

## MONOGRAPHIE

Pr **EUFLEX®**

(comprimés dosés à 250 mg de flutamide)

Antiandrogène non stéroïdien

Merck Canada Inc.  
16750 route Transcanadienne  
Kirkland, Québec H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de préparation :  
Le 31 janvier 2011

Date de révision :  
**Le 15 octobre 2012**

**N° de contrôle : 157238**

® Marque déposée de Schering-Plough Canada Inc., utilisée sous licence.

## MONOGRAPHIE

Pr **EUFLEX®**

(comprimés dosés à 250 mg de flutamide)

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

**Antiandrogène non stéroïdien**

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le flutamide fait preuve de puissants effets antiandrogéniques en bloquant les récepteurs androgéniques ou en inhibant les liaisons nucléaires des androgènes dans les tissus cibles. Chez le rat mâle adulte, l'administration quotidienne de flutamide diminue nettement le poids de la prostate ventrale et des vésicules séminales.

#### **Pharmacocinétique**

L'analyse du plasma, de l'urine et des fèces de volontaires humains ayant reçu par voie orale une seule dose de 200 mg de flutamide tritié a révélé que le médicament se trouvait rapidement et complètement absorbé. Il est éliminé essentiellement par voie urinaire, seulement 4,2 % de la dose étant excrétée dans les fèces en 72 heures. L'étude de la radioactivité plasmatique a permis de constater que le flutamide est rapidement et largement biotransformé, celui-ci ne comptant plus que pour 2,5 % de la radioactivité plasmatique une heure après son administration. Au moins six métabolites ont été répertoriés dans le plasma. Or, le principal métabolite plasmatique doté d'activité biologique est l' $\alpha$ -hydroxyflutamide, qui compte pour 23 % du tritium présent dans le plasma une heure après l'administration du médicament. Le principal métabolite urinaire est l'amino-2 nitro-5 (trifluorométhyl)-4 phénol.

Après l'administration d'une seule dose de 250 mg de flutamide par voie orale à des adultes volontaires sains, on a décelé de faibles taux de flutamide, quoique variables, dans le plasma. L' $\alpha$ -hydroxyflutamide, le métabolite doté d'activité biologique, atteint son pic plasmatique en 2 heures environ, ce qui indique qu'il se forme rapidement à partir du flutamide. La demi-vie plasmatique de ce métabolite est de 6 heures environ.

Après l'administration orale de doses multiples de 250 mg de flutamide, 3 fois par jour, à des volontaires âgés sains, les taux de flutamide et de son métabolite actif se sont approchés des taux plasmatiques à l'état d'équilibre (d'après les simulations pharmacocinétiques) après la prise de la quatrième dose. Chez les sujets âgés, la demi-vie du métabolite actif est d'environ 8 heures après une seule dose de flutamide et de 9,6 heures à l'état d'équilibre.

*In vivo*, le flutamide, à des concentrations plasmatiques de 24 à 78 ng/mL à l'état d'équilibre, se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 94 à 96 %. *In vivo*, le métabolite actif du flutamide, à des concentrations plasmatiques de 1 556 à 2 284 ng/mL à l'état d'équilibre, se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 92 à 94 %.

Chez des rats mâles ayant reçu une dose de 5 mg/kg de <sup>14</sup>C-flutamide par voie orale, ni le flutamide ni aucun de ses métabolites ne se sont accumulés avec prédilection dans un autre tissu que la prostate. Les concentrations totales de médicament ont culminé 6 heures après l'administration de ce dernier et ce, dans tous les tissus. Ces concentrations ont décliné à peu près à la même vitesse, pour atteindre des valeurs basses 18 heures après l'administration. Le principal métabolite était présent en concentrations plus élevées que le flutamide dans tous les tissus étudiés.

On a observé des élévations des taux plasmatiques de testostérone et d'estradiol à la suite de l'administration de flutamide.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Les comprimés **EUFLEX<sup>®</sup>** (flutamide) sont indiqués pour emploi en association avec un analogue de la LH-RH (comme l'acétate de leuprolide) pour le traitement du cancer de la prostate métastasé (stade D<sub>2</sub>). Pour bénéficier des avantages du traitement adjuvant au moyen d'**EUFLEX<sup>®</sup>**, on doit administrer simultanément les deux médicaments dès le début du traitement. Les comprimés **EUFLEX<sup>®</sup>** sont aussi indiqués comme traitement adjuvant à l'orchidectomie, afin de réaliser un blocage complet des androgènes.

