

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397		
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 1 van 10

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 61,00 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, witte filmomhulde tablet met inscriptie “B” op een zijde en “1” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Combinatie therapie met Bicalutamide Eugia 50 mg:

Behandeling van gevorderde prostaatkanker in combinatie met een luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH)-analoog of chirurgische castratie.

Monotherapie met 3 tabletten Bicalutamide Eugia 50 mg (150 mg bicalutamide: Bicalutamide Eugia is met een dosis van 150 mg 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

Combinatie therapie met Bicalutamide Eugia 50 mg:

Volwassen mannen, met inbegrip van ouderen: Een tablet van 50 mg eenmaal per dag met of zonder voedselinname. De behandeling met bicalutamide tegelijk met het begin van een behandeling met een LHRH-analoog of tegelijk met de chirurgische castratie.

Monotherapie met 3 tabletten Bicalutamide Eugia 50 mg (150 mg bicalutamide):

Volwassen mannen, inclusief ouderen: eenmaal daags drie tabletten Bicalutamide Eugia 50 mg (150 mg) met of zonder voedselinname.

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

Speciale patiëntengroepen

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397		
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 2 van 10

Nierinsufficiëntie: voor patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.
Leverinsufficiëntie: er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een milde leverinsufficiëntie.
Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie kan dit geneesmiddel accumuleren (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bicalutamide Eugia is gecontraïndiceerd voor gebruik bij kinderen (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Bicalutamide Eugia moet oraal ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

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

- Bicalutamide is gecontraïndiceerd bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van terfenadine, astemizol of 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 gemetaboliseerd in de lever. Onderzoeksresultaten suggereren dat de eliminatie langzamer verloopt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, wat zou kunnen leiden tot verhoogde accumulatie van bicalutamide.

Derhalve dient bicalutamide met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een matig tot ernstig verstoorde leverfunctie.

Er dienen regelmatig leverfunctietesten uitgevoerd te worden omdat er hepatische veranderingen kunnen optreden. De meeste hepatische veranderingen treden naar verwachting op binnen de eerste 6 maanden van de behandeling met bicalutamide.

Er zijn zelden ernstige hepatische veranderingen en leverfalen waargenomen bij het gebruik van bicalutamide en fatale gevallen zijn voorgekomen (zie rubriek 4.8). Als de veranderingen ernstig zijn, dient de behandeling met bicalutamide te worden gestaakt.

Het is aangetoond dat bicalutamide cytochroom P450 (CYP 3A4) remt. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk door CYP 3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of met risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dient de arts voorafgaand aan de start met bicalutamide de risico-batenanalyse te evalueren, waaronder de kans op Torsade de pointes.

Antiandrogeentherapie 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

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397		
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 3 van 10

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).

Combinatietherapie met Bicalutamide Eugia 50 mg:

Een vermindering in glucosetolerantie werd waargenomen bij mannen die LHRH-agonisten toegediend kregen. Dit kan zich manifesteren als diabetes of afname van glycemische regulatie bij mensen met pre-existente diabetes. Daarom moet overwogen worden om de bloedglucose te controleren bij patiënten die bicalutamide toegediend krijgen in combinatie met LHRH agonisten.

Monotherapie met 3 tabletten Bicalutamide Eugia 50 mg (150 mg bicalutamide)

Voor patiënten met een objectieve progressie van de ziekte met een verhoogd PSA, moet overwogen worden om de behandeling met bicalutamide te staken.

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

In vitro studies hebben aangetoond dat het R-enantiomeer van bicalutamide een remmer is van CYP 3A4 en een geringer remmend effect heeft op de activiteit van CYP 2C9, 2C19 en 2D6.

Hoewel de klinische studies met behulp van antipyrine als marker van cytochroom P450 (CYP) activiteit geen bewijs toonden van een geneesmiddelinteractie met bicalutamide, werd de gemiddelde blootstelling met midazolam (AUC) verhoogd tot 80% na gelijktijdige toediening van bicalutamide gedurende 28 dagen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index zou een dergelijke toename van belang kunnen zijn. Als zodanig is het gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en de nodige voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van bicalutamide met geneesmiddelen zoals ciclosporine en calciumantagonisten. Verlaging van de dosering kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen, in het bijzonder als er aanwijzingen zijn van een versterkt effect of bijwerkingen. Voor ciclosporine wordt aanbevolen de plasmaconcentraties en de klinische toestand op de voet te volgen na het starten of staken van de therapie met bicalutamide.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van bicalutamide tegelijk met andere geneesmiddelen die de geneesmiddeloxydatie kunnen remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. In

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411	Pag. 4 van 10

theorie kan dit verhoogde plasmaconcentraties van bicalutamide tot gevolg hebben die zouden kunnen leiden tot een toename van de bijwerkingen.

