

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bicalutamide Teva 50 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de bicalutamide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 33,25 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés biconvexes de couleur blanche à blanc cassé, portant la mention « 93 » sur une face et « 220 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du cancer de la prostate avancé en association avec un analogue de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LH-RH) ou avec la castration chirurgicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes, y compris les personnes âgées

Un comprimé (50 mg) une fois par jour.

Le traitement par Bicalutamide Teva doit commencer au moment de l'instauration d'un analogue de la LH-RH ou de la castration chirurgicale.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une légère insuffisance hépatique. Une accumulation accrue peut survenir chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les enfants (voir rubrique 4.3.).

4.3 Contre-indications

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

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et les enfants (voir rubrique 4.6).

L'administration simultanée de terfénadine, d'astémizole ou de cisapride et de Bicalutamide Teva est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Instaurer le traitement sous la supervision directe d'un spécialiste.

Le bicalutamide est fortement métabolisé par le foie. Les données semblent indiquer que l'élimination peut être plus lente chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, ce qui peut entraîner une accumulation plus importante du bicalutamide. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration de Bicalutamide Teva à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Envisager un examen hépatique régulier vu la possibilité d'anomalies hépatiques. On s'attend à ce que la plupart des anomalies surviennent durant les 6 premiers mois du traitement par Bicalutamide Teva.

Des cas rares d'anomalies sévères de la fonction hépatique et d'insuffisance hépatique ont été observés en cas d'utilisation de bicalutamide et des issues fatales ont été signalées (voir rubrique 4.8) ; arrêter le traitement par bicalutamide en cas d'anomalies sévères.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez des hommes ayant reçu des agonistes de la LHRH. Elle peut se manifester sous la forme d'un diabète ou d'une détérioration du contrôle glycémique chez les personnes ayant un diabète préexistant. Un contrôle de la glycémie est donc à envisager chez les patients recevant le bicalutamide en association avec des agonistes de la LHRH.

Le bicalutamide semble inhiber le cytochrome P450 (CYP3A4) ; la prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante avec les médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

Chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement du QT et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport risque/bénéfice, y compris la possibilité de Torsade de pointes, avant d'initier un traitement avec Bicalutamide Teva.

La thérapie anti-androgénique peut causer des changements morphologiques dans les cellules du sperme. Bien que l'influence du bicalutamide sur la morphologie des cellules de sperme n'ait

pas été évaluée et que de tels changements n'ont pas été rapportés chez les patients traités par Bicalutamide Teva, les patients et/ou leur partenaire doivent utiliser une contraception adéquate pendant le traitement avec Bicalutamide Teva et pendant 130 jours après l'arrêt du traitement.

Un renforcement des effets anticoagulants de la coumarine a été rapporté chez des patients recevant un traitement concomitant par Bicalutamide Teva. Cela peut entraîner une prolongation du temps de prothrombine (PT) et une élévation de l'INR (International Normalise Ratio) augmenté. Dans certains cas, ceci a été associé à un risque de saignement. Il est recommandé de suivre de près le PT/INR et une adaptation de la dose de l'anticoagulant doit être envisagée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Excipients

Lactose

Ce médicament 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.

Sodium

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

Il n'a pas été mis en évidence d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques entre le bicalutamide et les analogues de la LHRH.

Les études in vitro ont montré que l'énantiomère (R) du bicalutamide est un inhibiteur du cytochrome CYP 3A4 et qu'il exerce des effets inhibiteurs moindres sur l'activité sur les cytochromes CYP 2C9, 2C19 et 2D6.

Bien que les études cliniques utilisant l'antipyrine comme marqueur de l'activité du cytochrome P450 (CYP) n'aient pas mis en évidence d'interactions médicamenteuses potentielles avec le bicalutamide, l'augmentation de l'exposition moyenne au midazolam (ASC) peut aller jusqu'à 80 % après la co-administration de bicalutamide pendant 28 jours. Une telle augmentation peut avoir des répercussions cliniques pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

A cet égard, l'administration concomitante de terfénaire, d'astémizole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) et il convient d'user de prudence lors de l'administration simultanée du Bicalutamide Teva et de composés tels que la ciclosporine et les bloqueurs des canaux calciques. Il peut être nécessaire de diminuer la posologie de ces médicaments, notamment s'il y a des signes d'effet majoré ou indésirable. En association avec la ciclosporine, il est recommandé de contrôler étroitement les concentrations plasmatiques et l'état clinique, au début ou à la fin du traitement par bicalutamide.

Il convient d'être prudent lorsqu'on prescrit du bicalutamide avec d'autres médicaments pouvant inhiber l'oxydation de médicaments par exemple la cimétidine et le kétoconazole. En théorie, il peut en résulter une augmentation des concentrations plasmatiques de bicalutamide pouvant conduire théoriquement à une augmentation des effets indésirables.

