

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bicalutamide EG 150 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 150 mg de bicalutamide.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé contient 181,32 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, portant l'inscription « BCM 150 » sur une face.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Bicalutamide EG 150 mg est indiqué en monothérapie ou comme traitement adjuvant d'une prostatectomie radicale ou d'une radiothérapie chez les patients ayant un cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression de la maladie (voir rubrique 5.1).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes de sexe masculin, y compris les patients âgés: La posologie est d'un comprimé de 150 mg, à prendre une fois par jour, par voie orale.

Bicalutamide EG 150 mg doit se prendre de manière continue pendant au moins 2 ans ou jusqu'à une progression de la maladie.

Insuffisance rénale:

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique:

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Une augmentation de l'accumulation peut se produire chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

#### 4.3 Contre-indications

Bicalutamide EG est contre-indiqué chez les femmes et les enfants (voir rubrique 4.6).

Hypersensibilité au bicalutamide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de terfénadine, d'astémizole ou de cisapride est contre-indiquée avec le bicalutamide (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'instauration du traitement doit s'effectuer sous la supervision directe d'un spécialiste.

Le bicalutamide est largement métabolisé dans le foie. Les données suggèrent que son élimination peut être plus lente chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère, ce qui pourrait donner lieu à une accumulation accrue du bicalutamide. Le bicalutamide doit donc s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Envisager la réalisation périodique de tests de fonction hépatique, vu la possibilité d'anomalies hépatiques. On s'attend à ce que la majorité de ces anomalies surviennent au cours des 6 premiers mois du traitement par bicalutamide.

Avec une dose de bicalutamide, on a rarement observé des anomalies hépatiques sévères et une insuffisance hépatique, et des décès ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Interrompre le traitement par bicalutamide si les anomalies sont sévères.

Chez les patients présentant une progression objective de la maladie avec une élévation des taux de PSA, envisager un arrêt du traitement par bicalutamide.

On a constaté que le bicalutamide inhibe le cytochrome P450 (CYP 3A4). La prudence est donc de rigueur lorsqu'on l'administre simultanément avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP 3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Le traitement par privation androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant simultanément des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris la possibilité de Torsade de pointes, avant d'initier un traitement par bicalutamide.

#### Excipients

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-a.-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études *in vitro* ont révélé que l'énantiomère R du bicalutamide est un inhibiteur du CYP 3A4 exerçant des effets inhibiteurs plus faibles sur l'activité des CYP 2C9, 2C19 et 2D6. Même si des études cliniques utilisant l'antipyrine comme marqueur de l'activité du cytochrome P450 (CYP) n'ont révélé aucun signe d'interaction médicamenteuse avec le bicalutamide, l'exposition moyenne au midazolam (ASC) augmentait de jusqu'à 80 % après l'administration concomitante de bicalutamide pendant 28 jours. Pour les médicaments ayant un index thérapeutique étroit, une telle augmentation pourrait s'avérer significative. L'utilisation concomitante de terféndine, d'astémizole et de cisapride est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de bicalutamide et de composés tels que la ciclosporine et les antagonistes calciques. Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire pour ces médicaments, en particulier s'il existe des signes d'augmentation de l'effet médicamenteux ou d'effets indésirables. Pour la ciclosporine, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations plasmatiques et l'état clinique après l'instauration ou l'arrêt du traitement par bicalutamide.

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit le bicalutamide avec d'autres médicaments pouvant inhiber l'oxydation des médicaments, p. ex. la cimétidine et le kétoconazole. En théorie, cela pourrait donner lieu à une augmentation des concentrations plasmatiques de bicalutamide, ce qui peut théoriquement induire une augmentation des effets secondaires.

Des études *in vitro* ont révélé que le bicalutamide peut déplacer la warfarine, un anticoagulant coumarinique, de son site de liaison protéique. Il est donc recommandé de surveiller étroitement le temps de prothrombine si l'on instaure un traitement par bicalutamide chez des patients recevant déjà des anticoagulants coumariniques.

Etant donné que le traitement par privation androgénique peut allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de bicalutamide avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments susceptibles d'induire des Torsades de Pointes, tels que les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être étroitement évaluée (voir rubrique 4.4).

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Bicalutamide EG est contre-indiqué chez les femmes et ne doit pas être administré aux femmes enceintes ni aux mères allaitantes.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est peu probable que Bicalutamide EG altère l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il faut néanmoins noter qu'une somnolence peut occasionnellement survenir. Tout patient affecté par un tel effet se doit d'être prudent.

#### 4.8 Effets indésirables

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante: Très fréquent ( $\square$  1/10); fréquent ( $\square$  1/100, < 1/10); peu fréquent ( $\square$  1/1 000, < 1/100); rare ( $\square$  1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1: fréquence des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Bicalutamide EG 150 mg (monothérapie)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité, œdème angioneurotique et urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Diminution de la libido, dépression
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissements, somnolence
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle <sup>e</sup> (des décès ont été rapportés).
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées

Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatotoxicité, ictère, taux excessifs de transaminases <sup>a</sup>
	Rare	Insuffisance hépatique <sup>d</sup> (des décès ont été rapportés).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Alopécie, hirsutisme/repousse des cheveux, sécheresse cutanée <sup>c</sup> , prurit
	Rare	Réaction de photosensibilisation
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Gynécomastie et tension mammaire <sup>b</sup>
	Fréquent	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie
	Fréquent	Douleur thoracique, œdème
Investigations	Fréquent	Prise de poids
	Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)

<sup>a</sup> Les anomalies hépatiques sont rarement sévères et étaient fréquemment transitoires, se résolvant ou s'améliorant lors de la poursuite du traitement ou après son arrêt.

<sup>b</sup> La majorité des patients recevant 150 mg de bicalutamide en monothérapie présentent une gynécomastie et/ou une douleur mammaire. Au cours des études, ces symptômes étaient considérés comme sévères chez jusqu'à 5 % des patients. Il est possible que la gynécomastie ne disparaisse pas spontanément après l'arrêt de la thérapie, en particulier après un traitement prolongé.

<sup>c</sup> Sur base des conventions d'encodage utilisées lors des études EPC les effets indésirables d'«assèchement cutané» étaient encodés sous la terminologie COSTART d'«éruption cutanée». Dès lors, aucune description de fréquence séparée ne peut être déterminée pour la dose de bicalutamide à 150 mg mais la même fréquence que celle de la dose de 50 mg est présumée.

<sup>d</sup> Signalée comme effet indésirable suite à une révision des données après commercialisation. La fréquence a été déterminée sur la base de l'incidence des effets indésirables rapportés d'insuffisance hépatique chez les patients du bras bicalutamide recevant le traitement au cours de la phase en ouvert lors des études EPC avec la dose de 150 mg.

<sup>e</sup> Signalée comme effet indésirable suite à une révision des données après commercialisation. La fréquence a été déterminée sur la base de l'incidence des effets indésirables rapportés de pneumopathie interstitielle au cours de la phase de traitement randomisée lors des études EPC réalisées avec la dose de 150 mg.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
Fax: (+33) 3 83 65 61 33  
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Allée Marconi – Villa Louvigny  
L-2120 Luxembourg  
Tél.: (+352) 2478 5592  
Fax: (+352) 2479 5615  
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

#### **4.9 Surdosage**

Chez l'être humain, il n'y a aucune expérience de surdosage. Il n'existe aucun antidote spécifique ; le traitement doit être symptomatique. La dialyse peut s'avérer inutile car le bicalutamide se lie fortement aux protéines et ne se retrouve pas dans l'urine sous forme inchangée. La prise des mesures générales de soutien, incluant un contrôle fréquent des signes vitaux, est indiquée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anti-androgènes, code ATC: L02BB03.

Le bicalutamide est un anti-androgène non stéroïdien, dépourvu de toute autre activité endocrinienne. Il se lie aux récepteurs androgéniques de type sauvage ou normal sans activer l'expression génique, et inhibe donc le stimulus androgénique. La régression des tumeurs prostatiques résulte de cette inhibition. Cliniquement, l'interruption du traitement par bicalutamide peut induire le « syndrome de sevrage aux anti-androgènes » dans un sous-groupe de patients.

Le traitement par Bicalutamide 150 mg a été étudié chez des patients ayant un cancer de la prostate non métastatique localisé (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localement avancé (T3-T4, tout N, M0 ; T1-T2, N+, M0), lors d'une analyse combinée de trois études contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle chez 8 113 patients, à qui l'on a administré le bicalutamide en hormonothérapie immédiate ou en traitement adjuvant d'une prostatectomie radicale ou d'une radiothérapie (principalement irradiation externe). A 9,7 ans de suivi médian, 36,6 % de tous les patients traités par bicalutamide et 38,17 % de tous les patients ayant reçu le placebo ont présenté une progression objective de la maladie.

On a observé une réduction du risque de progression objective de la maladie dans la plupart des groupes de patients mais elle était plus marquée chez les patients présentant le risque le plus élevé de progression de la maladie. Les cliniciens peuvent donc décider que la stratégie médicale optimale pour un patient à faible risque de progression de la maladie, en particulier dans le cadre d'un traitement adjuvant après une prostatectomie radicale, consiste à différer le traitement hormonal jusqu'à l'apparition de signes d'une progression de la maladie.

A 9,7 ans de suivi médian, on n'a observé aucune différence en termes de survie globale, avec une mortalité de 31,4 % (HR = 1,01 ; intervalle de confiance à 95 %: 0,94-1,09). Néanmoins, certaines tendances apparaissaient lors des analyses exploratoires de sous-groupes.

Les données concernant la survie sans progression et la survie globale au cours du temps, sur base d'estimations de Kaplan-Meier, chez les patients ayant une maladie localement avancée sont résumées dans les tableaux ci-dessous:

*Tableau 2: Pourcentage de patients ayant une maladie localement avancée s'accompagnant d'une progression de la maladie au cours du temps, par sous-groupe thérapeutique*

Population de l'analyse	Bras de traitement	Événements (%) à 3 ans	Événements (%) à 5 ans	Événements (%) à 7 ans	Événements (%) à 10 ans
Abstention sous surveillance (n=657)	Bicalutamide 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radiothérapie (n=305)	Bicalutamide 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Prostatectomie radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tableau 3: Survie globale en cas de maladie localement avancée, par sous-groupe de traitement

Population de l'analyse	Bras de traitement	Événements (%) à 3 ans	Événements (%) à 5 ans	Événements (%) à 7 ans	Événements (%) à 10 ans
Abstention sous surveillance (n=657)	Bicalutamide 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radiothérapie (n=305)	Bicalutamide 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Prostatectomie radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Pour les patients ayant une maladie localisée et recevant une monothérapie par bicalutamide, il n'existait aucune différence significative en termes de survie sans progression. Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale chez les patients ayant une maladie localisée et ayant reçu du bicalutamide à raison de 150 mg en traitement adjuvant après une radiothérapie (HR=0,98 ; IC à 95 % : 0,80-1,20) ou une prostatectomie radicale (HR=1,03 ; IC à 95 % : 0,85-1,25). Chez les patients ayant une maladie localisée qui auraient normalement été pris en charge par une attitude attentiste, on observait également que la survie avait tendance à diminuer, par comparaison aux patients sous placebo (HR=1,15 ; IC à 95 % : 1,00-1,32). Au vu de ces résultats, le rapport risques/bénéfices de l'utilisation de bicalutamide est considéré comme n'étant pas favorable chez les patients ayant une maladie localisée.

Dans un programme séparé, on a démontré l'efficacité du bicalutamide à une dose de 150 mg dans le traitement des patients ayant un cancer de la prostate localement avancé non métastatique et présentant une indication de castration immédiate, au cours d'une analyse combinée de 2 études incluant 480 patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique (M0) et n'ayant reçu aucun traitement préalable. Avec une mortalité de 56 % et un suivi médian de 6,3 ans, il n'existait aucune différence significative en termes de survie (hazard ratio = 1,05 (IC: 0,81-1,36)) entre le groupe traité par bicalutamide 150 mg et le groupe traité par castration ; néanmoins, il est impossible de tirer des conclusions statistiques concernant l'équivalence des deux traitements.

