

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Biluron 50 mg, filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 50 mg bicalutamide

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 60,44 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met ingravering BCM 50 op één zijde.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van gevorderde prostaatkanker in combinatie met LRRH (luteïniserend hormoonafgevend hormoon) analoog therapie of operatieve castratie.

#### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Dosering

Volwassen mannen inclusief ouderen: 50 mg (1 tablet) eenmaal daags oraal in te nemen.

*Pediatrische patiënten*

Bicalutamide is niet geïndiceerd voor kinderen of adolescenten.

*Nierfunctiestoornissen :*

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

*Leverfunctiestoornissen:*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverfunctiestoornissen. Verhoogde accumulatie kan voorkomen bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4). Op theoretische gronden kan in dit geval een dosering van 1 tablet om de andere dag worden overwogen, hier bestaat echter geen ervaring mee.

Wijze van toediening

De tabletten dienen heel te worden doorgeslikt met water.

Behandeling met bicalutamidepreparaten dient tenminste 3 dagen voor aanvang van de behandeling met een LHRH analoog te worden gestart, of tegelijkertijd met de operatieve castratie.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

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

De behandeling moet worden gestart onder direct toezicht van een specialist.

Bicalutamide wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. Data wijzen op een mogelijke langzamere eliminatie bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, waardoor een verhoogde accumulatie van het actieve bestanddeel kan optreden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden wanneer Bicalutamide wordt toegediend.

In zeldzame gevallen werden ernstige veranderingen van de lever en leverfalen waargenomen tijdens het gebruik van Bicalutamide en er zijn gevallen met dodelijke afloop gemeld (zie rubriek 4.8). In ernstige gevallen moet de therapie met Bicalutamide worden gestaakt.

Periodieke leverfunctietests dienen te worden overwogen vanwege de mogelijkheid van veranderde leverfunctie. Veranderingen treden voor het grootste deel op binnen de eerste 6 maanden van bicalutamidetherapie.

Een afname van glucosetolerantie is waargenomen bij mannen die LHRH antagonisten ontvingen. Dit kan zich manifesteren als diabetes of afname van glycemische regulatie bij hen met pre-existente diabetes. Overwogen moet daarom worden om de bloedglucose te controleren bij patiënten die bicalutamide ontvangen in combinatie met LHRH antagonisten.

Bicalutamide remt cytochroom P450 (CYP 3A4), zodat voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP 3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een geschiedenis van of met risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts voorafgaand aan het gebruik van bicalutamide een risico-batenanalyse te doen, inclusief het risico op Torsade de pointes.

Antiandrogentherapie kan morfologische veranderingen in spermatozoa veroorzaken. Hoewel het effect van bicalutamide op de spermamorfologie niet is geëvalueerd en dergelijke veranderingen niet zijn gemeld bij patiënten die bicalutamide kregen, dienen patiënten en/of hun partners adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 130 dagen na behandeling met bicalutamide (zie rubriek 4.6).

Versterking van de anticoagulerende effecten van coumarine is gemeld bij patiënten die gelijktijdig met bicalutamide worden behandeld, wat kan leiden tot een verhoogde protrombintijd (PT) en een

internationale genormaliseerde ratio (INR). Sommige gevallen zijn in verband gebracht met het risico op bloedingen. Nauwkeurige controle van de PT/INR wordt geadviseerd en aanpassing van de dosis van anticoagulantia moet worden overwogen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Patiënten met zeldzame aangeboren erfelijke 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**

Er is geen bewijs van een farmacodynamisch of farmacokinetische wisselwerking tussen bicalutamide en LHRH analogen.

In vitro studies toonden dat de R-enantiomeer van bicalutamide CYP 3A4 remt en minder remmende effecten heeft op CYP 2C9, 2C19 en 2D6 activiteit.

Hoewel klinische studies met antipyrine als marker van cytochroom P450 (CYP) activiteit geen bewijs toonden voor potentiële geneesmiddelinteractie met bicalutamide, steeg de gemiddelde midazolam blootstelling (AUC) met 80%, na gelijktijdige toediening van bicalutamide gedurende 28 dagen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index zou een dergelijke stijging relevant kunnen zijn. Zodoende is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd.