Les études *in vitro* ont démontré que le bicalutamide peut déplacer la warfarine, un anticoagulant coumarinique, de ses sites de liaison aux protéines. Une augmentation de l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques (ex. acénocoumarol, phenprocoumone et fluindione) a été rapportée en cas de co-administration avec Bicalutamide Teva. Par conséquent, il est recommandé de suivre de près le PT/INR si Bicalutamide Teva est administré à des patients recevant un traitement concomitant par des anticoagulants coumariniques et une adaptation de la dose de l'anticoagulant doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Puisque le traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de bicalutamide avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les anti-arythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), méthadone, moxifloxacin, antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et il ne doit pas être administré aux femmes qui sont enceintes.

Allaitement

Le bicalutamide est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Une détérioration réversible de la fertilité masculine a été observée dans des études animales (voir rubrique 5.3). Chez l'homme, il faut s'attendre à une période de diminution de la fertilité ou d'infertilité. Le bicalutamide peut causer des changements morphologiques dans les cellules du sperme. Les patients et/ou leur partenaires doivent utiliser une contraception adéquate pendant le traitement avec Bicalutamide Teva et pendant 130 jours après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

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

Il est peu probable que le bicalutamide ait un effet défavorable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Tenir compte néanmoins du fait qu'une somnolence peut parfois survenir. Les patients souffrant de cet effet indésirable doivent être prudents.

4.8 Effets indésirables

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

Tableau 1 Fréquence des réactions indésirables

Système d'organe	Fréquence	Événement
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité, angio-œdème et urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Baisse de la libido Dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent	Vertiges
	Fréquent	Somnolence
Affections cardiaques	Fréquent	Infarctus du myocarde (des issues fatales ont été rapportées) ⁴ , insuffisance cardiaque ⁴
	Fréquence Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (Voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Affections pulmonaires interstitielles ⁵ (des issues fatales ont été rapportées)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales constipation Nausées
	Fréquent	Dyspepsie flatulence
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminémie ¹
	Rare	Insuffisance hépatique ² (Des issues fatales ont été rapportées)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Alopécie, Repousse des cheveux, Sécheresse cutanée, Prurit
	Rare	Réaction de photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Gynécomastie et sensibilité mammaire ³
	Fréquent	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie œdème
	Fréquent	Douleur thoracique
Investigations	Fréquent	Prise de poids

¹ Les modifications de la fonction hépatique sont rarement sévères ; elles sont souvent transitoires et disparaissent ou s'améliorent avec la poursuite du traitement ou après l'arrêt de celui-ci.

² Citée comme réaction médicamenteuse indésirable après analyse des données recueillies depuis la mise sur le marché. Sa fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des pneumonies interstitielles observées pendant la période de traitement randomisé des études EPC 150 mg

³ Ces effets peuvent être réduits par la castration concomitante

⁴ Citée comme réaction médicamenteuse indésirable après analyse des données recueillies depuis la mise sur le marché. Sa fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des insuffisances hépatiques observées chez les patients traités sans insu par bicalutamide dans les études EPC 150 mg.

⁵ Observé dans une étude pharmaco-épidémiologique portant sur l'utilisation d'agonistes de la LHRH et d'antiandrogènes dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque semblait augmenter lors de l'association de bicalutamide 50 mg à des agonistes de la LHRH, alors qu'aucune élévation du risque n'apparaissait en cas d'utilisation de bicalutamide 150 mg en monothérapie pour traiter le cancer de la prostate.

PT allongée/INR augmenté

Au cours de la surveillance après commercialisation des cas d'interactions entre des anticoagulants coumariniques et Bicalutamide Teva ont été rapportés (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé –
www.afmps.be - Division Vigilance – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet :
www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données relatives à un surdosage chez l'homme. Il n'existe aucun antidote spécifique ; le traitement doit être symptomatique. La dialyse ne sera probablement d'aucune utilité car le bicalutamide se lie fortement aux protéines plasmatiques et se retrouve dans l'urine sous forme inchangée.

Il est conseillé d'apporter des soins généraux de support, y compris surveillance fréquente des signes vitaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :
Anti-androgènes, Code ATC : L02BB03

Mécanisme d'action

Le bicalutamide est un anti-androgène non stéroïdien, dépourvu de toute autre activité endocrinienne. Il se lie aux récepteurs androgéniques sans activer l'expression génique et il inhibe ainsi la stimulation androgénique. Cette inhibition entraîne une régression des tumeurs prostatiques. Sur le plan clinique, l'interruption du traitement par le bicalutamide peut provoquer un syndrome de sevrage aux anti-androgènes dans un sous-groupe de patients.