Les comprimés **EUFLEX**<sup>®</sup> utilisés en association avec un analogue de la LH-RH sont également indiqués avant et pendant la radiothérapie externe conventionnelle chez les patients présentant une tumeur maligne volumineuse localisée à la prostate et ayant atteint les stades avancés B<sub>2</sub> ou C (voir la section *Posologie et administration*).

## **CONTRE-INDICATIONS**

Les comprimés **EUFLEX**<sup>®</sup> (flutamide) sont contre-indiqués chez les sujets ayant manifesté une hypersensibilité au flutamide ou à tout autre ingrédient de la préparation.

Les comprimés **EUFLEX**<sup>®</sup> sont contre-indiqués chez les patients présentant une altération grave de la fonction hépatique.

Les comprimés **EUFLEX**<sup>®</sup> n'ont fait l'objet d'aucune étude chez la femme et sont donc contre-indiqués chez cette population, particulièrement dans le cas d'affections bénignes ou qui ne menacent pas le pronostic vital.

## **MISES EN GARDE**

### **Généralités**

- Une gynécomastie est survenue chez 9 % des sujets traités avec le flutamide et ayant subi une castration médicale.
- Les médecins doivent bien se familiariser avec l'emploi de la LH-RH avant d'envisager le traitement avec l'association médicamenteuse.

### **Syndrome de sevrage des antiandrogènes**

Chez certains patients atteints d'un cancer de la prostate métastasé, les **antiandrogènes** (stéroïdiens ou non) peuvent favoriser la croissance de la tumeur maligne au lieu de l'inhiber. Une diminution des taux d'APS (antigène prostatique spécifique) ou une amélioration de l'état clinique ont été signalées à la suite de l'interruption du traitement au moyen d'**antiandrogènes**. Il est donc recommandé de mettre fin à l'administration des **antiandrogènes** dès que l'on note une hausse progressive du taux d'APS et de surveiller l'apparition d'un syndrome de sevrage pendant 6 à 8 semaines avant d'envisager un autre traitement contre le cancer de la prostate.

## **Système cardiovasculaire**

EUFLEX<sup>®</sup> est indiqué pour administration conjointe avec un analogue de la LH-RH ou une orchidectomie. D'après des données publiées, le blocage androgénique combiné au moyen d'un anti-androgène et d'un analogue de la LH-RH augmente le risque de maladie cardiovasculaire (crise cardiaque, insuffisance cardiaque, mort cardiaque subite) et aggrave les facteurs de risque cardiovasculaire indépendants (lipoprotéines sériques, sensibilité à l'insuline et obésité). Les médecins doivent évaluer soigneusement si les avantages du blocage androgénique combiné l'emportent sur le risque cardiovasculaire potentiel. L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires, la surveillance des signes et des symptômes qui suggèrent l'installation d'une maladie cardiovasculaire et la prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices doivent être envisagées.

## **Effet sur l'intervalle QT/QTc**

EUFLEX<sup>®</sup> est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou une orchidectomie. Les effets potentiels d'EUFLEX<sup>®</sup> sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc n'ont pas été étudiés. Les études sur le blocage androgénique combiné au moyen d'autres anti-androgènes associés à des analogues de la LH-RH ou de la castration ont montré une association avec le potentiel d'allonger l'intervalle QT/QTc sur l'ECG. Les médecins doivent estimer si les avantages du traitement au moyen d'une privation androgénique l'emportent sur le risque potentiel chez les patients qui ont un syndrome du long QT congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive et chez les patients prenant des médicaments antiarythmiques de la classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide), de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de la classe IC (flécaïnide, propafénone).

## **Système endocrinien/métabolisme**

Une diminution de la tolérance au glucose et(ou) de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) a été observée chez les hommes qui subissent un blocage androgénique combiné. Ce problème se manifeste sous forme de diabète ou d'une perte de maîtrise de la glycémie chez ceux qui souffrent d'un diabète préexistant. Il faut donc envisager de surveiller la glycémie et(ou) les taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) chez les patients qui reçoivent **EUFLEX<sup>®</sup>** en association avec des analogues de la LH-RH.