Voorzichtigheid is geboden bij medetoediening van bicalutamide met samenstellingen als cyclosporine en calciumkanaalblockers. Dosisreductie kan gewenst zijn voor deze geneesmiddelen, met name indien er sprake is van versterkte (bij)werking van het geneesmiddel. Voor cyclosporine wordt aangeraden de plasmaconcentraties en klinische conditie nauwlettend te controleren na aanvang of staken van de bicalutamidetherapie.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bicalutamide aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het oxidatieproces in de lever remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. Dit kan verhoogde plasmaconcentraties bicalutamide tot gevolg hebben, waardoor theoretisch een toename van bijwerkingen kan optreden.

*In vitro*-onderzoek heeft uitgewezen dat bicalutamide het cumarineanticoagulans warfarine van de eiwitbindingsplaatsen kan verdringen. Er zijn meldingen geweest van een toegenomen protombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR) bij gelijktijdige toediening met bicalutamide. Het wordt dan ook aanbevolen de PT/INR zorgvuldig te controleren bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met bicalutamide en met cumarineanticoagulantia en een aanpassing van de dosering van anticoagulantia dient overwogen te worden (Zie rubriek 4.4 en 4.8).

Aangezien androgeendeprivatie behandeling het QT-interval kan verlengen, moet het gelijktijdig 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 (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmische geneesmiddelen, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor vrouwen en dient niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

#### Borstvoeding

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor vrouwen en dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Bij mannelijk proefdieren is een omkeerbaar nadelig effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Bij mannelijke personen dient rekening gehouden te worden met een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid.

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

Het is niet waarschijnlijk dat Bicalutamide de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen beïnvloedt. Het dient echter opgemerkt te worden dat er af en toe duizeligheid of slaperigheid kan optreden. Wanneer dit het geval is dient de patiënt voorzichtig te zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) of zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Tabel 1: frequentie van bijwerkingen

Systeem Orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed-en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid, angio-oedeem en urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verlaagd libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Duizeligheid Slaperigheid
Hartaandoeningen	Vaak  Niet bekend	Myocardinfarct (fatale afloop is gemeld) <sup>a</sup> , hartfalen <sup>a</sup> QT verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longaandoening <sup>b</sup> (fatale afloop is gemeld)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak  Vaak	Buikpijn, obstipatie, misselijkheid Dyspepsie, flatulentie

Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht,
	Zelden	hypertransaminasemia <sup>c</sup> , Leverfalen (fatale afloop is gemeld) <sup>d</sup>
Huid-en onderhuidaandoeningen	Vaak	alopecia, hirsutisme/haarterug- groei, droge huid, pruritus, uitslag
	Zelden	Fotosensitiviteitsreactie
Nier-en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynaecomastie en gevoeligheid borsten <sup>e</sup>
	Vaak	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie, oedeem
	Vaak	Pijn op de borst
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

<sup>a</sup> Waargenomen in een farmaco-epidemiologisch onderzoek waarin LHRH-agonisten en anti-androgenen werden in combinatie met LHRH-agonisten, maar er werd geen toename van het risico gezien wanneer Bicalutamide 150 mg als monotherapie werd gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker.

<sup>b</sup> vastgesteld als bijwerking na evaluatie van post-marketing data. De frequentie is vastgesteld aan de hand van de incidentie van interstitiële longontsteking bijwerkingen in de gerandomiseerde behandelingsperiode van de 150 mg EPC studies.

<sup>c</sup> Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en vaak van voorbijgaande aard, ze verdwenen of verminderden met voortzetting van therapie of na beëindiging hiervan.

<sup>d</sup> vastgesteld als bijwerking na evaluatie van post-marketing data. De frequentie is vastgesteld aan de hand van de incidentie van leverfalen bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden in de open-label arm van de 150 mg EPC studies

<sup>e</sup> Kan door gelijktijdige castratie worden verminderd.

