


Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 1 van 10

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide Aurobindo 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 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).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering


Volwassen mannen, inclusief de ouderen: De dosering is eenmaal daags één tablet van 150 mg via orale toediening.

Bicalutamide Aurobindo moet continu worden ingenomen gedurende ten minste 2 jaar of totdat er progressie van de ziekte optreedt.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie: Voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen ervaring met het gebruik van bicalutamide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie: Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met milde leverinsufficiëntie. Het geneesmiddel kan accumuleren bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 2 van 10

Pediatrische patiënten

Bicalutamide is gecontraïndiceerd voor kinderen of adolescenten (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De tabletten dienen voor de maaltijd heel te worden doorgeslikt met water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bicalutamide is gecontraïndiceerd voor vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van terfenadine, astemizol en cisapride met bicalutamide is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De start van de behandeling moet gebeuren onder directe supervisie 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.

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 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.

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).

In zeldzame gevallen zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld bij patiënten die bicalutamide gebruiken. Patiënten moeten worden geadviseerd om directe blootstelling aan overmatig zonlicht of UV-licht te vermijden tijdens het gebruik van bicalutamide. Het gebruik van zonbescherming kan worden overwogen. In gevallen waar de fotosensitiviteitsreactie persistenter en/of ernstiger is, dient een geschikte symptomatische behandeling te worden gestart.

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 Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 3 van 10

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 morfologie van sperma niet is onderzocht en geen dergelijke veranderingen zijn gemeld bij patiënten die bicalutamide kregen, dienen patiënten en/of hun partners adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 130 dagen na afloop van de behandeling met bicalutamide.

Potentiëring van de werkzaamheid van cumarine-anticoagulantia bij patiënten die gelijktijdig therapie met bicalutamide en cumarine-anticoagulantia ontvingen kan leiden tot een toegenomen protrombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR). Sommige gevallen waren geassocieerd met een verhoogd risico op een bloeding resp. met het optreden van een acute bloeding. Zorgvuldige monitoring van de PT/INR wordt derhalve geadviseerd bij patiënten die tegelijkertijd cumarine-anticoagulantia en bicalutamide gebruiken. Een dosisaanpassing van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Hulpstoffen

Bicalutamide Aurobindo bevat lactose

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

Bicalutamide Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel 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 gecontraïndiceerd.

Voorzichtigheid is geboden bij medetoediening van bicalutamide met samenstellingen als ciclosporine en calciumkanaalblockers. Dosisreductie kan gewenst zijn voor deze geneesmiddelen, met name indien er sprake is van versterkte (bij)werking van het geneesmiddel. Voor ciclosporine wordt aanbevolen de plasmaconcentraties en klinische omstandigheden 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

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 4 van 10

bijwerkingen kan optreden.

In vitro studies toonden dat bicalutamide het coumarine-anticoagulant warfarine van de eiwitbindende plaats kan verplaatsen. Er zijn meldingen geweest van een toegenomen werkzaamheid van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia bij gelijktijdige toediening met bicalutamide. Aangeraden wordt daarom de protrombinetijd nauwkeurig te controleren indien bicalutamide wordt gegeven bij patiënten die reeds coumarine-anticoagulantia gebruiken.

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).

Pediatrische populatie

Interactie studies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bicalutamide is gecontraïndiceerd bij vrouwen en mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide is gecontraïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij mannelijk proefdieren is een omkeerbare vermindering van 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 onwaarschijnlijk dat bicalutamide de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen nadelig zal beïnvloeden. Er dient echter rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Tabel 1: frequentie van bijwerkingen

Stelsel Orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking (bicalutamide 150mg)
-----------------------	------------	------------------------------------

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 5 van 10

		(monotherapie)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties, angio-oedeem en urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Afgenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verminderd libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, slaperigheid
Hartaandoeningen	Niet bekend	Verlengd QT-interval (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longziekte ^e (fatale afloop is gemeld)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, obstipatie, , dyspepsie, flatulentie, misselijkheid
Lever- en galwegaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ^a ,
	Zelden	Leverfalen ^d (fatale gevallen zijn gerapporteerd)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Alopecia, hirsutisme/haarhergroei, droge huid ^c , pruritus
	Zelden	Fotosensitieve reacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynaecomastie, gevoeligheid van de borsten ^b
	Vaak	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	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 ‘huiduitslag’ 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 Opgenomen als bijwerking na evaluatie van postmarketing gegevens. 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 Opgenomen als bijwerking na evaluatie van postmarketing gegevens. De frequentie is vastgesteld aan de hand van de incidentie van interstitiële longontsteking bijwerkingen in de gerandomiseerde

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 6 van 10

behandelingsperiode van de 150 mg EPC studies.

