontstaan (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

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

Bicalutamide is tegenaangewezen bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling moet ingesteld worden onder het direct toezicht van een specialist.

Bicalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Gegevens wijzen erop dat de eliminatie langzamer kan zijn bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, wat kan leiden tot een verhoogde accumulatie van bicalutamide. Daarom dient Bicalutamide Teva met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde leverfunctie.

Een regelmatig leveronderzoek moet overwogen worden omwille van de mogelijkheid van hepatische veranderingen. Er wordt verwacht dat de meeste veranderingen optreden binnen de eerste 6 maanden van de behandeling met Bicalutamide Teva.

Er zijn zelden ernstige hepatische veranderingen en leverfalen waargenomen bij het gebruik van bicalutamide en fatale afloop werd gemeld (zie rubriek 4.8). De behandeling met bicalutamide moet gestaakt worden als de wijzigingen ernstig zijn.

Een vermindering van de glucosetolerantie werd waargenomen bij mannen die LHRH-agonisten kregen. Dit kan zich manifesteren als diabetes of een verslechtering van de glycemiecontrole bij personen met vooraf bestaande diabetes. Er moet bijgevolg overwogen worden om de glycemie te controleren bij patiënten die bicalutamide krijgen in combinatie met LHRH-agonisten.

Bicalutamide blijkt cytochroom P450 (CYP3A4) te remmen; derhalve is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd worden (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 toegediend krijgen die het QT interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dienen artsen de risico/baten verhouding te evalueren met inbegrip van het potentieel voor Torsade de pointes vooraleer Bicalutamide Teva op te starten.

Anti-androgeentherapie kan morfologische veranderingen in spermatozoïden veroorzaken.

Hoewel de invloed van bicalutamide op de morfologie van sperma niet werd geëvalueerd en geen dergelijke veranderingen werden gerapporteerd voor patiënten die werden behandeld met Bicalutamide

Teva, moeten de patiënten en/of hun partners geschikte anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Bicalutamide Teva en gedurende 130 dagen na stopzetting van de behandeling.

Een versterking van de effecten van coumarine-anticoagulantia bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met bicalutamide, kan resulteren in een verlengde prothrombinetijd (PT) en een verhoogde International Normalised Ratio (INR). In sommige gevallen werd dit geassocieerd met een risico op bloedingen. Het wordt daarom aangeraden de PT/INR nauwgezet op te volgen en een aanpassing van de dosis van het anticoagulant moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

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 zijn geen farmacodynamische of farmacokinetische interacties aangetoond tussen bicalutamide en LHRH-analogen.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat R-bicalutamide een CYP 3A4-remmer is en minder remmende effecten heeft op de werking van CYP 2C9, 2C19 en 2D6.

Hoewel klinische onderzoek, waarbij antipyrine werd gebruikt als indicator van de cytochroom-P450-(CYP)-activiteit, geen aanwijzingen gaf dat er een mogelijke geneesmiddeleninteractie zou zijn met bicalutamide, was de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) tot 80% verhoogd na gelijktijdige toediening van bicalutamide gedurende 28 dagen. Bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index zou een dergelijke toename relevant kunnen zijn.

Daarom is gelijktijdige toediening van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet voorzichtigheid worden betracht bij de gelijktijdige toediening van Bicalutamide Teva met samenstellingen als ciclosporine en calciumkanaalblockers. Bij deze geneesmiddelen kan een dosisverlaging nodig zijn, vooral als er aanwijzingen zijn van een versterkt effect of bijwerkingen. Bij ciclosporine wordt het aanbevolen om de plasmaconcentraties en de klinische toestand nauwgezet te controleren aan het begin of het einde van de behandeling met bicalutamide.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van bicalutamide tegelijk met andere geneesmiddelen die de geneesmiddeloxidatie kunnen remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. In theorie kan dit verhoogde plasmaconcentraties van bicalutamide tot gevolg hebben die zouden kunnen leiden tot een toename van de bijwerkingen.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat bicalutamide de coumarineanticoagulant warfarine uit zijn eiwitbinding kan verdrijven. Er werd melding gemaakt van een versterkt effect van warfarine en andere