Verhoogde PT/INR: tijdens postmarketingsurveillance zijn meldingen van cumarine-anticoagulantia die een wisselwerking hebben met bicalutamide gemeld (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 via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering bij mensen bekend. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling moet symptomatisch zijn. Het is niet waarschijnlijk dat dialyse zinvol is, omdat bicalutamide in hoge mate aan eiwit bindt en niet ongewijzigd in de urine wordt teruggevonden. Geadviseerd wordt algemene ondersteunende maatregelen te treffen, zoals frequente controle van vitale tekenen.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-androgeen, ATC code: L02BB03

Bicalutamide is een niet-steroïde anti-androgeenzonder andere endocriene activiteit. Het bindt zich aan androgeenreceptoren zonder activering van genexpressie en remt zodoende de androgene prikkel. Deze remming resulteert in regressie van prostaattumoren. Klinisch gezien kan het onderbreken van de behandeling bij een subgroep van patiënten resulteren in het anti-androgeenonthoudingssyndroom.

Bicalutamide is een racemaat met het anti-androgeen effect, bijna uitsluitend in de (R)-enantiomeer.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Er is geen bewijs van enig klinisch relevant effect van voedsel op biobeschikbaarheid. Bij dagelijkse toediening van bicalutamide is de (R)-enantiomeer ophoping in het plasma ongeveer 10 keer zo hoog door de langdurige eliminatie halfwaardetijd.

Steady-state plasmaconcentraties van de (R)-enantiomeer van circa 9 microgram/ml zijn waargenomen bij een dagelijkse dosis 50 mg bicalutamide. Gedurende steady state is de overwegend actieve (R)-enantiomeer goed voor 99% van de totale circulerende enantiomeren.

### Distributie

Bicalutamide heeft een hoge eiwitbinding (racemisch mengsel 96%, R-bicalutamide 99,6%). In dierstudies is bij de rat passage van de bloedhersenbarrière waargenomen. Bicalutamide wordt metabool geklaard, via oxidatie en glucuronidering. De metabolieten worden in ongeveer gelijke mate via de nieren en de gal uitgescheiden. Na excretie via de gal vindt hydrolyse plaats van de glucuronides. In de urine wordt nauwelijks onveranderd bicalutamide teruggevonden.

### Biotransformatie

De (S)-enantiomeer wordt snel geklaard in verhouding tot de (R)-enantiomeer, de laatste heeft een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer een week.

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide accumuleert de (R)-enantiomeer in het plasma tot ongeveer het tienvoudige 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 concentratie R-bicalutamide in sperma van mannen die Casodex 150 mg toegediend hadden gekregen 4,9 µg/ml. De hoeveelheid bicalutamide die daardoor bij een vrouwelijke partner tijdens de gemeenschap kan worden overgebracht is laag en bedraagt ongeveer 0,3 µg/kg. Dit is lager dan de concentratie die veranderingen bij het nageslacht van laboratoriumdieren teweegbrengt.

### Speciale populaties

De farmacokinetiek van (R)-enantiomeer wordt niet beïnvloed door leeftijd, nierfunctiestoornis of lichte tot matige leverfunctiestoornissen. Aangetoond is dat bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis de (R)-enantiomeer langzamer wordt geëlimineerd uit het plasma.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een sterkwerkend anti-androgeen en geeft enzyminductie van het 'mixed function oxidase' systeem bij dieren. Naast veranderingen in doelorganen worden bij dieren ook schildkliertumoren waargenomen. De relevantie hiervan voor de mens is niet bekend. Enzyminductie is niet waargenomen bij de mens.

Atrofie van de seminifere tubuli van de testes is een voorspelbaar klasse effect van anti-androgenen en is waargenomen voor alle onderzochte soorten. Vier maanden na een 6 maanden studie in ratten, met een voor de mens relevante blootstelling aan bicalutamide, vond herstel plaats van de testiculaire atrofie, maar niet na 24 weken na een 12 maanden studie. Zes maanden na een 12 maanden studie in honden met een 3 tot 7 maal hogere blootstelling dan in de mens vond wel herstel plaats van de testiculaire atrofie.

Na 11 weken vertoonden mannelijke ratten een toegenomen tijd tot succesvolle paring bij een voor de mens relevante blootstelling. Herstel werd waargenomen na 7 weken zonder dosering.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat  
Povidon K-29/32  
Crospovidon  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulsel:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Titaniumdioxide E171  
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 blisterverpakkingen

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**

Genthon BV  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Nederland

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

RVG 102249

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 3 november 2009  
Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 30 oktober 2011

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.2, 5.3: 15 oktober 2021