## **Lésions hépatiques**

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état d'hospitalisations ainsi que de décès, en de rares occasions, attribuables à une insuffisance hépatique chez des patients recevant du flutamide. Les signes d'atteinte hépatique comprennent l'élévation des taux de transaminases sériques, l'ictère, l'encéphalopathie hépatique et le décès associé à l'insuffisance hépatique aiguë. Les lésions hépatiques se sont résorbées à la suite d'une interruption rapide du traitement chez certains patients. Environ la moitié des cas signalés ont été observés au cours des 3 premiers mois de traitement avec le flutamide.

On doit mesurer les taux de transaminases sériques avant d'amorcer le traitement avec le flutamide. L'emploi du flutamide n'est pas recommandé chez les patients présentant des taux d'ALT s'élevant à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale. On doit ensuite mesurer les taux de transaminases sériques tous les mois pendant les 4 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite. On doit également soumettre les patients à des épreuves de la fonction hépatique dès l'apparition de signes ou de symptômes de dysfonctionnement hépatique tels que nausées, vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, symptômes pseudogrippaux, hyperbilirubinurie, ictère ou sensibilité du quadrant supérieur droit. Si le patient devient ictérique ou si ses taux d'ALT s'élèvent à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale, on doit interrompre immédiatement le traitement avec le flutamide et surveiller étroitement la fonction hépatique jusqu'à ce que les résultats reviennent à la normale.

## **Fonction hématologique**

L'anémie est une conséquence physiologique de l'inhibition de la testostérone. L'évaluation du risque d'anémie et la prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices doivent être envisagées.

## **Surveillance et analyses de laboratoire**

Des évaluations régulières des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (APS) peuvent être utiles pour surveiller la réponse des patients.

L'anémie a été observée chez les patients traités au moyen d'EUFLEX<sup>®</sup>. L'hémoglobémie doit être surveillée.

L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires, la surveillance des signes et des symptômes évoquant le début d'une maladie cardiovasculaire et la prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices doivent être envisagées. La surveillance de l'ECG et des taux d'électrolytes sériques pendant le traitement doit être envisagée pour ceux qui présentent un risque d'anomalie électrolytique et d'allongement de l'intervalle QTc.

Les taux sériques des transaminases doivent être mesurés avant de commencer le traitement avec la flutamide, puis mensuellement pendant les quatre premiers mois de traitement et périodiquement par la suite. Des examens de la fonction hépatique doivent aussi être effectués dès les premiers signes et symptômes suggérant un trouble hépatique.

Il faut envisager de surveiller la glycémie et(ou) l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) chez les patients qui reçoivent EUFLEX<sup>®</sup> en association avec des analogues de la LH-RH.

L'évaluation du risque d'ostéoporose et la prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices doivent être envisagées.

## **Appareil musculosquelettique**

### **Variations de la densité osseuse**

EUFLEX<sup>®</sup> est indiqué pour administration conjointe avec un analogue de la LH-RH ou une orchidectomie. D'après les études consultées, une diminution de la densité minérale osseuse peut être anticipée en présence d'un blocage androgénique combiné à long terme au moyen d'un anti-androgène et d'un analogue de la LH-RH. Le blocage androgénique combiné est associé à une augmentation des risques d'ostéoporose et de fractures osseuses. Le risque de fractures augmente en fonction de la durée du blocage androgénique combiné. L'évaluation du risque d'ostéoporose et la prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices doivent être envisagées.

Chez les patients qui ont des facteurs de risque significatifs de réduction du contenu minéral osseux et(ou) de la masse osseuse comme l'usage chronique d'alcool et(ou) de tabac, des antécédents familiaux présumés ou importants d'ostéoporose ou l'usage chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse comme des anticonvulsivants ou des corticostéroïdes, le blocage androgénique combiné peut augmenter le risque. Chez ces patients, il faut évaluer soigneusement si les avantages l'emportent sur le risque avant que le traitement ne soit amorcé.

### **Grossesse et allaitement**

Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes enceintes ou allaitantes. Par conséquent, on doit envisager la possibilité que l'utilisation d'EUFLEX® chez la femme enceinte représente un danger pour le fœtus et que ce médicament se retrouve dans le lait maternel.