coumarineanticoagulantia wanneer deze samen met bicalutamide worden toegediend. Daarom is het aanbevolen de protrombinetijd nauwkeurig te controleren bij patiënten die coumarineanticoagulantia krijgen en een dosisaanpassing van het anticoagulans moet worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Vermits androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdige gebruik van bicalutamide met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren zoals klasse IA (bv. quinidine, disopyramide) of klasse III (bv. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bicalutamide Teva is gecontra-indiceerd bij vrouwen en mag niet gegeven worden aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide Teva is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werd een reversibele daling van de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Bij de mens zal waarschijnlijk ook een periode van subfertiliteit of infertiliteit optreden. Bicalutamide kan morfologische veranderingen in spermatozoïden veroorzaken. Patiënten en/of hun partners dienen geschikte anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Bicalutamide Teva en gedurende 130 dagen na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Het is onwaarschijnlijk dat bicalutamide een ongunstig effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er moet echter rekening mee gehouden worden dat af en toe slaperigheid kan optreden. Patiënten die daar last van hebben, moeten voorzichtig 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 ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Frequentie van de bijwerkingen

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en	Zeer vaak	Anemie

lymfestelselaandoeningen		
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid, angio-oedeem en urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Vermindering van de eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verlaagd libido Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid
	Vaak	Slaperigheid
Hartaandoeningen	Vaak	Myocardinfarct (Fatale aflopen werden gerapporteerd) ⁴ , hartfalen ⁴
	Niet bekend	QT- verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Warmteopwellingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitieel longlijden ⁵ (Fatale aflopen werden gerapporteerd)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn, Constipatie Misselijkheid
	Vaak	Dyspepsie flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ¹
	Zelden	Leverfalen ² (Fatale aflopen werden gerapporteerd)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia hirsutisme/ teruggroeien van het haar droge huid

		pruritus huiduitslag,
	Zelden	Fotosensitiviteitsreactie
Nier- en urinerwegaandoeningen	Zeer vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynaecomastie en gevoeligheid van de borsten ³
	Vaak	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie, oedeem
	Vaak	Pijn in de borstkas
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

¹ Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en waren vaak van voorbijgaande aard; ze verdwenen of verbeterden bij voortzetting van de behandeling of na staken ervan.

² Opgenomen als bijwerking bij de herziening na het in de handel brengen. De frequentie werd bepaald uit de incidentie van gemelde bijwerkingen van leverfalen bij patiënten die behandeld werden in de open bicalutamide-arm van de EPC-onderzoeken met 150 mg.

³ Kunnen verminderd worden door gelijktijdige castratie.

⁴ Waargenomen in een farmaco-epidemiologisch onderzoek van LHRH-agonisten en androgeenantagonisten gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker. Het risico bleek hoger als bicalutamide 50mg werd gecombineerd met LHRH-agonisten, maar er werd geen hoger risico gezien als bicalutamide 150mg werd gebruikt als monotherapie tegen prostaatkanker.

⁵ Opgenomen als bijwerking bij de herziening na het in de handel brengen. Frequentie bepaald uit de incidentie van gemelde bijwerkingen van interstitiële pneumonie in de gerandomiseerde behandelingsperiode van de EPC onderzoeken met 150 mg.

Verhoogde PT/INR: Tijdens post-marketing bewaking werden gevallen gerapporteerd van interacties van coumarine anticoagulantia met Bicalutamide Teva (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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:

- **in België** via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.
- **in Luxemburg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu - Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. Er is geen specifiek antidotum: de behandeling zal symptomatisch dienen te gebeuren.

Dialyse is mogelijks niet nuttig, vermits bicalutamide sterk eiwitgebonden is en het niet wordt aangetroffen in de urine in zijn oorspronkelijke vorm.

Algemene ondersteunende maatregelen waaronder frequente monitoring van de vitale parameters zijn aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Antiandrogeen, ATC-code: L02BB03

Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen, vrij van andere endocriene activiteit. Het bindt zich aan androgeenreceptoren zonder de genexpressie te activeren en remt hierdoor androgeenstimulus. Deze remming veroorzaakt regressie van prostaatumoren. Klinisch kan de stopzetting van bicalutamide bij een subgroep van patiënten leiden tot het anti-androgeen dervingssyndroom.

