

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399		
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 150 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg bicalutamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 183,00 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Ronde, witte filmomhulde tabletten met inscriptie “B2” op een zijde en geen inscriptie op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bicalutamide Eugia is 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).

Monotherapie 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: De dosering is eenmaal daags één tablet van 150 mg via orale toediening.

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

Speciale patiëntengroepen

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).

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 2 van 10

Wijze van toediening

Bicalutamide Eugia moet oraal ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Bicalutamide is gecontraïndiceerd bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).

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

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 150 mg 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 150 mg en fatale gevallen zijn voorgekomen (zie rubriek 4.8). Als de veranderingen ernstig zijn, dient de behandeling met bicalutamide te worden gestaakt.

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

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).

In zeldzame gevallen zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld bij patiënten die bicalutamide gebruikten. Patiënten moeten worden geadviseerd om directe blootstelling aan overmatig zonlicht of UV-licht te vermijden tijdens het gebruik van bicalutamide 150 mg. 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.

Androgeendepriatietherapie 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.

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

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399	
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).

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

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. Hoewel in klinisch onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van antipyrine als marker van de activiteit van cytochroom P450 (CYP), geen bewijs is geleverd van interactiepotentieel met bicalutamide was de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) gedurende 28 dagen verhoogd met maximaal 80% na de toediening van bicalutamide. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index kan een dergelijke verhoging relevant zijn. Derhalve is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3) en moet voorzichtigheid worden betracht bij de gelijktijdige toediening van bicalutamide met samenstellingen als ciclosporine en calciumkanaalblokkers. Vermindering van de dosis kan vereist zijn voor deze geneesmiddelen, in het bijzonder als er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een versterkt effect of bijwerkingen. Voor cyclosporine wordt aanbevolen de plasmaconcentraties en de klinische omstandigheden zorgvuldig te controleren na het starten of staken van de behandeling 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 theorie kan dit verhoogde plasmaconcentraties van bicalutamide tot gevolg hebben die zouden kunnen leiden tot een toename van de bijwerkingen.

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat bicalutamide het coumarine-anticoagulans, warfarine, kan verdringen van haar eiwitbindingsplaatsen. Er zijn meldingen geweest van een toegenomen werkzaamheid van warfarine en andere cumarine-anticoagulantia bij gelijktijdige toediening met bicalutamide. Daarom wordt aangeraden om de protrombinetijd nauwkeurig te controleren bij patiënten die reeds coumarine-anticoagulantia gebruiken indien bicalutamide 150 mg wordt gegeven wordt en dient een eventuele aanpassing van de dosering anti-coagulantia te worden overwogen.

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

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399		
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 4 van 10

geneesmiddelen, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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	Bijwerking
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 and 4.5)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longziekte ^e (fatale gevallen zijn gemeld).

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 5 van 10

Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominal pijn, Obstipatie Dyspepsie Flatulentie Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ^a
	Zelden	Leverfalen ^d (fatale gevallen zijn gemeld).
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Alopecia Hirsutism/haarhergroei Droge huid ^c Pruritus
	Zelden	Fotosensitiviteits reacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hematurie
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynecomastie en gevoeligheid van de borsten ^b
	Vaak	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Pijn op de borst, Oedeem
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Verhoogde PT/INR: Tijdens postmarketingsurveillance zijn gevallen gemeld van coumarine-anticoagulantia die een interactie aangaan met bicalutamide (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.

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 6 van 10

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: antiandrogenen, ATC-code: L02 B 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effectiviteit van bicalutamide 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 9,7 jaar toonde respectievelijk 36,6% en 38,17% 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 9,7 jaar mediane follow up met 31,4% mortaliteit (HR = 1,01; 95% BI 0,94 tot 1,09). Bij exploratoire subgroep analyse bleken er wel bepaalde trends te bestaan.