On a constaté une diminution de la survie à 24 heures de rats issus de femelles traitées avec le flutamide à des doses de 30, de 100 ou de 200 mg/kg par jour (environ 3, 9 et 19 fois la dose recommandée pour l'humain) pendant leur gestation. Le nombre de déviations mineures du développement des sternèbres et des vertèbres a également augmenté légèrement chez les fœtus des rates traitées aux deux posologies les plus élevées. À ces deux posologies, une féminisation des mâles s'est aussi produite. On a en outre observé une diminution du taux de survie chez les petits de lapines traitées à la dose la plus élevée (15 mg/kg par jour, soit 1,4 fois la dose recommandée pour l'humain).

### **PRÉCAUTIONS**

On doit soumettre périodiquement à des épreuves de la fonction hépatique et à une numération des spermatozoïdes les patients qui reçoivent un traitement de longue durée au flutamide.

À la suite de l'administration prolongée de flutamide à des rats, on a observé chez ces animaux des tumeurs à cellules de Leydig du testicule et une augmentation du nombre d'adénomes ou de carcinomes de la glande mammaire, cette augmentation étant



proportionnelle à la dose administrée. On ne connaît pas la portée de ces observations chez l'homme. Il convient de noter que quelques cas de néoplasme malin du sein ont été signalés chez des hommes ayant reçu **EUFLEX**<sup>®</sup> (flutamide); on n'a toutefois pas établi de rapport de cause à effet.

Une rétention hydrique pourrait survenir étant donné que le flutamide a tendance à provoquer une élévation des taux plasmatiques de testostérone et d'estradiol. De ce fait, on doit user de prudence lorsque l'on administre du flutamide à des cardiaques.

**Lésions hépatiques** : On ne doit pas entreprendre un traitement au moyen d'**EUFLEX**<sup>®</sup> chez des patients présentant des taux de transaminases sériques s'élevant à plus de 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale.

Des cas d'anomalies des taux de transaminases, d'ictère cholestatique, de nécrose hépatique et d'encéphalopathie hépatique ayant été observés à la suite de l'utilisation du flutamide, on doit procéder à un contrôle périodique de la fonction hépatique chez tous les patients.

On doit soumettre les patients aux analyses de laboratoire appropriées tous les mois pendant les 4 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite, et dès l'apparition de signes ou de symptômes de dysfonctionnement hépatique (prurit, urines foncées, anorexie persistante, ictère, sensibilité du quadrant supérieur droit ou symptômes pseudogrippaux inexplicables, par exemple).

Lorsque les résultats des analyses de laboratoire confirment la présence d'une lésion hépatique ou d'un ictère (en l'absence de métastases hépatiques étayées par biopsie), on doit interrompre le traitement au flutamide si le patient devient ictérique ou si ses taux de transaminases sériques s'élèvent à plus de 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale et ce, même s'il est asymptomatique sur le plan clinique.

En règle générale, les lésions hépatiques se résorbent à la suite de l'interruption du traitement et, chez certains patients, après réduction de la posologie. On a toutefois rapporté des cas de décès attribuables à des lésions hépatiques graves associées à l'utilisation du flutamide.

**Interactions médicamenteuses** : Aucune interaction entre les comprimés **EUFLEX®** et le leuprolide ne s'est produite. On a signalé des élévations du temps de prothrombine après avoir amorcé une monothérapie avec le flutamide chez des sujets qui suivaient un traitement prolongé au moyen d'un anticoagulant à prise orale. Par conséquent, le temps de prothrombine devrait faire l'objet d'une étroite surveillance et un ajustement de la dose de l'anticoagulant pourrait se révéler nécessaire lorsque ce type de médicament est administré avec du flutamide.

Des hausses des concentrations plasmatiques de théophylline ont été signalées chez des patients traités à l'aide de théophylline et de comprimés de flutamide de manière concomitante. La théophylline est surtout biotransformée par l'enzyme CYP 1A2, qui est aussi la grande responsable de la transformation du flutamide en  $\alpha$ -hydroxyflutamide, son principal métabolite actif.

**Renseignements destinés aux patients** : Les patients doivent être informés, avant d'entreprendre leur traitement, que ce médicament peut entraîner un dysfonctionnement hépatique. Aviser le patient de consulter son médecin immédiatement si des symptômes de dysfonctionnement hépatique surviennent. Ces symptômes sont les suivants : démangeaisons de la peau, urines foncées (une coloration ambrée ou jaune verdâtre n'est pas inquiétante), nausées, vomissements, inappétence persistante, coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau, sensibilité dans la partie supérieure droite de l'abdomen ou symptômes pseudogrippaux.

