

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Biluron 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 ingravering BCM 150 op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bicalutamide 150 mg wordt ofwel alleen geïndiceerd of als adjuvans bij radicale prostatectomie of radiotherapie bij patiënten met lokaal uitgebreide prostaatkanker met een hoog risico voor ziekteprogressie (zie rubriek 5.1).

Bicalutamide 150 mg wordt ook geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met lokaal uitgebreide niet-metastatische prostaatkanker bij wie chirurgische castratie of een andere medische behandeling niet gepast of acceptabel geacht wordt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen inclusief ouderen: 150 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).

Wijze van toediening

De tabletten dienen heel te worden doorgeslikt met water.

De minimale behandelingsduur is twee jaar of tot progressie van de ziekte.

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.

In het geval van objectieve ziekteprogressie, in combinatie met PSA stijging, dient staken van de bicalutamidetherapie te worden overwogen.

Bicalutamide remt cytochroom P450 (CYP 3A4), zodat voorzichtigheid geboden is bij medetoediening met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP 3A4, (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 spermamorfolgie 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 protrombinetijd (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

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	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid angio-oedeem en urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verlaagd libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, slaperigheid
Hartaandoeningen	Niet bekend	QT verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longaandoening ^c (fatale afloop is gemeld)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, obstipatie, misselijkheid, dyspepsie, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Vaak Zelden	Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminases ^a , Leverfalen ^d (gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd)
Huid-en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	Uitslag Alopecia, hirsutisme/haar terug aangroei, droge huid ^c , pruritus Fotosensitiviteitsreactie
Nier-en urinewegaandoeningen	Vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Gynaecomastie en gevoeligheid borsten ^b Erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vaak	Asthenie Pijn op de borst, oedeem
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

^a Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en vaak van voorbijgaande aard, ze verdwenen of verminderden

met voortzetting van therapie of na beëindiging hiervan.

^b De meeste patiënten die bicalutamide 150 mg krijgen als monotherapie, ondervinden gynaecomastie en/of pijn in de borst. In onderzoek werden deze symptomen beschouwd als ernstig bij wel 5% van de patiënten. Het kan zijn dat de gynaecomastie niet spontaan verdwijnt na beëindiging van de therapie, vooral na een langdurige behandeling.

^c Vanwege de gebruikte codering conventies in de EPC studies werden bijwerkingen van ‘droge huid’ onder de COSTART term ‘uitslag’ gecodeerd. Er kan daarom geen aparte frequentie worden bepaald voor de 150 mg Bicalutamide dosering, maar dezelfde frequentie als voor de 50 mg dosering wordt verondersteld.

^d 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

^e 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.

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.

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

Werkingsmechanismen

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bicalutamide 150 mg werd onderzocht als behandeling voor patiënten met gelokaliseerde (T1-T2, N0 of NX, M0) of lokaal uitgebreide (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) niet-metastatisch prostaakanker in een gecombineerde analyse van drie placebo gecontroleerde, dubbelblinde studies in 8113 patiënten, waarbij bicalutamide werd gegeven als directe hormonale therapie of als adjuvans bij radicale prostatectomie of radiotherapie (primaire externe bundelbestraling). Na 9,7 jaar mediane follow up hadden respectievelijk 36,6 en 38,17% van alle bicalutamide en placebo-behandelde patiënten een objectieve ziekteprogressie.

Een afname van het risico op objectieve ziekteprogressie werd bij alle patientengroepen gezien, maar was het meest evident bij hen met het hoogste risico op ziekteprogressie. De arts kan voor een optimale medische strategie voor een patient met een laag risico voor ziekteprogressie, met name in de adjuvans setting na radicale prostatectomie, de hormonale therapie uitstellen totdat er tekenen optreden van ziekteprogressie.

Er werd na 9,7 jaar mediane follow up geen algemeen overlevingsverschil gezien (31,4% mortaliteit, HR =1,01, 95% CI 0,94 tot 1,09). Er waren echter enkele trends zichtbaar in exploratieve subgroepenanalyses.

Progressievrije overleving en algehele overleving data gebaseerd op de Kaplan-Meier bepalingen voor patiënten met lokaal uitgebreide ziekte worden in de volgende tabellen weergegeven:

Tabel 2 Deel van patiënten met lokaal gevorderde ziekte met ziekteprogressie over tijd per therapie subgroep

Geanalyseerde populatie	Behandeling	Events (%) na 3 jaar	Events (%) na 5 jaar	Events (%) na 7 jaar	Events (%) na 10 jaar
Afwachtend beleid (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19,7%	36,3%	51,2%	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%
Radical 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 in lokaal gevorderde ziekte per therapie subgroep

Geanalyseerde populatie	Behandeling	Events (%) na 3 jaar	Events (%) na 5 jaar	Events (%) na 7 jaar	Events (%) na 10 jaar
Afwachtend beleid (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%
Radical prostatectomie (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	Placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

Voor patiënten met gelokaliseerde ziekte die alleen Bicalutamide gebruiken was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Er was geen significant verschil in algemene overleving bij patiënten met gelokaliseerde ziekte die bicalutamide als adjuvante behandeling ontvingen, gevolgd door

radiotherapie (HR=0,98; 95% CI 0,80 tot 1,20) of door radicale prostatectomie (HR=1,03; 95% CI 0,85 tot 1,25). Bij patiënten met gelokaliseerde ziekte, die anders behandeld zouden worden met afwachtend beleid, was er eveneens een trend naar afname overleving in vergelijking met placebopatiënten (HR=1,15; 95% CI 1,00 tot 1,32). Dit in aanmerking nemende is het risico-baten profiel voor het gebruik van Bicalutamide niet gunstig voor patiënten met gelokaliseerde ziekte.

In een gecombineerde analyse van 2 studies met 805 nog niet behandelde patiënten met metastatische (M1) ziekte met een 43% mortaliteitscijfer, bicalutamide 150 mg bleek minder effectief te zijn dan testectomie in overlevingstijd (HR=1,05 [betrouwbaarheidsinterval 0,81-1,36).

Bicalutamide is een racemaat met anti-androgeen effect, dat bijna uitsluitend aanwezig is in de R-enantiomeer.

Pediatrische populatie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij pediatriese patiënten (zie rubriek 4.3).

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.

Distributie

Bicalutamide heeft een hoge eiwitbinding (racemisch mengsel 96%, R-bicalutamide 99,6%). In dierstudies is bij de rat passage van de bloedsheerbarrière 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 de 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

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Povidon K-29/32
Crospovidon
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol 4.000

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, 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 102251

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 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2, 5.3: 15 oktober 2021