

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide Fair-Med 150 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 188,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bicalutamide Fair-Med 150 mg is geïndiceerd ofwel alleen of als adjuvans bij radicale prostatectomie of radiotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker met een hoog risico op progressie van de ziekte(zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassen mannen inclusief ouderen: Eén 150 mg tablet eenmaal daags oraal in te nemen. De tabletten dienen zonder te kauwen met water te worden ingenomen.

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

Kinderen en adolescenten:

Bicalutamide Fair-Med 150 mg is gecontra-indiceerd 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 voor patiënten met milde leverinsufficiëntie. Verhoogde accumulatie kan voorkomen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bicalutamide Fair-Med 150 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen, kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.6).

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 wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Onderzoeksresultaten suggereren dat de eliminatie van bicalutamide trager kan zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, waardoor een verhoogde accumulatie van bicalutamide kan optreden.

Daarom moet bicalutamide met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

Een regelmatige controle van de leverfunctie moet worden overwogen vanwege de mogelijkheid van veranderde leverfunctie. De meeste veranderingen worden verwacht binnen de eerste 6 maanden van de behandeling met bicalutamide.

In zeldzame gevallen werden ernstige veranderingen van de lever en leverfalen waargenomen tijdens het gebruik van bicalutamide, en gevallen met fatale afloop werden gemeld (zie rubriek 4.8). Behandeling met bicalutamide moet worden stopgezet als de stoornissen ernstig zijn.

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.

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

Er werd aangetoond dat bicalutamide cytochroom P450 (CYP 3A4) remt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP 3A4 (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 kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts voorafgaand aan het starten met bicalutamide een afweging te maken van de voordelen en risico's, waaronder de kans op Torsade de pointes.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen bewijs van farmacodynamische of farmacokinetische interacties tussen bicalutamide en LHRH-analogen.

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

Hoewel klinische studies met antipyrine als marker van cytochroom P450 (CYP)-activiteit geen bewijs leverden van mogelijke geneesmiddeleninteractie met bicalutamide, was de gemiddelde midazolamblootstelling (AUC) tot 80% toegenomen na gelijktijdige toediening van bicalutamide gedurende 28 dagen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index zou een dergelijke toename relevant kunnen zijn. Zodoende is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van bicalutamide met middelen als ciclosporine en calciumantagonisten. Dosisreductie kan vereist zijn voor deze geneesmiddelen, vooral als er bewijs is van toegenomen bijwerkingen. Bij ciclosporine is het aanbevolen de plasmaconcentratie en klinische toestand nauwgezet te volgen na starten of stoppen van de behandeling met bicalutamide.

Voorzichtigheid is geboden als bicalutamide wordt voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen die het oxidatieproces in de lever kunnen remmen zoals cimetidine en ketoconazol. In theorie zou dat de plasmaconcentraties van bicalutamide kunnen verhogen, wat theoretisch zou kunnen leiden tot een toename van de bijwerkingen.

In-vitro studies hebben aangetoond dat bicalutamide het coumarine-anticoagulant warfarine van zijn eiwitbindingsplaatsen kan verdrijven. Daarom is het aanbevolen de protrombinetijd nauwkeurig te controleren als bicalutamidetherapie wordt gestart bij patiënten die al coumarine-anticoagulantia gebruiken.

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, moet een zorgvuldige afweging worden gemaakt als Bicalutamide Fair-Med gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacine, antipsychotica, etc. (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Reversibele vruchtbaarheidsstoornissen bij de man werden waargenomen in studies bij dieren (zie rubriek 5.3). Een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid dient te worden verondersteld bij de man.

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

Bicalutamide zal waarschijnlijk het vermogen van patiënten om een auto te besturen of machines te bedienen niet beïnvloeden. Toch moet worden opgemerkt dat duizeligheid of slaperigheid af en toe kunnen optreden. Patiënten bij wie dit gebeurt, moeten voorzichtig zijn.

4.8 Bijwerkingen

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

Tabel 1 Frequentie van bijwerkingen

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie	Bijwerkingen
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	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longaandoening. Fatale gevallen zijn gemeld.
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, constipatie, misselijkheid, dyspepsie, winderigheid
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht, verhoogde transaminasen ^a
	Zelden	Leverfalen. Fatale gevallen zijn gemeld.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Alopecia, hirsutisme/haaraangroei, droge huid, pruritus
	Zelden	fotosensitieve reacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynaecomastie en borstgevoeligheid ^b
	Vaak	Erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Pijn op de borst, oedeem
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

a. Leververanderingen zijn zelden ernstig en waren vaak voorbijgaand, verdwenen of verbeterden bij voortzetting of na het stoppen van de behandeling.

b. De meerderheid van de patiënten die behandeld worden met 150 mg bicalutamide als monotherapie ervaren gynaecomastie en/of 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 (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering bij mensen bekend. 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.