L'utilisation d'**EUFLEX®** (flutamide) est indiquée chez les hommes seulement.

On doit aviser les patients qu'ils doivent prendre **EUFLEX®** en même temps que le médicament administré pour réaliser la castration médicale et qu'ils ne doivent ni modifier la posologie ni cesser de prendre leurs médicaments, que ce soit temporairement ou définitivement, sans consulter leur médecin.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les réactions défavorables signalées le plus souvent lorsque les comprimés **EUFLEX®** (flutamide) sont utilisés en monothérapie sont une gynécomastie ou une sensibilité mammaire, voire les deux, parfois accompagnée de galactorrhée. Ces réactions disparaissent après arrêt du traitement ou diminution de la posologie. La fréquence de gynécomastie diminue considérablement lorsqu'on administre les comprimés **EUFLEX®** en même temps qu'un analogue de la LH-RH.

Le tableau qui suit énumère les effets défavorables signalés le plus souvent (plus de 5 % des cas) pendant le traitement au moyen d'**EUFLEX®** utilisé en association avec un analogue de la LH-RH. Il indique aussi, aux fins de comparaison, les effets indésirables observés avec le traitement avec un analogue de la LH-RH et un placebo.

	(n = 294) Flutamide + analogue de la LH-RH (% du total)	(n = 285) Placebo + analogue de la LH-RH (% du total)
Bouffées de chaleur	61	57
Perte de libido	36	31
Impuissance	33	29
Diarrhée	12	4
Nausées ou vomissements	11	10
Gynécomastie	9	11
Autres	7	9
Autres effets gastro-intestinaux	6	4

Comme le tableau l'indique, les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes de traitement (bouffées de chaleur, perte de libido, impuissance) sont ceux que l'on sait associés aux faibles taux sériques d'androgènes et qui surviennent aussi lorsque les analogues de la LH-RH sont employés seuls.

La seule différence notable est la plus grande fréquence de diarrhée pendant le traitement avec le flutamide et l'analogue de la LH-RH (12 %; diarrhée grave dans 5 % des cas) par rapport au traitement avec le placebo et l'analogue de la LH-RH (4 %; diarrhée grave dans moins de 1 % des cas).

Les réactions défavorables suivantes ont en outre été signalées avec le traitement avec le flutamide et l'analogue de la LH-RH. Aucune relation de cause à effet n'a toutefois été établie entre ces réactions et la médication; par ailleurs, certains de ces troubles sont courants chez les personnes âgées.

**Système cardiovasculaire** : hypertension dans 1 % des cas; rares cas de thrombophlébite, d'embolie pulmonaire et d'infarctus du myocarde.

**Système nerveux central** : effets sur le SNC (sommolence, confusion, dépression, anxiété, nervosité) chez 1 % des sujets; rares cas d'insomnie, de fatigue, de céphalées, d'étourdissements, de faiblesse, de malaise, de vue brouillée et de diminution de la libido.

**Système endocrinien** : gynécomastie dans 9 % des cas; rares cas de sensibilité mammaire parfois accompagnée de galactorrhée.

**Appareil digestif** : nausées ou vomissements dans 11 % des cas; diarrhée dans 12 % des cas; anorexie dans 4 % des cas; autres troubles gastro-intestinaux dans 6 % des cas. Certains cas d'appétit accru, d'indigestion et de constipation se sont aussi présentés.

**Système hématopoïétique** : anémie dans 6 % des cas; leucopénie dans 3 % des cas; thrombocytopenie dans 1 % des cas.

**Sphère hépatobiliaire** : hépatite et ictère manifestes sur le plan clinique dans moins de 1 % des cas.

**Peau** : irritation au lieu d'injection et éruptions cutanées chez 3 % des sujets; réactions de photosensibilité chez cinq sujets.

**Autres** : rares cas de prurit, d'ecchymose, de zona, de soif, de lymphœdème, de syndrome lupoïde, d'hématurie et d'oligospermie après un traitement de longue durée; œdème chez 4 % des sujets; symptômes neuromusculaires et génito-urinaires chez 2 % des sujets; pneumopathie interstitielle chez moins de 1 % des sujets.