Er zijn meldingen geweest van een verhoogd effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia bij gelijktijdige toediening met bicalutamide. Het wordt daarom aanbevolen om, als bicalutamide wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig coumarine-anticoagulantia krijgen, PT/INR (protrombinetijd/International Normalised Ratio) nauwkeurig te controleren en aanpassingen van de dosis anticoagulantia te overwegen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Aangezien androgeendeprivatietherapie 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 (bijvoorbeeld 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 gecontraïndiceerd bij vrouwen en mogen dus ook niet worden toegediend aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide is gecontraïndiceerd tijdens de periode 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 om machines te bedienen, nadelig zal beïnvloeden. Er dient echter rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat slaperigheid kan optreden. Patiënten die aangedaan zijn dienen voorzichtigheid te betrachten.

4.8 Bijwerkingen

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

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tablet monotherapie	Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten combinatietherapie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer Vaak		Anemie
	Vaak	Anemie	
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties, angio-oedeem en urticaria	Overgevoeligheidsreacties, angio-oedeem en urticaria

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2411 Pag. 5 van 10

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Afgenomen eetlust	Afgenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verminderd libido Depressie	Verminderd libido Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer Vaak		Duizeligheid
	Vaak	Duizeligheid Slaperigheid	Slaperigheid
Hartaandoeningen	Vaak		Myocardinfarct (fatale gevallen zijn gemeld) ¹ , hartfalen ¹
	Niet bekend	Verlengd QT-interval (zie rubrieken 4.4 and 4.5)	Verlengd QT-interval (zie rubrieken 4.4 and 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer Vaak		Opvliegers
	Vaak	Opvliegers	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longziekte ² (fatale gevallen zijn gemeld).	Interstitiële longziekte ² (fatale gevallen zijn gemeld).
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer Vaak		Abdominal pijn, Obstipatie, Misselijkheid
	Vaak	Abdominal pijn, Obstipatie Dyspepsie Flatulentie Misselijkheid	Dyspepsie Flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ³	Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ³
	Zelden	Leverfalen ⁴ (fatale gevallen zijn gemeld).	Leverfalen ⁴ (fatale gevallen zijn gemeld).
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag	
	Vaak	Alopecia Hirsutism/haarhergroei Droge huid ⁵ Pruritus	Alopecia Hirsutism/haarhergroei Droge huid Pruritus Huiduitslag
	Zelden	Fotosensitiviteits reacties	Fotosensitiviteits reacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer Vaak		Hematurie
	Vaak	Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynecomastie en gevoeligheid van de borsten ⁶	Gynecomastie en gevoeligheid van de borsten ⁷
	Vaak	Erectiestoornissen	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie	Asthenie, oedeem
	Vaak	Pijn op de borst, Oedeem	Pijn op de borst
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename	Gewichtstoename

¹ Waargenomen in een farmaco-epidemiologie studie over LHRH-agonisten en antiandrogenen gebruikt ter behandeling van prostaatkanker. Het risico bleek verhoogd te zijn wanneer bicalutamide 50 mg gebruikt werd in combinatie met LHRH agonisten, maar er werd geen evidente risicoverhoging

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397		
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 6 van 10

waargenomen wanneer bicalutamide 150 mg gebruikt werd als monotherapie om prostaatkanker te behandelen.

² Opgenomen als bijwerking na evaluatie van postmarketing gegevens. De frequentie is bepaald uit de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van interstitiële longontsteking in de gerandomiseerde behandelperiode van de 150 mg EPC onderzoeken.

³ Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en vaak van voorbijgaande aard, gaan vanzelf over of verminderen bij het voortzetten van de behandeling of na staken van de behandeling. (zie rubriek 4.4.).

