


<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407	Pag. 1 van 8

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 50 mg bicalutamide.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elk tablet bevat 60,44 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet aan één kant gemerkt met BCM 50.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassen mannen, met inbegrip van ouderen*

Een tablet van 50 mg eenmaal per dag.

Toedieningsweg: oraal.

De behandeling met bicalutamide dient te worden gestart minstens 3 dagen voor het begin van een behandeling met een LHRH-analoog of tegelijk met de chirurgische castratie.

#### Speciale populaties

##### *Nierinsufficiëntie*

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.


##### *Leverinsufficiëntie*

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie.

Verhoogde accumulatie kan optreden bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

##### *Pediatrische patiënten*

Bicalutamide is niet geïndiceerd bij kinderen en adolescenten.

<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407	Pag. 2 van 8

### Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt met vloeistof.

### **4.3 Contra-indicaties**

Bicalutamide mag niet worden gegeven aan vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.6).

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bicalutamide mag niet samen worden toegediend met terfenadine, astemizol of cisapride (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De behandeling dient onder direct toezicht van een specialist te worden gestart.

Bicalutamide wordt gemetaboliseerd in de lever. Researchresultaten wijzen uit dat de eliminatie van bicalutamide trager kan verlopen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en dat dat zou kunnen leiden tot meer accumulatie van bicalutamide. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van bicalutamide door patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

Periodiek onderzoek van de leverfunctie moet worden overwogen om mogelijke veranderingen van de lever op te sporen. De meeste veranderingen zullen zich waarschijnlijk voordoen binnen de eerste 6 maanden van de behandeling met bicalutamide.

Ernstige leverbeschadiging werd zelden waargenomen met bicalutamide en fatale gevallen zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

De behandeling met bicalutamide moet worden stopgezet als de veranderingen ernstig zijn.


Een verlaging van de glucosetolerantie is waargenomen bij mannen die LHRH-analogen gebruiken. Dit kan zich manifesteren als diabetes of verlies van glykemische controle bij personen met een reeds bestaande diabetes. Daarom moet toezicht worden gehouden op de bloedglucose bij patiënten die bicalutamide gebruiken in combinatie met LHRH-analogen.

Voor bicalutamide is aangetoond dat het cytochroom P450 (CYP 3A4) remt. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP 3A4, (zie rubriek 4.3 en 4.5).

In zeldzame gevallen zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld bij patiënten die bicalutamide 50 mg gebruikten. Patiënten moeten worden geadviseerd om directe blootstelling aan overmatig zonlicht of UV-licht te vermijden terwijl ze bicalutamide 50 mg gebruiken en het gebruik van zonnefilters kan worden overwogen. In gevallen waarin de fotosensitiviteitsreactie hardnekkiger en/of ernstiger is, dient een geschikte symptomatische behandeling te worden gestart.

Androgeendepriatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-verlenging of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dienen artsen de baten-risicoverhouding, inclusief de mogelijkheid van torsade de pointes, te beoordelen voordat met bicalutamide wordt begonnen.

<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407	Pag. 3 van 8

Antiandrogeentherapie kan morfologische veranderingen in spermatozoa veroorzaken. Hoewel het effect van bicalutamide op de morfologie van sperma niet is geëvalueerd en dergelijke veranderingen niet zijn gemeld bij patiënten die bicalutamide kregen, dienen patiënten en/of hun partners adequate anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende 130 dagen na behandeling met bicalutamide

Potentiëring van coumarine-anticoagulerende effecten is gemeld bij patiënten die gelijktijdig met bicalutamide werden behandeld, wat kan resulteren in een verhoogde protrombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR). Sommige gevallen zijn in verband gebracht met een risico op bloedingen. Nauwlettende monitoring van PT/INR wordt geadviseerd en aanpassing van de dosis anticoagulantia dient te worden overwogen (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interactie 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 is geboden bij toediening van bicalutamide aan patiënten die geneesmiddelen innemen die de oxidatieprocessen in de lever remmen, bv. cimetidine en ketoconazol. Dat zou kunnen resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van bicalutamide, wat theoretisch kan leiden tot een toename van de bijwerkingen.

*In vitro* studies hebben aangetoond dat bicalutamide het coumarineanticoagulans warfarine van zijn eiwitbindingsplaatsen kan verdringen. 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).

Sinds androgeendeprivatie behandeling het QT-interval kan verlengen, het gelijktijdig gebruik van bicalutamide met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse

<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407	Pag. 4 van 8

III (bv amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmische geneesmiddelen, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. moet dit zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en mag niet aan zwangere vrouwen worden gegeven.

##### *Borstvoeding*

Bicalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen en mag niet aan vrouwen worden gegeven die borstvoeding geven.

##### *Vruchtbaarheid*

In dierstudies is een omkeerbare vermindering van de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Bij mannen moet worden uitgegaan van een periode van subfertiliteit of onvruchtbaarheid.

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


Het is onwaarschijnlijk dat bicalutamide effect heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. In een enkel geval kan echter slaperigheid optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten die hier last van hebben, dienen voorzichtig te zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen

	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed-en lymfestelsel	Zeer vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid, angioedeem en urticaria
Voedings-en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verminderd libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid
	Vaak	Slaperigheid
Cardiale stoornissen	Vaak	Myocardiale infarct (fatale gevallen zijn gemeld) <sup>4</sup> , hartfalen <sup>4</sup>
	Niet bekend	QT verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumstoornis	Soms	Interstitiële longziekte <sup>5</sup> (fatale gevallen zijn gemeld)
Aandoeningen van het maag-darmstelsel	Zeer vaak	Buikpijn, constipatie, misselijkheid
	Vaak	Dyspepsie, flatulentie
Lever-en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht,

<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2407      Pag. 5 van 8

		hypertransaminasaemie <sup>1</sup>
	Zelden	Leverfalen <sup>2</sup> (fatale gevallen zijn gemeld)
Huid-en onderhuid-aandoeningen	Vaak	Alopecia, hirsutisme / haargroei, droge huid, jeuk, huiduitslag
	Zelden	Overgevoeligheidsreactie
Nieren en urinewegstoornissen	Zeer vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynaecomastie en gevoelige borsten <sup>3</sup>
	Vaak	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening	Zeer vaak	Asthenie, oedeem
	Vaak	Pijn op de borst
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename
Hartstoornissen	Niet bekend	QT verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)

- <sup>1</sup> Leververanderingen zijn zelden ernstig en waren vaak van voorbijgaande aard, ze genazen of verbeterden ondanks voortzetting van de behandeling of na stopzetting van de behandeling.
- <sup>2</sup> Vermeld als een bijwerking volgens de beoordeling van in de handel gebrachte gegevens. De frequentie is bepaald door de gemelde ongewenste voorvallen van leverfalen bij patiënten die een behandeling ondergaan in de open label Bucalutamide arm van 150 mg EPC studies.
- <sup>3</sup> Kan verminderen bij concomitante castratie.
- <sup>4</sup> Dit is gemeld in een farmaco-epidemiologisch onderzoek naar het gebruik van LHRH-agonisten en anti-androgenen bij de behandeling van prostaatkanker. Het risico lijkt te zijn toegenomen wanneer bicalutamide 50 mg wordt gebruikt in combinatie met LHRH agonisten, maar er was geen duidelijke toename van het risico wanneer bicalutamide 150 mg werd gebruikt in een monotherapie om prostaatkanker te behandelen.
- <sup>5</sup> Vermeld als een bijwerking volgens de beoordeling van in de handel gebrachte gegevens. De frequentie is bepaald door de gemelde ongewenste voorvallen van interstitiële longontsteking in de gerandomiseerde behandelperiode van de 150 mg EPC studie.

Verhoogde PT/INR: Tijdens postmarketing-surveillance 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](http://www.lareb.nl).


#### **4.9 Overdosering**

Er is geen enkel geval van overdosering gerapporteerd. Er is geen specifiek antidotum; de behandeling is symptomatisch. Dialyse zal waarschijnlijk niet helpen omdat bicalutamide sterk eiwitgebonden is en niet in onveranderde vorm in de urine wordt teruggevonden. Algemene ondersteunende zorg met frequente monitoring van de vitale tekenen is geïndiceerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: antiandrogenen, ATC-code: L02 B B03.