**Réactions défavorables additionnelles** : Les réactions défavorables suivantes ont également été observées après la mise en marché des comprimés **EUFLEX**<sup>®</sup> à l'échelle mondiale : anémie hémolytique, anémie macrocytaire, méthémoglobinémie, sulfhémoglobinémie, réactions de photosensibilité (y compris érythème, ulcérations, éruptions bulleuses, nécrolyse épidermique) ainsi que des modifications de la couleur de l'urine (ambre ou jaune verdâtre) attribuables au flutamide ou à ses métabolites. Des cas d'ictère cholestatique, d'encéphalopathie hépatique et de nécrose hépatique ont également été rapportés. Les atteintes hépatiques se sont habituellement révélées réversibles après l'arrêt du traitement; toutefois, on a rapporté des cas de décès attribuables à des lésions hépatiques graves associées à l'utilisation du flutamide. Des cas d'insuffisance cardiaque et de mort cardiaque subite ont été rapportés. De très rares cas d'hyperglycémie et d'aggravation d'un diabète sucré ont été rapportés.

On a rapporté 2 cas de néoplasme malin du sein chez des patients traités à l'aide d'**EUFLEX**<sup>®</sup>. L'un de ces cas concernait un patient atteint d'une hypertrophie bénigne de la prostate chez lequel on a observé l'aggravation d'un nodule préexistant, qui avait été décelé de 3 à 4 mois avant le début de la monothérapie au moyen d'**EUFLEX**<sup>®</sup>. Une fois le nodule excisé, on a diagnostiqué un carcinome canalaire peu différencié. Le second cas portait sur un patient atteint d'un cancer avancé de la prostate, qui présentait une gynécomastie et un nodule ayant été diagnostiqués 2 et 6 mois respectivement après le début de la monothérapie au moyen d'**EUFLEX**<sup>®</sup>. Neuf mois après le début du traitement, on a excisé le

nodule et déterminé qu'il s'agissait d'une tumeur canalaire envahissante modérément différenciée, de stade T4N0M0, G3, sans aucune métastase.

**Analyses de laboratoire :** Les anomalies constatées dans les rapports de laboratoire consistent en des élévations des taux plasmatiques de SGOT (AST), de SGPT (ALT), d'azote uréique du sang et de bilirubine; des élévations des taux de créatinine sérique et de gamma-glutamyl-transférase ont aussi été signalées, mais moins fréquemment.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

EUFLEX<sup>®</sup> est indiqué pour administration conjointe avec un analogue de la LH-RH ou une orchidectomie. Les effets potentiels d'EUFLEX<sup>®</sup> sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc n'ont pas été étudiés. Puisque le blocage androgénique combiné prolonge l'intervalle QTc, l'utilisation d'EUFLEX<sup>®</sup> en concomitance avec des médicaments qui allongent l'intervalle QTc ou avec des médicaments ayant le potentiel d'induire des torsades de pointes doit être évaluée soigneusement. Ces agents comprennent, sans s'y limiter, les suivants : les médicaments antiarythmiques de la classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide), de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronédarone) ou de la classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone), les antiarythmisants, les antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine), les antidépresseurs (p. ex. amitriptyline, nortriptyline), les opioïdes (p. ex., méthadone), les antibiotiques du groupe des macrolides et leurs analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine), les antibiotiques du groupe des quinolones (p. ex., moxifloxacine), les antimalariaux (p. ex. quinine), les antifongiques azolés, les antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex., ondansétron) et les agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex., salbutamol).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Au cours d'études réalisées chez les animaux avec le flutamide employé seul, on a observé les signes de surdosage suivants : hypoactivité, horripilation, respiration lente, ataxie ou larmoiement, anorexie, ataraxie, vomissements et méthémoglobinémie.

Les études cliniques effectuées avec des doses de flutamide allant jusqu'à 1 500 mg par jour, pendant des périodes de 36 semaines au plus, n'ont fait ressortir aucun effet indésirable grave. Les réactions défavorables signalées sont la gynécomastie, la sensibilité mammaire et des élévations des taux d'AST. La dose unique de flutamide ordinairement associée à des symptômes de surdosage ou considérée comme mettant la vie en danger n'est pas établie.