⁴ Opgenomen als bijwerking na evaluatie van postmarketing gegevens. De frequentie is bepaald uit de incidentie van gerapporteerde bijwerkingen van leverfalen bij patiënten die behandeld werden in de open-label bicalutamide arm van de 150 mg EPC onderzoeken.

⁵ Vanwege de coderingsconventies die worden gebruikt in de EPC studies werd de bijwerking “droge huid” gecodeerd onder de COSTART term van “huiduitslag”. Er kan daarom geen aparte frequentie worden vastgelegd voor de bicalutamide 150 mg dosis, maar dezelfde frequentie als de 50 mg dosis wordt verondersteld.

⁶ 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.

⁷ Kan afnemen door gelijktijdige castratie.

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 is geen ervaring met overdosering bij de mens. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering bekend; de behandeling dient symptomatisch te zijn. Hemodialyse heeft geen effect, omdat bicalutamide sterk proteïnegebonden is en onveranderd in de urine voorkomt. Algemene ondersteunende zorg, waaronder het regelmatig monitoren van de vitale functies, is geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen dat geen andere endocriene activiteit heeft. Het bindt zich aan het wildtype of de normale androgeenreceptor zonder de genexpressie te activeren, en remt op deze manier de stimulatie door androgenen.

Die remming resulteert in regressie van prostaattumoren. Klinisch kan stopzetting van bicalutamide in een subgroep van patiënten resulteren in het anti-androgeen-ontwenningssyndroom.

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

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411	Pag. 7 van 10

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effectiviteit van bicalutamide 150 mg bij plaatselijke (T1-T2, N0 of NX, M0) of plaatselijk geavanceerde (T3-T4, elk N-stadium, M0; T1-T2, N+, M0) niet-gemetastaseerde prostaatkanker is onderzocht met een gecombineerde analyse van de uitkomsten van drie klinische, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij 8113 patiënten, waarbij bicalutamide werd toegediend als onmiddellijke hormonale behandeling of als aanvullende behandeling bij radicale prostatectomie of radiotherapie (vooral ‘external beam’ bestraling). Na een follow-up van gemiddeld 7,4 jaar toonde respectievelijk 27,4 % en 30,7% van alle patiënten behandeld met bicalutamide en patiënten behandeld met placebo objectieve tekenen van progressie van de ziekte.

Bij de meeste patiëntengroepen werd een verminderd risico op objectieve ziekteprogressie waargenomen, maar deze was het meest opvallend bij de groepen met het hoogste risico op progressie. Daarom kunnen artsen besluiten dat uitstel van de hormoonbehandeling, totdat zich tekenen van progressie voordoen, de beste strategie is voor patiënten met een laag risico op ziekteprogressie, met name patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante behandeling na radicale prostatectomie.

Er werd geen verschil in algehele overleving waargenomen na 7,4 jaar mediane follow up met 22,9% mortaliteit (HR = 0,99; 95% BI 0,91 tot 1,09). Bij exploratoire subgroep analyse bleken er wel bepaalde trends te bestaan.

Data van progressie-vrije overleving en algehele overleving over tijd met plaatselijk vergevorderde ziekte zijn samengevat in de volgende tabellen

Tabel 1 Progressie-vrije overleving bij patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte per therapie subgroep.

Analyse populatie	Events (%) bij bicalutamide patiënten	Events (%) bij placebo patiënten	Hazard ratio (95% BI)
“Watchful waiting”	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0.60 (0,49 to 0,73)
Radiotherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0.56 (0,40 to 0,78)
Radicaal prostatectomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0.75 (0,61 to 0,91)

Tabel 2 Algehele overleving bij patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte per therapie subgroep.

Analyse populatie	Deaths (%) in bicalutamide patients	Deaths (%) in placebo patients	Hazard ratio (95% CI)
“Watchful waiting”	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0.81 (0,66 to 1,01)
Radiotherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0.65 (0,44 to 0,95)
Radicaal prostatectomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1.09 (0,85 to 1,39)

Bij patiënten met plaatselijke ziekte die alleen bicalutamide kregen was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Bij deze patiënten was er ook een trend in de richting van verminderde overleving in vergelijking met placebo patiënten (HR=1,16, 95% BI 0,99 tot 1,37). Met het oog hierop is het baten-risicoprofiel voor het gebruik van bicalutamide niet gunstig voor patiënten met plaatselijke ziekte.