<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407	Pag. 6 van 8

### Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen dat geen andere endocriene activiteit heeft. Het bindt aan androgeenreceptoren zonder de genexpressie te activeren en remt dus de androgene prikkel. Die remming resulteert in regressie van prostaatumoren.

Regressie van prostaatumoren kan een gevolg zijn van deze remming. Klinisch stopzetting kan leiden tot antiandrogeen ontwenningverschijnselen in een subgroep van patiënten.

Bicalutamide is een racemisch mengsel met zijn antiandrogene activiteit bijna uitsluitend in de (R) - enantiomeer.

## **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 is sterk eiwitgebonden (racemisch mengsel 96%, (R)-enantiomeer 99,6%) en wordt sterk gemetaboliseerd (door oxidatie en conjugatie met glucuronzuur). Zijn metabolieten worden via de nieren en de gal geëlimineerd in ongeveer gelijke proporties.

### Biotransformatie

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

Tijdens dagelijkse toediening van bicalutamide, accumuleert het (R)-enantiomeer in het plasma ongeveer 10-maal hoger als gevolg van z'n lange halfwaardetijd.

Steady-state plasmaconcentraties van de (R)-enantiomeer die ongeveer 9 microgram / ml bereiken zijn waargenomen tijdens de dagelijkse toediening van 50 mg doses van bicalutamide. Bij steady state is de overwegend actieve (R) -enantiomeer goed voor 99% van de totale circulerende enantiomeren.

### Eliminatie


In een klinische studie was de gemiddelde concentratie van de R-bicalutamide in sperma van mannen die bicalutamide 150 mg ontvangen 4,9 microgram / ml. De hoeveelheid bicalutamide mogelijk overgedragen tijdens geslachtsgemeenschap aan een vrouwelijke partner is laag en komt door extrapolatie mogelijk neer op ongeveer 0,3 microgram / kg. Dit is lager dan het vereiste dat veranderingen induceert in nakomelingen van proefdieren.

### Speciale populaties

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bicalutamide is een krachtig antiandrogeen en een gemengde functie oxidase enzyminductor bij dieren. Doelorgaan veranderingen, met inbegrip van de tumor inductie (Leydig-cellen, schildklier, lever) bij dieren, zijn gerelateerd aan deze activiteiten. Atrofie van tubuli seminiferi is een voorspeld klasse-effect met antiandrogenen en is waargenomen voor alle onderzochte soorten. Omkering van testiculaire atrofie vond plaats 4 maanden na voltooiing van de dosering in een 6 maanden durend onderzoek bij ratten (bij doses van ongeveer 1,5 keer de therapeutische concentraties bij de mens bij

<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407	Pag. 7 van 8

de aanbevolen dosis van 50 mg). Er werd geen herstel waargenomen 24 weken na voltooiing van de dosering in een 12 maanden durend onderzoek bij ratten (bij doses van ongeveer 2 keer de humane concentratie bij de aanbevolen humane dosis van 50 mg). Na 12 maanden herhaalde dosering bij honden (bij doseringen van ongeveer 7 keer de therapeutische concentraties bij de mens bij de aanbevolen dosering bij de mens van 50 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 1,5 keer de therapeutische concentraties bij de mens bij de aanbevolen dosis bij de mens van 50 mg) hadden mannetjesratten een langere tijd tot succesvolle paring onmiddellijk na 11 weken dosering; omkering werd waargenomen na 7 weken zonder dosering.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern van de tablet

Lactose monohydraat  
Povidon K-29/32  
Crospovidon  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Omhulling

Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 4.000

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking, doosje.

De verpakkingen bevatten 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 of 280 filmomhulde tabletten.


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1

<b>Bicalutamide Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 34712</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 2407	Pag. 8 van 8

3741 LN Baarn

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 34712

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

Eerste verlening van de vergunning: 14 december 2007

Hernieuwing van de vergunning: 21 april 2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 en 5.3: 28 februari 2024