

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bicalutamide EG 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé pelliculé contient 50 mg de bicalutamide.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé contient 60 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer de la prostate métastasé

Traitement du cancer de la prostate métastasé en association à un traitement par analogues de la LHRH (facteur de libération de l'hormone lutéinisante) ou à une castration chirurgicale (dose quotidienne à 50 mg de bicalutamide).

Cancer de la prostate localement métastasé

Le bicalutamide (dose quotidienne de 150 mg) est indiqué, soit en monothérapie, soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement métastasé, à haut risque de progression de la maladie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes, y compris les personnes âgées

Cancer de la prostate métastasé

Un comprimé de 50 mg une fois par jour.

Le traitement par bicalutamide doit débuter au moins 3 jours avant l'initiation du traitement par analogues de la LHRH, ou en même temps que la castration chirurgicale.

Cancer de la prostate localement métastasé

Trois comprimés de 50 mg (150 mg) une fois par jour.

Bicalutamide 150 mg doit être pris sans interruption durant au moins 2 ans ou jusqu'à la progression de la maladie.

Enfants et adolescents

Le bicalutamide n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. L'expérience avec l'utilisation de bicalutamide chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est nulle (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère. Une augmentation de l'accumulation peut se produire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide.

4.3 Contre-indications

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

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bicalutamide EG est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents de toxicité hépatique associée à la prise de bicalutamide.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'initiation du traitement se fera sous la surveillance directe d'un spécialiste et, par la suite, les patients feront l'objet d'un contrôle régulier.

Le bicalutamide est largement métabolisé dans le foie. Les résultats des recherches suggèrent que l'élimination du bicalutamide se déroule peut-être plus lentement chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, pouvant ainsi entraîner une accumulation plus élevée du bicalutamide. Dès lors, le bicalutamide sera utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Des changements hépatiques sévères et une insuffisance hépatique liés au bicalutamide ont été rarement observés et des décès ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Le traitement par bicalutamide sera arrêté en cas de changements sévères.

Des tests périodiques de la fonction hépatique sont justifiés afin de détecter des changements hépatiques éventuels. On s'attend à ce que la plupart des changements surviennent dans les 6 premiers mois du traitement par bicalutamide.

Une réduction de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes recevant des agonistes de la LHRH. Ceci peut se manifester sous la forme de diabète ou d'une perte du contrôle glycémique chez les personnes souffrant d'un diabète préexistant. Dès lors, de l'attention doit être prêtée à la surveillance du taux de glucose dans le sang chez les patients prenant du bicalutamide en association avec des agonistes de la LHRH.

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).

Etant donné le manque d'expérience quant à l'utilisation de bicalutamide chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le bicalutamide ne pourra être utilisé qu'avec précaution chez ces patients.

Un contrôle périodique de la fonction cardiaque est conseillé chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque.

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

Le produit contient du lactose. 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.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune interaction pharmacologique ou pharmacocinétique n'a été démontrée entre le bicalutamide et les analogues de la LHRH.

Les études *in vitro* ont démontré que le l'énantiomère R de bicalutamide est un inhibiteur du CYP 3A4 ayant un effet inhibiteur plus faible sur l'activité du CYP 2C9, 2C19 et 2D6.

Bien que les études cliniques, utilisant de l'antipyrine comme marqueur de l'activité du cytochrome P450 (CYP), n'aient pas indiqué de potentiel d'interaction médicamenteuse avec le bicalutamide, l'exposition moyenne (ASC) du midazolam avait augmenté de 80% maximum après l'administration concomitante de bicalutamide durant 28 jours. Pour les médicaments présentant un indice thérapeutique étroit, une telle augmentation pourrait être significative. A ce titre, l'utilisation concomitante de terfénadine, d'astémizole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et la prudence est de rigueur lorsque le bicalutamide est administré en concomitance avec des substances telles que la ciclosporine et les bloqueurs des canaux calciques. Une réduction de la dose peut se révéler nécessaire pour ces médicaments, tout particulièrement, lorsqu'il y a des signes d'effets indésirables ou renforcés. Pour la ciclosporine, il est conseillé de suivre étroitement les concentrations plasmatiques et l'affection clinique après l'initiation ou l'arrêt d'un traitement par bicalutamide.

La prudence est de mise lorsque le bicalutamide est administré aux patients prenant des inhibiteurs des processus d'oxydation hépatique, p. ex. la cimétidine et le kétoconazole, car cette association est susceptible d'entraîner une élévation des concentrations plasmatiques du bicalutamide, pouvant conduire théoriquement à une augmentation des effets indésirables.

Les études *in vitro* ont révélé que le bicalutamide présente un potentiel de déplacement de la warfarine, un anticoagulant coumarinique, de ses sites de fixation aux protéines. Dès lors, un contrôle méticuleux du temps de prothrombine est recommandé lors de l'initiation du traitement par bicalutamide chez les patients déjà sous traitement par 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

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et ne sera pas administré aux femmes enceintes ou aux mères qui allaitent.

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

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il faut cependant tenir compte du fait que des vertiges ou de la somnolence peuvent se produire (voir rubrique 4.8). La prudence est de rigueur chez les patients atteints de ces effets.

4.8 Effets indésirables

Dans cette rubrique, les effets indésirables sont définis comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent: Anémie

Très rare: Trombocytopénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: Réactions d'hypersensibilité, y compris œdème angioneurotique et urticaire

Affections du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: Diabète sucré, diminution de l'appétit

Peu fréquent: Hyperglycémie, perte de poids

Affections psychiatriques

Très fréquent: Diminution de la libido

Fréquent: Dépression

Affections du système nerveux

Très fréquent: Vertiges

Fréquent: Somnolence

Peu fréquent: Insomnie

Affections cardiaques

Fréquent: Infarctus du myocarde (des décès ont été rapportés)⁶, insuffisance cardiaque⁶

Très rare: Angine de poitrine, troubles de conduction y compris allongement de l'intervalle PR et QT, arythmies et changements non spécifiques de l'ECG.

Affections vasculaires

Très fréquent: Bouffées de chaleur

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Maladie pulmonaire interstitielle⁴ (des décès ont été rapportés), dyspnée

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: Douleur abdominale, constipation, nausées

Fréquent: Diarrhée, dyspepsie, flatulence

Peu fréquent: Sécheresse buccale

Rare: Vomissements

Affections hépatobiliaires

Fréquent: Changements hépatiques (élévation des taux de transaminases, bilirubinémie, hépatomégalie, cholestase et jaunisse)¹, hépatotoxicité

Rare: Insuffisance hépatique sévère, décompensation hépatique^{2,5} (des décès ont été rapportés)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: Prurit, assèchement cutané, éruption, éruption maculopapulaire, sueurs, hirsutisme/repousse de cheveux, alopecie

Rare: Réaction de photosensibilisation

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent: Hématurie

Peu fréquent: Nycturie

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent: Dysfonction érectile, impuissance, sensibilité mammaire³, gynécomastie³

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: Asthénie, œdème (visage, extrémités, tronc)

Fréquent: Douleurs générales, douleurs pelviennes, frissons, douleurs thoraciques

Peu fréquent: Céphalées, douleurs au dos, douleurs à la nuque

Investigations

Fréquent: Prise de poids

Fréquence indéterminée: Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)

¹ Les changements hépatiques sont rarement sévères et étaient souvent de nature passagère; Ils disparaissaient ou s'amélioraient avec la poursuite du traitement ou à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

² Une décompensation hépatique s'est très rarement produite chez les patients traités par bicalutamide, mais un lien causal n'a pas été établi à coup sûr. Des tests périodiques de la fonction hépatique doivent être pris en considération (voir également rubrique 4.4).

³ Peut être réduit du fait de la castration associée.

⁴ 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 pneumonie interstitielle dans la période de traitement randomisé lors des études EPC avec la dose de 150 mg.

⁵ Signalé 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 décompensation rénale chez les patients traités dans le bras de bicalutamide à 150 mg en ouvert lors des études EPC.

⁶ Observés dans une étude pharmaco-épidémiologique d'agonistes de la LHRH et d'antiandrogènes utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque semblait avoir augmenté lorsque le bicalutamide à 50 mg était utilisé en association avec des agonistes de la LHRH, mais aucune augmentation du risque n'a été démontrée, lorsque le bicalutamide à 150 mg était utilisé en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate.

De plus, une insuffisance cardiaque a été rapportée lors d'essais cliniques (comme un effet indésirable possible selon les cliniciens impliqués dans les investigations, avec une fréquence de plus de 1%) durant le traitement par bicalutamide et un analogue de la LHRH. Aucune preuve de relation causale avec un traitement médicamenteux n'a été mise en évidence.

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

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

On ne dispose d'aucune donnée relative au surdosage chez l'homme. Etant donné que le bicalutamide fait partie des anilides, il y a un risque théorique de développement de méthémoglobinémie. La méthémoglobinémie a été observée chez les animaux après un surdosage. Par conséquent, un patient présentant une intoxication aiguë est susceptible d'être cyanotique. En l'absence d'un antidote spécifique, le traitement devra être symptomatique.

En raison de la forte liaison du bicalutamide aux protéines et de sa forme métabolisée dans les urines, la dialyse n'est probablement pas appropriée. Un traitement de soutien général, y compris la surveillance fréquente des signes vitaux, est indiqué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes hormonaux et substances apparentées, antiandrogènes.
Code ATC: L 02 BB03.

Le bicalutamide est un antiandrogène non stéroïdien, spécifique des récepteurs androgéniques, dépourvu de toute autre activité endocrinienne.

Il induit une régression du cancer prostatique en bloquant, au niveau des récepteurs, l'activité des androgènes. Sur le plan clinique, l'arrêt du traitement par bicalutamide peut entraîner un syndrome de sevrage chez certains patients.

Le bicalutamide est un racémique dont l'activité antiandrogène appartient presque exclusivement à l'énantiomère (R).

Bicalutamide 150 mg a été étudié pour le traitement des patients présentant 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). Il a fait l'objet d'une analyse combinée de 3 études contrôlées versus placebo, en double aveugle, portant sur 8113 patients, dans lesquelles le bicalutamide a été donné en traitement hormonal immédiat ou en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale ou à une radiothérapie (principalement irradiation externe). A 7,4 ans de suivi médian, 27,4% des patients traités par

bicalutamide et 30,7% des patients traités par placebo ont présenté une progression objective de la maladie.

Une réduction du risque de progression de la maladie objective a été observée dans la plupart des groupes de patients mais elle était plus prononcée chez les patients à haut risque de progression de la maladie. Par conséquent, les cliniciens pourraient décider que la stratégie médicale optimale pour un patient à risque faible de progression de la maladie, en particulier en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale, soit de différer le traitement hormonal à l'apparition des signes de progression de la maladie.

Aucune différence en survie globale n'a été observée à 7,4 ans de suivi médian avec 22,9% de mortalité (HR= 0,99; 95% CI 0,91 à 1,09). Cependant, quelques tendances étaient visibles dans les analyses exploratoires de sous-groupes.