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

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397		
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 8 van 10

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Er zijn geen aanwijzingen van een klinisch relevant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid.

Distributie

Het (S)-enantiomeer wordt snel geklaard in vergelijking met het (R)-enantiomeer; dat laatste heeft een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week.

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide mg hoopt de (R)-enantiomeer zich als gevolg van de langzame halfwaardetijd tot ongeveer het 10-voudige op in plasma.

Bij dagelijkse toediening van 50 mg bicalutamide worden 'steady-state' plasmaconcentraties voor de (R)- enantiomeer van ongeveer 9 microgram per ml waargenomen. Bij 'steady state' bestaat 99% van alle circulerende enantiomeren uit de voornamelijk actieve (R)-enantiomeer.

De farmacokinetiek van de (R)-enantiomeer wordt niet beïnvloed door leeftijd, nierfunctiestoornissen of lichte tot matige leverfunctiestoornissen. Er zijn aanwijzingen dat bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis de (R)-enantiomeer langzamer uit het plasma wordt geëlimineerd.

Biotransformatie en Eliminatie

Bicalutamide heeft een hoge eiwitbinding (racemisch mengsel 96%, R- enantiomeer >99%) en wordt uitgebreid gemetaboliseerd (via oxidatie en glucuronidering): zijn metabolieten worden via de nieren en gal geëlimineerd in ongeveer gelijke verhoudingen. Na uitscheiding in de gal, vind hydrolyse van de glucuronides plaats. Bicalutamide wordt vrijwel onveranderd in de urine gevonden.

In een klinisch onderzoek was de gemiddelde concentratie bicalutamide in het sperma van mannen die bicalutamide kregen toegediend, 4,9 microgram/ml. De hoeveelheid bicalutamide die mogelijk aan een vrouwelijke partner tijdens de gemeenschap kan worden overgebracht is laag en komt overeen met ongeveer 0,3 microgram/kg. Dit is lager dan de concentratie die veranderingen bij het nageslacht van laboratoriumdieren teweeg brengt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een krachtig antiandrogeen en een enzyminductor van oxidasen met gemengde functie bij dieren. Veranderingen in doelorganen waaronder tumor-inductie (Leydig-cellen, schildklier, lever) bij dieren, houden verband met deze activiteiten. Enzyminductie is niet waargenomen bij de mens en geen van deze resultaten worden relevant geacht voor de behandeling van patiënten met prostaatkanker.

Atrofie van de seminifere tubuli van de testes is een voorspelbaar klasse effect van antiandrogenen en is waargenomen bij alle onderzochte soorten. Herstel van testiculaire atrofie trad op 4 maanden na voltooiing van de dosering in een 6-maanden durende rattenstudie (bij doses van ongeveer 1,5 maal menselijke therapeutische concentraties bij de aanbevolen dosis van 50 mg). Geen herstel werd waargenomen 24 weken na voltooiing van de dosering in een 12-maanden durende rattenstudie (bij doses van ongeveer 2 maal menselijke concentraties bij de aanbevolen dosis voor de mens van 50 mg). Na 12 maanden herhaalde dosering bij honden (in doses van ongeveer 7 keer de humane therapeutische concentraties bij de aanbevolen dosis voor de mens van 50 mg) was de incidentie van testiculaire atrofie hetzelfde bij gedoseerde en controlehonden na een herstelperiode van 6 maanden.

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 9 van 10

In een vruchtbaarheidsonderzoek (bij doses van ongeveer 1,5 keer de humane therapeutische concentraties bij de aanbevolen menselijke dosis van 50 mg) hadden mannelijke ratten een verhoogde tijd tot succesvolle paring onmiddellijk na 11 weken van toediening; herstel werd waargenomen na 7 weken zonder dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Povidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

HPMC 2910/Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige PVC/Aluminium blisterverpakkingen en doorzichtige PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen van 1, 10, 28, 30, 56, 60, 90 & 100 tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes behoeven in de handel gebracht te worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
14 Vault, 2 Level, Valletta Waterfront
FRN 1914, Floriana

Bicalutamide Eugia 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131397	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2411 Pag. 10 van 10

Malta

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

RVG 131397

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST