

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide 150 PCH, filmomhulde tabletten 150 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg bicalutamide.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 99,75 mg lactose.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
witte tot bijna witte biconvexe omhulde tablet, met inscriptie "BCL" aan de ene kant en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bicalutamide 150 mg is geïndiceerd voor monotherapie of adjuvante behandeling voor radicale prostatectomie of radiotherapie bij patiënten met plaatselijk vergevorderde prostaatkanker met hoog risico op ziekteprogressie (zie rubriek 5.1).

Bicalutamide 150 mg als monotherapie is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde, niet-metastatische prostaatkanker voor wie chirurgische castratie of andere medische interventies niet geschikt of aanvaardbaar worden geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen, inclusief ouderen: de dosering is één 150 mg tablet via orale toediening eenmaal per dag.

Bicalutamide 150 mg moet continu worden ingenomen gedurende tenminste 2 jaar of totdat er progressie van de ziekte optreedt.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierinsufficiëntie.

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 2

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een milde leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie kan mogelijk verhoogde accumulatie optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof in dit middel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bicalutamide 150 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen en kinderen (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 moet gebeuren onder directe supervisie van een specialist.

Bicalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Onderzoeksgegevens suggereren dat de eliminatie langzamer kan zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, wat kan leiden tot een verhoogde accumulatie van bicalutamide. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van bicalutamide 150 mg bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

Regelmatig testen van de leverfunctie is nodig vanwege de kans op veranderingen in de lever. Het grotendeel van de veranderingen worden verwacht in 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). In dergelijke gevallen moet de behandeling met Bicalutamide 150 mg moet bij ernstige veranderingen gestaakt worden.

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 (CYP3A4) remt, voorzichtigheid is geboden wanneer geneesmiddelen die vooral worden gemetaboliseerd door CYP3A4 tegelijk worden toegediend (zie rubriek 4.3 en 4.5).

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 3

In zeldzame gevallen zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld bij patiënten die Bicalutamide 150 mg gebruiken. Patiënten moeten worden geadviseerd om direct 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.

Androgeen deprivatie therapie 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 adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 130 dagen na afloop van de behandeling met bicalutamide.

Potentiëring van de werkzaamheid van cumarineanticoagulantia is gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig therapie met bicalutamide en cumarineanticoagulantia ontvingen, wat kan leiden tot een toegenomen protrombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR). Sommige gevallen waren geassocieerd met het risico op een bloeding. Zorgvuldige monitoring van de PT/INR wordt geadviseerd en een dosisaanpassing van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat R-bicalutamide werkt als CYP 3A4-remmer, met een minder sterk remmend effect heeft op de werkzaamheid van CYP 2C9, 2C19 en 2D6.

Hoewel klinische onderzoek, waarbij antipyrine werd gebruikt als indicator van de cytochroom P450 (CYP) activiteit, geen aanwijzingen gaf dat er een mogelijke interactie zou zijn met bicalutamide, was de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) met wel 80% verhoogd na gelijktijdige toediening

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 4

van bicalutamide gedurende 28 dagen. Bij middelen met een smalle therapeutische index zou een dergelijke toename relevant kunnen zijn. Om die reden is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van bicalutamide met middelen als ciclosporine en calciumkanaalblockers. Bij deze geneesmiddelen kan een dosisverlaging nodig zijn, vooral als er aanwijzingen zijn van een versterkt effect of bijwerkingen. Aan het begin van de behandeling met bicalutamide en na staken ervan moeten de plasmaconcentraties en de klinische toestand van de patiënt frequent en regelmatig gecontroleerd worden. Bij ciclosporine is het aanbevolen om de plasmaconcentraties en klinische condities nauwkeurig te monitoren naar aanleiding van de start of het staken van de bicalutamidebehandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van bicalutamide met andere geneesmiddelen die de geneesmiddeloxidatie kunnen remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. In theorie zouden hierdoor de plasmaconcentraties van bicalutamide kunnen stijgen en wat theoretisch kan leiden tot een stijging in bijwerkingen.

In vitro onderzoek geeft aan dat bicalutamide de cumarineanticoagulant warfarine uit zijn eiwitbinding kan verdrijven. Er zijn meldingen geweest van een toegenomen werkzaamheid van warfarine en andere cumarine-anticoagulantia bij gelijktijdige toediening met bicalutamide. Het wordt dan ook aanbevolen de PT/INR zorgvuldig te monitoren bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met Bicalutamide 150 mg en met cumarineanticoagulantia en een aanpassing van de dosering van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Aangezien androgeen deprivatie 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 (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmische geneesmiddelen, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interactiestudies is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en dient niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding

Vruchtbaarheid

Bij mannelijk proefdieren is een omkeerbare vermindering van de vruchtbaarheid waargenomen (zie

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 5

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 beïnvloedt. Slaperigheid kan echter soms voorkomen. Patiënten die hier last van hebben moeten voorzichtig zijn.

4.8 Bijwerkingen

De volgende ongewenste bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met bicalutamide in combinatie met LHRH-analoog.

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Anemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheidsreacties, angioneurotisch oedeem en urticaria.

Voedings- en stofwisselingsaandoeningen

Vaak: Verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: Verminderd libido, depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:: Duizeligheid, slaperigheid.

Hartaandoeningen

Niet bekend QT verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bloedvataandoeningen

Vaak: Opvliegers.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Interstitiële longziekte^e (fatale gevallen zijn gemeld).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, obstipatie, dyspepsie, flatulentie, misselijkheid.

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 6

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ^a.
Zelden: Leverfalen (fatale gevallen zijn gemeld) ^d.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Uitslag.
Vaak: Alopecia, hirsutisme/haarhergroei, droge huid ^c, pruritus.
Zelden: Fotosensitiviteitsreactie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Hematurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: Gynecomastie, gevoeligheid van de borsten ^b.
Vaak: Erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Asthenie.
Vaak: Pijn op de borst, oedeem.

Onderzoeken

Vaak: Toename van het gewicht.

- ^a Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en waren vaak van voorbijgaande aard; ze verdwenen of verbeterden bij continuering van de behandeling of na staken ervan (zie rubriek 4.4).
- ^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 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.
- ^d 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 150mg EPC onderzoeken.

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 7

- ^e Opgenomen als bijwerkingen 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: er zijn meldingen gerapporteerd over cumarine-anticoagulantia die interageren met bicalutamide in postmarketingsurveillance (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er 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 komt onveranderd in de urine voor. Algemene ondersteunende zorg, waaronder het regelmatig monitoren van de vitale functies, is geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anti-androgenen, ATC code: L02BB03

Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen zonder andere endocriene activiteit. Het bindt zich aan het wildtype of de normale androgeenreceptor zonder de genexpressie te activeren, en remt op deze manier de stimulatie door androgenen. Regressie van prostaattumoren is het resultaat van deze remming. Klinisch gezien, kan bij een deel van de patiënten het stoppen van de behandeling met bicalutamide leiden tot het antiandrogeenonthoudingssyndroom.

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 (T1-T4, elk N-stadium, M0) 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 36,6% en 38,17% van alle patiënten behandeld met bicalutamide en patiënten behandeld met placebo objectieve respectievelijk tekenen van progressie van de ziekte.

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 8

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 van 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:

Tabel 1

Proportie van patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte met ziekte progressie over tijd per therapie subgroep

Analyse populatie	Behandel 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%
Radical prostatectomie (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	Placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 9

Tabel 2

Algehele overleving ('overall survival') in patiënten met plaatselijk vergevorderde ziekte per behandelings- subgroep

Analyse populatie	Behandel arm	Events (%) op 3 jaar	Events (%) op 5 jaar	Events (%) op 7 jaar	Events (%) op 10 jaar
'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 progressie-vrije overleving. Er was geen significant verschil in totale overleving bij patiënten met plaatselijke ziekte die bicalutamide als adjuncte 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 studie van 2 studies met 805 eerder onbehandelde patiënten met metastatische (M1) ziekte bij 43% mortaliteit, werd aangetoond dat Bicalutamide 150 mg minder effectief was dan castratie in 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 racemaat waarvan de anti-androgeenactiviteit vrijwel uitsluitend in het R-enantiomeer voorkomt.

Pediatrische patiënten

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

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 10

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Bicalutamide wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Er zijn geen aanwijzingen voor 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

De (S)-enantiomeer wordt snel geklaard in verhouding tot de (R)-enantiomeer, de laatste heeft een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer een week.

Bij dagelijkse toediening van Bicalutamide 150 mg accumuleert de (R)-enantiomeer in het plasma tot ongeveer het tienvoudige als gevolg van de lange halfwaardetijd.

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 klinische studie was de gemiddelde concentratie R-bicalutamide in sperma van mannen die bicalutamide 150 mg toegediend hadden gekregen 4,9 microgram/ml. De hoeveelheid bicalutamide die mogelijk aan een vrouwelijke partner tijdens de gemeenschap kan worden overgebracht is laag en door extrapolatie komt dit mogelijk overeen met ongeveer 0,3 microgram/kg. Dit is lager dan de concentratie die veranderingen bij het nageslacht van laboratoriumdieren teweeg brengt.

Speciale populaties

De farmacokinetiek van de (R)-enantiomeer wordt niet beïnvloed door leeftijd, nierinsufficiëntie of lichte tot matige leverinsufficiëntie. Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie de eliminatie van de (R)-enantiomeer uit het plasma langzamer is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een sterkwerkend anti-androgeen en een gemengde-functie oxidaseenzyminductor 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

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 11

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 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

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose
Povidon
Croscarmellose natrium
Natriumlaurylsulfaat
Lactosemonohydraat
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat (E572)

Coating:

Hypromellose (E464)
Polydextrose (E1200)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

BICALUTAMIDE 150 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 september 2019
Bladzijde : 12

Transparante PVC/PVdC/Al blisterverpakkingen, kartonnen doosje.
20, 28, 30, 40, 56, 60, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 34468, filmomhulde tabletten 150 mg.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 4 december 2007
Datum hernieuwing van de vergunning: 31 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 3, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2 en 5.3 : 5 mei 2019.

0919.15v.IL