Het is niet waarschijnlijk dat dialyse zinvol is aangezien bicalutamide in hoge mate aan eiwitten bindt en niet onveranderd in de urine wordt aangetroffen. Geadviseerd wordt algemene ondersteunende maatregelen te treffen, zoals frequente monitoring van vitale parameters.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoonantagonisten en aanverwante stoffen, antiandrogenen, ATC-code: L02B B03

Bicalutamide is een niet-steroïde antiandrogeen en vertoont geen andere endocriene activiteit. Het bindt aan het wilde type of normale androgeenreceptor zonder de genexpressie te activeren en remt zodoende de androgeenstimulus. Deze remming veroorzaakt regressie van prostaatumoren. Vanuit klinisch oogpunt kan de stopzetting van de therapie met bicalutamide in een subgroep van de patiënten leiden tot het 'antiandrogeenontwenningssyndroom'.

Bicalutamide 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 bundelbestraling). Na een mediane follow-up van 9,7 jaar hadden 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 bij patiënten met een laag risico op progressie van de ziekte, in het bijzonder bij adjuvante behandeling na radicale prostatectomie, daarom beslissen de hormonale behandeling uit te stellen, totdat er tekenen zijn van progressie van de ziekte..

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 volgende tabellen 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 1 Proportie van patiënten met plaatselijk gevorderde ziekte met ziekteprogressie in de loop van de tijd per behandelsubgroep

Geanalyseerde populatie	Behandelingsarm	Evenementen (%) op 3 jaar	Evenementen (%) op 5 jaar	Evenementen (%) op 7 jaar	Evenementen (%) op 10 jaar
'Waakzaam wachten' (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19.7 %	36.3 %	52.1 %	73.2 %
	Placebo	39.8 %	59.7 %	70.7 %	79.1 %
Radiotherapie	Bicalutamide 150	13.9 %	33.0 %	42.1 %	62.7 %

(n=305)	mg				
	Placebo	30.7 %	49.4 %	58.6 %	72.2 %
Radicale prostatectomie (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7.5 %	14.4 %	19.8 %	29.9 %
	Placebo	11.7 %	19.4 %	23.2 %	30.9 %

Tabel 2 Algehele overleving bij plaatselijk gevorderde ziekte per behandelsubgroep

Geanalyseerde populatie	Behandelingsarm	Evenementen (%) op 3 jaar	Evenementen (%) op 5 jaar	Evenementen (%) op 7 jaar	Evenementen (%) op 10 jaar
‘Waakzaam wachten’ (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 %

Voor 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 bicalutamide kregen 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 wachten’, was er ook een trend naar verminderde overleving in vergelijking met de placebopatiënten (HR=1.15; 95% BI 1.00 tot 1.32). Op basis van deze gegevens wordt het risico-batenprofiel bij gebruik van bicalutamide niet gunstig geacht voor deze groep patiënten.

Bicalutamide is een racemisch mengsel 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. Er is geen bewijs van klinisch relevante effecten van voedsel op de biologische beschikbaarheid.

Het (S)-enantiomeer wordt snel geklaard in vergelijking met het (R)-enantiomeer, waarvan de plasmahalfwaardetijd ongeveer 1 week bedraagt.

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.

In het geval van een dagelijkse dosering van 150 mg bicalutamide worden in evenwichtstoestand plasmaconcentraties van het (R)-enantiomeer van ongeveer 22 microgram/ml waargenomen. In evenwichtstoestand is 99% van de totale hoeveelheid circulerende enantiomeren het dominante actieve (R)-enantiomeer.

De farmacokinetiek van het (R)-enantiomeer wordt 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.

Bicalutamide is sterk eiwitgebonden (racemisch mengsel 96%, (R)-enantiomeer >99%) en wordt uitgebreid gemetaboliseerd (via oxidatie en glucuronidatie). Zijn metabolieten worden geëlimineerd via de nieren en de gal in ongeveer gelijke proporties.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een krachtig antiandrogeen en een enzyminductor van oxidasen met gemengde functie in de lever bij dieren. Veranderingen in de doelorganen, inclusief tumorinductie (Leydig cellen, schildklier, lever) bij dieren, hangen samen met deze werking. Enzyminductie werd niet waargenomen bij de mens en geen van de ondervindingen wordt als relevant beschouwd voor de behandeling van patiënten met prostaatkanker. Atrofie van de tubuli seminalis is een voorspeld klasse-effect met antiandrogenen en werd voor alle onderzochte soorten waargenomen. Volledige reversibiliteit van testiculaire atrofie vond plaats 24 weken na een 12-maanden durend herhaalde-dosistoxiciteitsstudie bij ratten, hoewel functionele reversibiliteit evident was in voortplantingsstudies 7 weken na het einde van een doseringsperiode van 11 weken. Bij mannen is derhalve een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid aannemelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Povidone K- 25
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel:
Hypromellose (5cP)
Titaniumdioxide (E171)
Propyleenglycol

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/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen.

14, 20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90, 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13, 22765 Hamburg
Duitsland

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

RVG 109672

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 4 november 2016