

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BICALUTAMIDE GT 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BICALUTAMIDE GT 50 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de bicalutamide.

Excipient(s) à effet notoire Lactose.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimé pelliculé en boîte de 20, 30 et 60.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cancer de la prostate métastasé

Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale.

Cancer de la prostate localement avancé

Bicalutamide GT est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Cancer de la prostate métastasé

Chez l'homme adulte, y compris le sujet âgé, un comprimé de 50 mg par jour, à commencer avec la castration médicale ou chirurgicale.

Cancer de la prostate localement avancé

Chez l'homme adulte, y compris le sujet âgé, trois comprimés de 50 mg par jour.

Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, une accumulation peut être observée.

4.3. Contre-indications

Le bicalutamide est contre indiqué chez les femmes et les enfants.

Le bicalutamide ne doit pas être donné aux patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Le rapport bénéfice/risque d'un traitement par BICALUTAMIDE GT n'est pas favorable chez les patients atteints d'un cancer de la prostate au stade localisé.

Le bicalutamide est essentiellement métabolisé par le foie. Des données indiquent que son élimination peut être ralentie en cas d'insuffisance hépatique sévère, ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'accumulation du bicalutamide. En conséquence, le bicalutamide doit être utilisé

avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Une surveillance régulière de la fonction hépatique doit être envisagée en raison de la possibilité d'altérations hépatiques. La plupart des modifications surviennent au cours des 6 premiers mois du traitement par le bicalutamide.

Dans de rares cas, des perturbations hépatiques sévères et des insuffisances hépatiques ont été observées sous traitement par le bicalutamide, et des issues fatales ont été rapportées. Le traitement par le bicalutamide doit être arrêté en cas de modifications hépatiques sévères.

Chez les patients présentant une progression objective de la maladie avec un taux de PSA élevé, l'arrêt du traitement par le bicalutamide doit être envisagé.

Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes traités par des agonistes de la LHRH. Ceci peut se traduire par un diabète ou une perte du contrôle de la glycémie chez les patients avec un diabète pré-existant. Il convient de surveiller la glycémie chez les patients recevant du bicalutamide en association avec des agonistes de la LHRH.

Dans de rares cas, des atteintes pulmonaires de type pneumopathies interstitielles ont été observées sous traitement par le bicalutamide et des issues fatales ont été rapportées.

Des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été observés sous traitement par le bicalutamide en association avec un autre traitement agoniste de la LHRH.

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

Pour les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT, et pour les patients recevant des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice risque en prenant en compte le risque de torsade de pointes avant d'initier BICALUTAMIDE GT.

Le traitement antiandrogène peut causer des changements morphologiques au niveau des spermatozoïdes. Bien que l'effet du bicalutamide sur la morphologie du sperme n'ait pas été évalué et qu'aucun changement de ce type n'ait été reporté chez les patients qui ont reçu bicalutamide, les patients et/ou leurs partenaires doivent utiliser une contraception adaptée pendant le traitement par BICALUTAMIDE GT et pendant 130 jours après arrêt.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* ont montré que l'énantiomère (R) du bicalutamide était un inhibiteur du cytochrome CYP 3A4 et à un degré moindre des cytochromes CYP 2C9, 2C19 et 2D6.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et il ne doit pas être donné chez les femmes enceintes.

Allaitement

Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Une altération réversible de la fertilité masculine a été observée dans des études chez les animaux. On peut supposer qu'il existe une période de baisse de la fertilité ou d'infertilité chez l'Homme.

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

Le bicalutamide n'est pas susceptible d'avoir des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, le traitement pouvant provoquer des sensations vertigineuses ou une somnolence, les patients présentant ces effets indésirables doivent être prudents.

4.8. Effets indésirables

Dans ce paragraphe, la fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$) ; très rare ($\leq 1/10.000$), y compris cas isolés

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

Système Organe Classe	Fréquence	Bicalutamide 150 mg (monothérapie)	Bicalutamide 50 mg (+ analogue de la LHRH)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Fréquent	Anémie	Anémie
Affections cardiaques	Fréquent Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT	Infarctus du myocarde (des issues fatales ont été rapportées) ^a , insuffisance cardiaque ^a Allongement de l'intervalle QT
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité, angioedème, urticaire	Hypersensibilité, angioedème, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit	Diminution de l'appétit, hyperglycémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Baisse de la libido Dépression	Baisse de la libido Dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent Fréquent	Sensations vertigineuses Somnolence	Sensations vertigineuses Somnolence
Affections vasculaires	Très fréquent Fréquent	Bouffées de chaleur	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Affections pulmonaires interstitielles ^b (des issues fatales ont été rapportées)	Affections pulmonaires interstitielles ^b (des issues fatales ont été rapportées)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements	Douleurs abdominales, Constipation, Nausées Dyspepsie, Flatulence
Affections hépatobiliaires	Fréquent Rare	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminémie ^c . Insuffisance hépatique ^d Des issues fatales ont été rapportées	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminémie ^c . Insuffisance hépatique ^d Des issues fatales ont été rapportées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée	

	Fréquent	Alopécie, Repousse des cheveux, Sécheresse cutanée ^e , Prurit	Alopécie, repousse des cheveux, Sécheresse de la peau ^e , Prurit, Éruption cutanée
	Rare	Réaction de photosensibilité	Réaction de photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent Fréquent	Hématurie	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent Fréquent	Gynécomastie et Sensibilité mammaire ^f Dysfonctionnement érectile	Gynécomastie et Sensibilité mammaire ^g Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fréquent	Asthénie Douleur thoracique, œdème périphériques	Asthénie, œdèmes périphériques Douleur thoracique
Investigations	Fréquent	Prise de poids	Prise de poids

^a Observés lors d'une étude de pharmaco-épidémiologie sur les agonistes de la LHRH et les anti-androgènes utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque apparaissait être augmenté lorsque bicalutamide 50mg était utilisé en association avec des agonistes de la LHRH mais pas lorsque bicalutamide 150mg était utilisé en monothérapie pour traiter le cancer de la prostate.

^b Listé comme un effet indésirable suite à la revue des données après commercialisation. La fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des événements indésirables de pneumopathie interstitielle notifiés dans les études du programme EPC avec bicalutamide 150 mg lors de la période de traitement randomisé.

^c Les anomalies hépatiques sont rarement sévères et ont souvent été transitoires, disparaissant ou s'améliorant pendant la poursuite du traitement ou après l'arrêt du traitement.

^d Listé comme un effet indésirable suite à la revue des données après commercialisation. La fréquence a été déterminée à partir de l'incidence des événements indésirables d'insuffisance hépatique notifiés chez les patients recevant un traitement par bicalutamide 150 mg dans le bras en ouvert des études du programme EPC.

^e Suite aux conventions de codage utilisées dans les études du programme EPC, les événements indésirables relatifs à une « sécheresse cutanée » ont été codés sous le terme COSTART (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms) « éruption cutanée ». Aucun descripteur de fréquence distinct ne peut par conséquent être déterminé pour bicalutamide 150 mg, la même fréquence que pour bicalutamide 50 mg est cependant présumée.

^f La majorité des patients ayant reçu du bicalutamide 150 mg en monothérapie ont eu des gynécomasties et/ou des douleurs mammaires. Dans les études, ces symptômes ont été jugés sévères chez 5% des patients. La gynécomastie peut ne pas disparaître spontanément à l'arrêt du traitement, en particulier après un traitement prolongé

^g Peuvent être atténuées par la castration concomitante.

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 le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Il n'y a aucune expérience de surdosage chez l'homme. Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement doit être symptomatique. La dialyse est inefficace étant donné que le bicalutamide est fortement lié aux protéines et n'est pas retrouvé sous forme inchangée dans les urines. Il convient de mettre en œuvre un traitement symptomatique, y compris surveillance fréquente des signes vitaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIANDROGENES, code ATC : L02BB03
(L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Mécanisme d'action

Bicalutamide GT est un anti-androgène non stéroïdien, spécifique des récepteurs androgéniques, dépourvu de toute autre activité endocrinienne.

Effets pharmacodynamiques

Il induit une régression du cancer prostatique en bloquant, au niveau des récepteurs, l'activité des androgènes. Au plan clinique, l'arrêt de Bicalutamide GT peut entraîner un syndrome de retrait chez certains patients.

Efficacité et sécurité clinique

Bicalutamide 150 mg a été étudié chez 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 ces études, bicalutamide 150 mg a été donné en traitement hormonal immédiat ou en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale ou à une radiothérapie (principalement irradiation externe).

A 9.7 ans de suivi médian, 36.6% des patients traités par bicalutamide et 38.17% des patients traités par placebo ont montré une progression objective de leur maladie (HR= 0.847 [0.788 ; 0.91], p=0,001), mais il n'existe pas de différence significative en termes de survie globale entre les deux groupes.

Une réduction du risque de progression de la maladie objective a été observée dans la plupart des groupes de patients atteints d'une maladie au stade localement avancé, 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.

Les données de survie sans progression et de survie globale, basée sur la méthode de Kaplan Meier, pour des patients au stade localement avancé sont résumées dans les tableaux ci-après :

Population analysée	Traitement	Événements (%) à 3 ans	Événements (%) à 5 ans	Événements (%) à 7 ans	Événements (%) à 10 ans	HR [IC 95%]	p-value
Abstention Surveillance (n=657)	Bicalutamide 150mg	19.7%	36.3%	52.1%	73.2%	0.67 [0.56 ;0.80]	<0.001
	Placebo	39.8%	59.7%	70.7%	79.1%		
Radiothérapie (n=305)	Bicalutamide 150mg	13.9%	33.0%	42.1%	62.7%	0.62 [0.47 ;0.8]	0.001
	Placebo	30.7%	49.4%	58.6%	72.2%		
Prostatectomie radicale (n=1719)	Bicalutamide 150mg	7.5%	14.4%	19.8%	29.9%	0.85 [0.71 ;1.01]	0.065
	Placebo	11.7%	19.4%	23.2%	30.9%		

Population analysée	Traitement	Événements (%) à 3 ans	Événements (%) à 5 ans	Événements (%) à 7 ans	Événements (%) à 10 ans	HR [IC 95%]	p-value
Abstention surveillance (n=657)	Bicalutamide 150mg	14.2%	29.4%	42.2%	65.0%	0.89 [0.74 ;1.07]	0.206
	Placebo	17.0%	36.4%	53.7%	67.5%		

Radiothérapie (n=305)	Bicalutamide	8.2%	20.9%	30.0%	48.5%	0.70 [0.51 ;0.97]	0.031
	150mg Placebo	12.6%	23.1%	38.1%	53.3%		
Prostatectomie radicale (n=1719)	Bicalutamide	4.6%	10.0%	14.6%	22.4%	1.03 [0.84 ;1.26]	0.817
	150mg Placebo	4.2%	8.7%	12.6%	20.2%		

Aucune différence en survie globale n'a été observée à 9.7 ans de suivi médian avec 31.4% de mortalité (HR=1.01 ; 95% IC 0,94 à 1,09).

Pour les patients au stade localisé traités par bicalutamide, il n'existe pas de différence significative sur la survie sans progression ni sur la survie globale. Une analyse en sous-groupe suggère une tendance à une diminution de la survie avec le bicalutamide par rapport au placebo dans le sous-groupe « stade localisé et abstention/surveillance », (HR=1,15 ; 95% IC 1,00 à 1,32). Sur la base de ces résultats, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par BICALUTAMIDE GT n'est donc pas positif chez les patients atteints d'une maladie au stade localisé.

Bicalutamide est un racémique dont l'activité anti-androgène appartient presque exclusivement à l'énantiomère (R).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Bicalutamide est bien absorbé, après administration orale. La prise de nourriture n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité.

Distribution

Bicalutamide est fortement lié aux protéines plasmatiques et est essentiellement métabolisé par voie hépatique (oxydation et glycoconjuguaison). Ses métabolites sont éliminés par voies rénale et biliaire en proportions approximativement égales.

Biotransformation

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

Après administration orale répétée (50 mg/jour), la concentration plasmatique au plateau est de l'ordre de 9 µg/ml correspondant à une concentration environ 10 fois supérieure à celle obtenue après une prise unique. Au plateau plasmatique de concentration la forme (R) représente 99 % des deux énantiomères circulants.

Élimination

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

Populations particulières

Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère (R) ne sont pas modifiés par l'âge, l'insuffisance rénale, et l'insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'élimination est ralentie (voir Contre-indications et Précautions d'Emploi).

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, bicalutamide est un anti-androgène puissant et un inducteur de l'enzyme oxydative mixte. Des modifications au niveau des organes cibles, dont une induction tumorale (cellules de Leydig, thyroïde, foie), sont liées à ces activités.

Chez l'homme, cette induction enzymatique n'a pas été observée et aucun de ces résultats n'est considéré comme pertinent pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate.

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. Chez le chien, une réversibilité complète de l'atrophie testiculaire a été observée au bout de 6 mois, après 12 mois d'administration répétée (étude de toxicité), bien que chez les rats, l'inversion fonctionnelle ait été évidente dans les études de reproduction 7 semaines après la fin d'une période de traitement de 11 semaines.

Chez l'homme, on peut supposer qu'il existe une période de baisse de la fertilité ou d'infertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

36 mois.

6.3. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés sous blisters en PVC/PVDC/Alu.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I