Data van progressie-vrije overleving en algehele overleving over tijd gebaseerd op Kaplan-Meier schattingen voor patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte zijn samengevat in de volgende tabellen:

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2411 Pag. 7 van 10

Tabel 2 Proportie van patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte met ziekteprogressie over tijd per therapie subgroep

Analyse populatie	Behandelings arm	Events (%) op 3 jaar	Events (%) op 5 jaar	Events (%) op 7 jaar	Events (%) op 10 jaar
“Watchful waiting” (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	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%
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 3 Algehele overleving (‘overall survival’) in patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte per behandelingssubgroep

Analyse populatie	Behandelingsarm	Events(%) op 3 years	Events(%) op 5 years	Events(%) op 7 years	Events (%) op 10 years
“Watchful waiting” (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%

Bij patiënten met plaatselijke ziekte die alleen bicalutamide kregen was er geen significant verschil in progressievrije overleving. Er was geen significant verschil in totale overleving bij patiënten met plaatselijke ziekte die bicalutamide als adjuvante therapie kregen, 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 plaatselijke ziekte, die anders zouden worden behandeld door waakzaam te wachten, was er ook een trend in de richting van verminderde overleving in vergelijking met placebo patiënten (HR=1,15, 95% BI 1,00 tot 1,32). Met het oog hierop is het baten-risicoprofiel voor het gebruik van bicalutamide niet gunstig voor patiënten met plaatselijke ziekte.

In een afzonderlijke studie werd de werkzaamheid van bicalutamide 150 mg voor de behandeling van patiënten met plaatselijk gevorderde niet-metastatische prostaatkanker waarvoor onmiddellijke castratie geïndiceerd was, aangetoond in een gecombineerde analyse van 2 studies met 480 niet eerder behandelde patiënten met niet- metastatische (M0) prostaatkanker. Bij 56% mortaliteit en een mediane follow-up van 6,3 jaar was er geen significant verschil tussen bicalutamide en castratie in overleving (HR = 1,05 [BI 0,81 tot 1,36]); de gelijkwaardigheid van de twee behandelingen kon echter niet statistisch worden geconcludeerd.

In een gecombineerde analyse van 2 studies met 805 eerder onbehandelde patiënten met metastatische (M1) ziekte bij 43% mortaliteit, werd aangetoond dat bicalutamide minder effectief was dan castratie in

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2411	Pag. 8 van 10

overlevingstijd (HR = 1,3 [BI 1,04 tot 1,65]), met een numeriek verschil in geschatte tijd tot overlijden van 42 dagen (6 weken) over mediane overlevingstijd van 2 jaar.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

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.

Biotransformatie

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

Bij dagelijkse toediening van 150 mg bicalutamide worden 'steady-state' plasmaconcentraties voor de (R)- enantiomeer van ongeveer 22 microgram per ml waargenomen. Bij 'steady state' bestaat 99% van alle circulerende enantiomeren uit de voornamelijk actieve (R)-enantiomeer.

Eliminatie

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.

Speciale patiëntengroepen

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.

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. 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 0,6 maal menselijke therapeutische concentraties bij de aanbevolen dosis van 150 mg). Geen herstel werd waargenomen 24 weken na voltooiing van de dosering in een 12-maanden durende rattenstudie (bij

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399		
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr.2411	Pag. 9 van 10

doses van ongeveer 0,9 maal menselijke concentraties bij de aanbevolen dosis voor de mens van 150 mg). Na 12 maanden herhaalde dosering bij honden (in doses van ongeveer 3 keer de humane therapeutische concentraties bij de aanbevolen dosis voor de mens van 150 mg) was de incidentie van testiculaire atrofie hetzelfde bij gedoseerde en controlehonden na een herstelperiode van 6 maanden. In een vruchtbaarheidsonderzoek (bij doses van ongeveer 0,6 keer de humane therapeutische concentraties bij de aanbevolen menselijke dosis van 150 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 <en andere instructies>

Bicalutamide Eugia 150 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

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

Bicalutamide Eugia 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 131399	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr.2411 Pag. 10 van 10

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

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

RVG 131399

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