Daarnaast werd in klinische trials hartfalen gemeld (naar de mening van de onderzoeksartsen als mogelijke bijwerking met een frequentie van >1%) tijdens de behandeling met bicalutamide plus LHRH analoog. Er is geen bewijs van een causaal verband met de geneesmiddelbehandeling.

Combinatiebehandeling van bicalutamide 50 mg en een LHRH analoog werd geassocieerd met het voorkomen van hartfalen en myocardinfarct.

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: Hormoonantagonisten en verwante stoffen, antiandrogeen
ATC code: L02B B03.


Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïde anti-androgeen en heeft geen andere endocriene activiteit. Het is gebonden aan androgeenreceptoren zonder activering van genexpressie en remt daarbij androgene stimulatie. Als gevolg hiervan vindt regressie van prostaatumoren plaats. Vanuit klinisch oogpunt kan onderbreken van de therapie bij sommige patiënten leiden tot optreden van het androgeen onttrekkingsyndroom.

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 3 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 7,4 jaar mediane follow up hadden alle bicalutamide en placebo-behandelde patiënten een objectieve ziekteprogressie van respectievelijk 27,4 en 30,7%.

Een afname van het risico op objectieve ziekteprogressie werd bij alle patientengroepen gezien, maar

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 7 van 10

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 7,4 jaar mediane follow up geen algemeen overlevingsverschil gezien (22% mortaliteit, HR =0,99, 95% CI 0,91 tot 1,09). Er waren echter enkele trends zichtbaar in exploratieve subgroepanalyses.

Progressievrije overleving en algehele overleving data voor patiënten met lokaal uitgebreide ziekte worden in de volgende tabellen weergegeven:

Tabel 2 Progressie-vrije overleving in lokaal gevorderde ziekte per therapie subgroep


Geanalyseerde populatie	Events (%) bij patiënten die bicalutamide gebruiken	Events (%) bij patiënten die placebo gebruiken	Risicoratio (95% betrouwbaarheids interval)
Afwachtend beleid	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)
Radicale prostatectomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 tot 0,91)

Tabel 3 Algehele overleving in lokaal gevorderde ziekte per therapie subgroep

Geanalyseerde populatie	Sterftcijfer (%) bij patiënten die behandeld worden met bicalutamide	Sterftcijfer (%) bij patiënten die behandeld worden met placebo	Risicoratio (95% betrouwbaarheids interval)
Afwachtend beleid	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)

Voor patiënten met gelokaliseerde ziekte die alleen bicalutamide gebruiken was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Bij deze patiënten was er eveneens een trend naar afname overleving in vergelijking met placebopatiënten (HR=1,16, 95% CI 0,99 tot 1,37). Dit in aanmerking nemende is het risico-baten profiel voor het gebruik van bicalutamide niet gunstig voor deze groep patiënten.

De effectiviteit van bicalutamide 150 mg in de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde niet-metastatisch prostaatacarcinoom, waar primaire hormonale therapie was geïndiceerd, is apart geëvalueerd met de meta-analyse van twee studies bij 480 patiënten met niet-metastatisch (M0) prostaatacarcinoom die nog niet behandeld waren. Met een mortaliteit van 56% was er geen statistisch significant verschil, noch in overleving (HR =1,05 (CI =0,81-1,36), p=0,669) noch in de tijdsduur tot

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 8 van 10

progressie (HR=1,20 (CI 0,96-1,51), p=0,107) tussen de groep behandeld met bicalutamide 150 mg en de groep die middels testectomie werd behandeld. Een algemene trend ten gunste van van bicalutamide 150 mg tegen testectomie werd waargenomen met betrekking tot kwaliteit van leven met statistisch significant groter seksueel verlangen (p=0,029) en fysieke fitheid (p=0,046) in de subgroepen van wie deze gegevens bekend waren.