Bicalutamide is een racemisch mengsel. De antiandrogene activiteit van het geneesmiddel is bijna volledig te danken aan het (R)-enantiomeer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Er is geen bewijs van klinisch relevante effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid.

Distributie

Bicalutamide bindt zich zeer sterk aan eiwitten (racemisch mengsel 96%, (R)-enantiomeer > 99%) en wordt sterk gemetaboliseerd (via oxidatie en glucuronidatie). Zijn metabolieten worden in ongeveer gelijke mate uitgescheiden via de nieren en de gal.

Biotransformatie

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

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

Bij toediening van 50 mg/dag bicalutamide wordt een 'steady-state' plasmaconcentratie voor de (R)-enantiomeer van ongeveer 9 microgram per ml waargenomen. De 'steady state' wordt bereikt na ongeveer een maand dagelijks doseren. Bij 'steady state' bestaat 99% van de circulerende enantiomeren uit de actieve (R)-enantiomeer.

Eliminatie

In een klinische studie was de gemiddelde concentratie van (R)-bicalutamide in het zaad van mannen die Bicalutamide Teva 150 mg kregen, 4,9 microgram/ml. De hoeveelheid bicalutamide die tijdens geslachtsbetrekkingen zou kunnen worden overgedragen aan een vrouwelijke partner, is laag en bedraagt ongeveer 0,3 microgram/kg. Dat is lager dan de hoeveelheid die vereist is om veranderingen bij de jongen van proefdieren te veroorzaken.

Speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een krachtig anti-androgeen. De verwachte farmacologische effecten van anti-androgenen die in dierstudies werden waargenomen, zijn onder meer: atrofie van de prostaat en zaadblaasjes, goedaardige Leydig-celtumoren (ratten) en bijnierschorshypertrofie.

Bicalutamide is een oxidase-inductor met gemengde functie bij dieren en hypertrofie van de schildklier en adenoom (rat) en hepatocellulair carcinoom (mannelijke muizen) zijn hiervan het gevolg.

Enzyminductie werd niet waargenomen bij de mens. Atofie van de zaadleiders is een voorspeld klasse-effect met anti-androgenen en werd waargenomen bij alle onderzochte species. Omkering van testiculaire atrofie vond plaats 4 maanden na voltooiing van dosering in een 6 maanden durende studie bij ratten (met doses die ongeveer 1,5 of 0,6 keer de humane therapeutische concentraties van de aanbevolen dosis van resp. 50 mg of 150 mg bedroegen). Er werd geen herstel waargenomen op 24 weken na voltooiing van dosering in een 12 maanden durende studie bij ratten (met doses die ongeveer 2 of 0,9 keer de humane concentraties van de aanbevolen dosis van resp. 50 mg of 150 mg bedroegen). Na een 12 maanden durende herhaalde dosering bij honden (bij doses die ongeveer 7 of 3 keer de humane therapeutische concentraties van de aanbevolen dosis van resp. 50 mg of 150 mg bedroegen), was de incidentie van testiculaire atrofie dezelfde als bij gedoseerde en gecontroleerde honden na een 6 maanden durende herstelperiode. In een fertiliteitsstudie (bij doses die ongeveer 1,5 of 0,6 keer de humane therapeutische concentraties van de aanbevolen dosis van resp. 50 mg of 150

mg bedroegen), hadden mannelijke ratten een verlengde tijd tot succesvolle paring onmiddellijk na 11 weken dosering; omkering werd waargenomen na een 7 weken durende doseervrije periode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Povidon

Natriumcroscarmellose

Natriumlaurylsulfaat

Lactosemonohydraat

Anhydrisch colloïdaal silica

Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Hypromellose

Polydextrose

Titaandioxide

Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC/Aluminium-blisterverpakking in een kartonnen doosje.

20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE297017

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/07/2007
B. Datum van laatste verlenging: 3/7/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van de herziening van de tekst: 05/2022.
B. Datum van de goedkeuring van de tekst: 05/2022.