Au cours d'une analyse combinée de 2 études incluant 805 patients atteints d'une maladie métastatique (M1) et n'ayant reçu aucun traitement préalable, avec une mortalité de 43 %, on a démontré que le traitement par 150 mg de bicalutamide est moins efficace que la castration en termes de durée de la survie (hazard ratio = 1,30 [IC: 1,04 – 1,65]), avec une différence numérique de l'estimation du délai de survenue du décès de 42 jours (6 semaines) sur une durée médiane de survie de 2 ans.

Le bicalutamide est un mélange racémique dont l'activité anti-androgénique est presque totalement due à l'énantiomère (R).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le bicalutamide est bien absorbé après administration orale. Il n'existe aucun signe d'un effet cliniquement significatif de la nourriture sur la biodisponibilité.

L'énantiomère (S) s'élimine rapidement par rapport à l'énantiomère (R), dont la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 1 semaine.

En cas d'administration quotidienne régulière de bicalutamide, l'accumulation de l'énantiomère (R) est environ dix fois plus élevée dans le plasma, en raison de sa longue demi-vie d'élimination.

À l'état d'équilibre, des concentrations plasmatiques de l'énantiomère (R) d'environ 22 microgrammes/ml sont observées en cas d'une administration quotidienne de 150 mg de bicalutamide. À l'état d'équilibre, l'énantiomère (R), qui est principalement actif, représente 99 % de la totalité des énantiomères circulants.

La pharmacocinétique de l'énantiomère (R) ne se modifie pas avec l'âge ni en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il existe des éléments indiquant que l'élimination de l'énantiomère (R) du plasma est plus lente chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Le taux de liaison du bicalutamide aux protéines plasmatiques est élevé (mélange racémique: 96 %, énantiomère (R) > 99 %). Il est entièrement métabolisé (oxydation et glucuroconjugaison): ses métabolites s'éliminent par voie rénale et biliaire, en proportions plus ou moins équivalentes.

Au cours d'une étude clinique, les concentrations moyennes de R-bicalutamide étaient de 4,9 microgrammes/ml dans le sperme des hommes recevant 150 mg de bicalutamide. La quantité de bicalutamide susceptible d'être transmise à une femme au cours d'un rapport sexuel est faible et équivaut à environ 0,3 microgramme/kg, ce qui est inférieur à la quantité nécessaire pour induire des anomalies chez les descendants d'animaux de laboratoire.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Chez l'animal, le bicalutamide est un anti-androgène puissant et un inducteur des oxydases à fonction mixte. Les modifications observées chez l'animal au niveau des organes-cibles, incluant une induction tumorale (cellules de Leydig, thyroïde, foie), sont associées à ces activités. Aucune induction enzymatique n'a été observée chez l'être humain et aucun de ces résultats n'est considéré comme étant pertinent concernant le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate. Une atrophie des tubules séminifères est un effet de classe prévisible avec les anti-androgènes et a été observée chez toutes les espèces étudiées. Après une étude de toxicité en administration répétée de 12 mois réalisée chez le rat, l'atrophie testiculaire était totalement réversible après 24 semaines, même si au cours d'études des fonctions de reproduction, l'inversion fonctionnelle apparaissait 7 semaines après la fin d'une période d'administration de 11 semaines. Chez l'homme, il faut s'attendre à une période de fertilité réduite ou d'infertilité.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Povidone K-29/32

Crospovidone

Laurylsulfate de sodium

Stéarate de magnésium

#### Enrobage:

Lactose monohydraté

Hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol 4 000

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballage sous plaquettes en PVC/PE/PVDC/Al, boîte.

L'emballage contient 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 ou 280 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
B-1020 Bruxelles

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE381841

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 09 décembre 2010

Date de dernier renouvellement: 02 novembre 2017

## **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 10/2022

Date de mise à jour du texte: 05/2020