

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BICALUTAMIDE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bicalutamide..... 50 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (60 mg par comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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 VIATRIS 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 (voir rubrique 5.1).

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, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

En cas d'insuffisance hépatique légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, une accumulation peut être observée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Ce médicament doit être pris par voie orale.

Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau, sans être croqués.

Ce médicament peut être pris pendant ou en dehors des repas. L'observance est améliorée quand le médicament est toujours pris à la même heure de la journée.

4.3. Contre-indications

- Le bicalutamide est contre indiqué chez les femmes (voir rubrique 4.6) 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 mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Le rapport bénéfice/risque d'un traitement par le bicalutamide n'est pas favorable chez les patients atteints d'un cancer de la prostate au stade localisé (voir rubrique 5.1).

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 (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubrique 4.8).

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 (voir rubrique 4.8).

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 VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé.

Le traitement anti androgène 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 VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé, les patients et/ou leurs partenaires doivent utiliser une contraception adaptée pendant le traitement par BICALUTAMIDE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé et pendant 130 jours après arrêt.

Excipients

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.

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments 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 (voir rubrique 5.3). 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 (? 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), 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		Anémie
	Fréquent	Anémie	
Affections cardiaques	Fréquent		Infarctus du myocarde (des issues fatales ont été rapportées) ^a , insuffisance cardiaque ^a
	Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT (Voir rubriques 4.4 et 4.5)	Allongement de l'intervalle QT (Voir rubriques 4.4 et 4.5)
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		Sensations vertigineuses
	Fréquent	Sensations vertigineuses Somnolence	Somnolence
Affections vasculaires	Très fréquent		Bouffées de chaleur
	Fréquent	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		Douleurs abdominales, Constipation, Nausées

Système Organe Classe	Fréquence	Bicalutamide 150 mg (monothérapie)	Bicalutamide 50 mg (+ analogue de la LHRH)
Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements	Dyspepsie, Flatulence	
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminémie ^c .	Hépatotoxicité, ictère, hypertransaminémie ^c .
	Rare	Insuffisance hépatique ^d Des issues fatales ont été rapportées	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		Hématurie
	Fréquent	Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Très fréquent	Gynécomastie et	Gynécomastie et
		Sensibilité mammaire ^f	Sensibilité mammaire ^g
	Fréquent	Dysfonctionnement érectile	Dysfonctionnement érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie	Asthénie, ?dèmes périphériques
	Fréquent	Douleur thoracique, ?dème 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 le bicalutamide 50 mg était utilisé en association avec des agonistes de la LHRH mais pas lorsque le bicalutamide 150 mg 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 le 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 une 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

Le bicalutamide 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 du bicalutamide peut entraîner un syndrome de retrait chez certains patients.

Efficacité et sécurité clinique

Le bicalutamide à une dose de 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, le bicalutamide à une dose de 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 le 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 :

Tableau 1 Progression de la pathologie pour des patients au stade localement avancé en fonction du temps et du traitement reçu

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 150 mg	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 150 mg	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 150 mg	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 %		

Tableau 2 Survie globale pour des patients au stade localement avancé en fonction du temps et du traitement reçu

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 150 mg	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 150 mg	8.2 %	20.9 %	30.0 %	48.5 %	0.70 [0.51 ;0.97]	0.031
	Placebo	12.6 %	23.1 %	38.1 %	53.3 %		
Prostatectomie radicale (n=1719)	Bicalutamide 150 mg	4.6 %	10.0 %	14.6 %	22.4 %	1.03 [0.84 ;1.26]	0.817
	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 le 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 le bicalutamide n'est donc pas positif chez les patients atteints d'une maladie au stade localisé (voir rubrique 4.4).

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Le bicalutamide est fortement lié aux protéines plasmatiques et est essentiellement métabolisé par voie hépatique (oxydation et glycuconjugaison). 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 le 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 rubriques 4.3 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, le 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. Liste des excipients

Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K30, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY blanc Y-1-7000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10,14, 28, 30, 50, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

10,14, 28, 30, 50, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 384 325 9 6 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 384 326 5 7 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 384 327 1 8 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 384 328 8 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 384 329 4 7 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 384 330 2 9 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 384 331 9 7 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 384 332 5 8 : 10 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).
- 34009 384 333 1 9 : 14 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).
- 34009 384 334 8 7 : 28 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).
- 34009 384 335 4 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).
- 34009 384 336 0 9 : 50 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).
- 34009 384 337 7 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).
- 34009 384 338 3 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).
- 34009 572 296 2 7 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 572 297 9 5 : 100 comprimés sous plaquettes (PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.