Een combinatie-nalyse van 2 klinische studies met 805 nog niet behandelde patiënten met metastatisch (MI) prostaatcarcinoom met een verwacht 43% mortaliteitscijfer toonde dat behandeling met bicalutamide 150 minder effectief was dan testectomie, wat weerslag heeft op overlevingstijd (HR=1,30 [betrouwbaarheidsinterval 1,04-1,65]), waarbij dit geschatte verschil oploopt tot 42 dagen bij een gemiddelde overlevingstijd van 2 jaar.

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

Pediatrische populatie

Geen studies zijn uitgevoerd in pediatriese patiënten (zie rubriek 4.3 en 4.6)

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 is in hoge mate eiwitgebonden (racemaat 96%, R-Bicalutamide 99,6%) en wordt grotendeels gemetaboliseerd (door oxidatie en glucuronidatie). De metabolieten worden via de nieren en gal geëlimineerd in ongeveer gelijke proporties. De hydrolyse van glucuroniden treedt in na uitscheiding in de gal. Gemetaboliseerde bicalutamide is zelden aanwezig in de urine.

Bij een dagelijkse toediening van bicalutamide is de concentratie van de R-enantiomeer in plasma in vergelijking met S-enantiomeer ongeveer 10-voudig, wat veroorzaakt wordt door de langdurige eliminatie halfwaardetijd.


De plasmaconcentraties van R-enantiomeer bereiken ongeveer 22 microgram/ml in het geval van een dagelijkse dosis 150 mg bicalutamide. Van het totale aantal enantiomeren dat in gebalanceerd plasma aanwezig is, is 99% van R-enantiomeer dat het grootste aandeel in het therapeutische effect heeft.

Biotransformatie

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

Eliminatie

In het sperma van mannen die bicalutamide 150 mg gebruiken, werd een gemiddelde concentratie van 4,9µg/ml R-bicalutamide gevonden. De bicalutamide-dosis die op een vrouw kan worden overgedragen tijdens seksueel verkeer is klein en fluctueert rond 0,3µg/kg. Deze hoeveelheid is lager dan de dosis die nodig is om veranderingen in het nageslacht van laboratoriumdieren te veroorzaken.

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2308	Pag. 9 van 10

S-enantiomeer wordt snel geklaard in vergelijking met het R-enantiomeer, waarvan de plasma halfwaardetijd ongeveer 1 week bedraagt.

Speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een zuivere en krachtige androgeenreceptorantagonist bij proefdieren en mensen. De belangrijkste secundaire farmacologische actie is inductie van CYP450-afhankelijke gemengde functie oxidases in de lever. Enzyminductie werd bij de mens niet waargenomen. De veranderingen in het doelorgaan, waaronder tumorinductie (Leydig cellen, schildklier, lever) in dieren, zijn duidelijk gerelateerd aan de primaire en secundaire farmacologische werking van bicalutamide. Enzyminductie werd niet waargenomen bij de mens en geen van deze bevindingen wordt als relevant beschouwd voor de behandeling van patiënten met prostaatkanker. Atrofie van de tubuli seminalis is een voorspeld klasse effect met antiandrogeenen en werd voor alle onderzochte species waargenomen. Volledige reversibiliteit van testiculaire atrofie was 24 weken na een 12-maanden herhaalde dosistoxiciteitsstudie bij ratten, hoewel functionele reversibiliteit evident was in voortplantingsstudies 7 weken na het einde van een 11 weekse doseringsperiode. Bij mannen moet rekening worden gehouden met een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid.

Genotoxiciteitstudies toonden geen mutagene potentie van bicalutamides.

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 overenigbaarheid

Niet van toepassing.

Bicalutamide Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116494	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2308 Pag. 10 van 10

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.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht worden.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 116494

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 april 2015.
Datum van laatste verlenging: 30 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 en 5.2: 24 augustus 2025