Le bicalutamide est un racémique ; l'activité anti-androgénique est due essentiellement à l'énantiomère (R).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bicalutamide est bien absorbé après administration orale. Il n'y a aucune preuve d'un effet cliniquement significatif de l'alimentation sur sa biodisponibilité.

Distribution

Le bicalutamide est fortement lié aux protéines (racémate 96 % ; énantiomère (R) > 99 %) et il est largement métabolisé (par oxydation et glucuronidation) : ses métabolites sont éliminés via les reins et la bile en proportions à peu près égales.

Biotransformation

L'énantiomère (S) est rapidement éliminé par rapport à l'énantiomère (R), ce dernier ayant une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 1 semaine.

Lors de l'administration quotidienne des comprimés de bicalutamide, l'énantiomère (R) s'accumule 10 fois plus dans le plasma en raison de sa longue demi-vie.

Des concentrations plasmatiques à l'état stable d'environ 9 microgrammes/ml de l'énantiomère (R) ont été observées lors de l'administration de doses quotidiennes de 50 mg de bicalutamide en comprimés. À l'état stable, l'énantiomère (R), principalement actif, constitue 99 % de la totalité des énantiomères circulants.

Élimination

Lors d'une étude clinique, la concentration moyenne de bicalutamide dans le sperme d'hommes recevant du bicalutamide à 150 mg était de 4,9 microgrammes/ml. La quantité de bicalutamide potentiellement transmise à une partenaire féminine lors d'un rapport sexuel est faible et, par extrapolation, elle est potentiellement équivalente à 0,3 microgrammes/kg. Cette valeur est inférieure à la quantité requise pour induire des modifications chez la progéniture d'animaux de laboratoire.

Populations particulières

Les pharmacocinétiques de l'énantiomère (R) ne sont pas modifiées par l'âge, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique légère à modérée. Il a été montré que chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave, l'énantiomère (R) est plus lentement éliminé du plasma.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, le bicalutamide est un puissant anti-androgène. Les effets pharmacologiques attendus des antiandrogènes observés dans les études animales comprennent les suivants : atrophie de la prostate et des vésicules séminales, tumeurs bénignes des cellules de Leydig (rats) et hypertrophie corticosurrénalienne.

Le bicalutamide est un inducteur des enzymes oxydases à fonction mixte chez les animaux et l'hypertrophie thyroïdienne et l'adénome (rat) et le carcinome hépatocellulaire (souris mâle) en sont la conséquence. L'induction des enzymes n'a pas été observée chez l'homme.

. Les modifications des organes cibles, y compris induction tumorale, constatées chez l'animal sont liées à ces activités. L'atrophie des tubules séminifères des testicules est un effet de classe attendu avec les anti-androgènes et a été observée pour toutes les espèces étudiées. Dans une étude de 6 mois chez le rat (doses d'environ 1,5 ou 0,6 fois les concentrations thérapeutiques chez l'homme aux doses recommandées de 50 mg ou 150 mg respectivement), l'atrophie testiculaire s'est inversée 4 mois après la fin de l'administration. Dans une étude de 12 mois chez le rat (doses d'environ 2 ou 0,9 fois les concentrations chez l'homme aux doses recommandées de 50 mg ou 150 mg respectivement), aucune récupération n'a été constatée 24 semaines après la fin de l'administration. Après administration de doses répétées pendant 12 mois chez le chien (doses d'environ 7 ou 3 fois les concentrations thérapeutiques chez l'homme aux doses recommandées de 50 mg ou 150 mg respectivement) l'incidence d'atrophie testiculaire après une période de récupération de 6 mois était similaire dans le groupe traité et le groupe de contrôle. Dans une étude de fertilité (doses d'environ 1,5 ou 0,6 fois ou les concentrations thérapeutiques chez l'homme aux doses recommandées de 50 mg ou 150 mg respectivement) immédiatement après 11 semaines de traitement le temps jusqu'à un accouplement fructueux chez les rats mâles était plus long. Une réversibilité a été observée après 7 semaines sans traitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Povidone
Croscarmellose sodique
Laurylsulfate de sodium
Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

Polydextrose
Dioxyde de titane
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVdC/Aluminium transparentes, boîte en carton.
20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 et 100 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

En Belgique : BE297017
Au Luxembourg : 2009070428

- 1 x 56 : 0466151
- 1 x 100 : 0466195
- 1 x 20 : 0466097
- 1 x 28 : 0466102
- 1 x 30 : 0466116

- 1 x 40 : 0466133
- 1 x 50 : 0466147
- 1 x 60 : 0466164
- 1 x 84 : 0466178
- 1 x 90 : 0466181

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

- A. Date de première autorisation : 02/07/2007
B. Date de dernier renouvellement : 3/7/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

- A. Date de dernière mise à jour du RCP : 05/2026.
B. Date d'approbation AFMPS : 05/2026