Les données de survie sans progression et de survie globale des patients au stade localement avancé sont résumées dans les tableaux ci-après:

Tableau 1: Survie sans progression au stade localement avancé en fonction du sous-groupe traité

Population analysée	Evènements (%) parmi les patients sous bicalutamide	Evènements (%) parmi les patients sous placebo	Hazard ratio (IC 95%)
Abstention surveillance	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 à 0,73)
Radiothérapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 à 0,78)
Prostatectomie radicale	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 à 0,91)

Tableau 2: Survie globale au stade localement avancé en fonction du sous-groupe traité

Population analysée	Evènements (%) parmi les patients sous bicalutamide	Evènements (%) parmi les patients sous placebo	Hazard ratio (IC 95%)
Abstention surveillance	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 à 1,01)
Radiothérapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 à 0,95)
Prostatectomie radicale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 à 1,39)

Pour les patients au stade localisé traités par bicalutamide seul, il n'existait pas de différence significative sur la survie sans progression. Chez ces patients il existait également une tendance à une diminution de la survie en comparaison aux patients traités par placebo (HR=1,16; 95% CI 0,99 à 1,37). Sur la base de ces résultats, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par bicalutamide n'est pas considéré comme favorable dans ce groupe de patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le bicalutamide est bien absorbé après administration orale. Aucune indication ne montre un effet cliniquement significatif de la nourriture sur la biodisponibilité.

L'énantiomère (S) est plus rapidement éliminé que l'énantiomère (R) dont la demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ une semaine.

Après une administration de longue durée de bicalutamide, la concentration plasmatique maximale de l'énantiomère (R) correspond à une concentration environ 10 fois supérieure à celle mesurées après une prise unique de 50 mg de bicalutamide.

Une posologie quotidienne de 50 mg de bicalutamide donnera lieu à une concentration en état d'équilibre de l'énantiomère (R) de l'ordre de 9 µg/ml et de par sa longue demi-vie d'élimination, l'état d'équilibre est atteint après environ 1 mois de traitement.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère (R) ne sont pas modifiés par l'âge, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique légère ou modérée. Il y a des signes d'une élimination plasmatique retardée de l'énantiomère (R) chez les patients souffrant d'une diminution sévère de la fonction hépatique.

Le bicalutamide est fortement lié aux protéines (racémique jusqu'à 96%, énantiomère (R) > 99 %) et est largement métabolisé (par oxydation et glycuconjugaion). Ses métabolites sont éliminés par voies rénale et biliaire en proportions approximativement égales.

Dans une étude clinique, la concentration moyenne de l'énantiomère (R) dans le liquide séminal des hommes recevant du bicalutamide (150 mg/jour) était de 4,9 µg/ml. La quantité de bicalutamide potentiellement délivrée au partenaire féminin pendant l'acte sexuel est faible (approximativement 0,3 µg/kg). Ceci est en-dessous du seuil pouvant entraîner des modifications chez les descendants d'animaux de laboratoire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le bicalutamide est un antagoniste des récepteurs androgéniques chez les animaux de laboratoire et l'homme.

L'action pharmacologique secondaire principale est l'induction de l'enzyme (CYP450) oxydative mixte dans le foie. Une induction enzymatique n'a pas été observée chez l'homme. Les modifications des organes cibles chez les animaux sont clairement liées à l'action pharmacologique primaire et secondaire du bicalutamide. Celles-ci comprennent l'involution des tissus dépendant des androgènes; les adénomes folliculaires thyroïdiens, les hyperplasies du foie et des cellules de Leydig, les néoplasies ou le cancer, les troubles au niveau de la différenciation sexuelle des descendants masculins et la réduction réversible de la fertilité chez les mâles. Aucun potentiel mutagénique n'a été révélé lors des études de génotoxicité du bicalutamide. Aucun effet indésirable observé chez les animaux n'a été considéré pertinent dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastasé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

Lactose monohydraté

Glycolate d'amidon sodique (Type A)

Povidone K30

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Dioxyde de titane (E171)

Hypromellose

Macrogol 400

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

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium ou PVC/PVDC/aluminium)

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 MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE316276

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

Date de première autorisation: 14/04/2008
Date de dernier renouvellement: 07 juillet 2016

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

Date d'approbation du texte: 06/2020
Date de mise à jour du texte: 05/2020