Étant donné que le flutamide se lie dans une grande proportion aux protéines plasmatiques, il se peut que la dialyse ne soit d'aucune utilité en cas de surdosage. Comme dans tous les cas de surdosage, il faut tenir compte de la possibilité que le sujet ait pu absorber plusieurs agents. Le recours au lavage d'estomac est une solution envisageable. Il convient de prodiguer au patient des soins généraux de soutien, en prenant souvent ses signes vitaux et en le plaçant sous étroite surveillance.

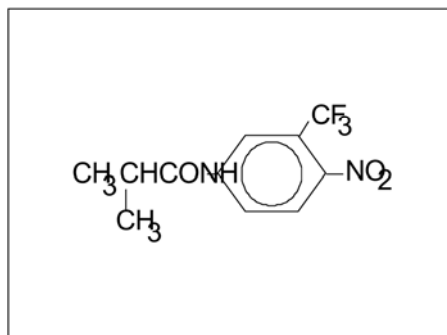
### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie recommandée pour **EUFLEX<sup>®</sup>** (flutamide) lorsqu'il est utilisé en association avec l'orchidectomie ou un analogue de la LH-RH est d'un comprimé de 250 mg 3 fois par jour, à 8 heures d'intervalle. On doit commencer à administrer **EUFLEX<sup>®</sup>** en même temps que l'analogue de la LH-RH ou 24 heures plus tôt.

Pour ce qui est du traitement des tumeurs malignes volumineuses localisées à la prostate et ayant atteint les stades avancés B<sub>2</sub> ou C, la posologie recommandée est de un comprimé de 250 mg 3 fois par jour, à 8 heures d'intervalle. On doit commencer à administrer **EUFLEX<sup>®</sup>** en même temps que l'analogue de la LH-RH ou 24 heures plus tôt. L'administration des comprimés **EUFLEX<sup>®</sup>** doit être entreprise 8 semaines avant le début de la radiothérapie externe et se poursuivre pendant toute la durée de ce traitement.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Flutamide :



Formule moléculaire :  $C_{11}H_{11}N_2O_3F_3$

Poids moléculaire : 276,21

Dénomination chimique : propanamide de 2-méthyl-N-[4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl]

Description : poudre jaunâtre ou jaune

### PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

**EUFLEX<sup>®</sup>** se présente en comprimés ronds, biconvexes, de couleur jaune pâle et portant le nom « **EUFLEX<sup>®</sup>** » gravé d'un côté, et de l'autre, le symbole « SP » gravé de part et d'autre d'une rainure. Chaque comprimé **EUFLEX<sup>®</sup>** est dosé à 250 mg de flutamide et contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose, lactose, stéarate de magnésium, amidon prégélifié, silice et laurylsulfate de sodium. Sans tartrazine. Flacons de 100 comprimés. Conserver ce médicament entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de toute humidité excessive.



## RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

- Veuillez lire ce feuillet d'information attentivement chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.
- Ce résumé ne contient pas tous les renseignements que vous devriez connaître sur le traitement au moyen d'**EUFLEX**<sup>®</sup> (flutamide). Votre médecin est votre meilleure source d'information au sujet de vos traitements. N'hésitez pas à lui poser toutes les questions que vous pourriez avoir.

### **Qu'est-ce que le traitement au moyen d'EUFLEX<sup>®</sup>?**

Les comprimés **EUFLEX**<sup>®</sup>, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres traitements, constituent une option thérapeutique chez les hommes atteints de certains types de cancer de la prostate.

Le cancer de la prostate est causé par la croissance anormale des cellules prostatiques. Les scientifiques du domaine médical ne savent pas exactement ce qui cause l'apparition de ces cellules anormales, mais l'âge, l'environnement et l'hérédité constituent des facteurs importants. Les hormones mâles (androgènes) favorisent la croissance de la tumeur maligne. Or, on peut ralentir l'évolution du cancer en bloquant les effets des androgènes.

L'antigène prostatique spécifique (APS) est un marqueur dont on se sert pour suivre l'évolution du cancer et évaluer la réaction du patient à son traitement. On peut mesurer le taux d'APS en analysant un échantillon de sang. Ce taux est généralement élevé lorsque le cancer progresse et faible lorsque le traitement agit.

**EUFLEX**<sup>®</sup> est utilisé en association avec un autre produit appelé « analogue de la LH-RH » administré par injection, dans le but de réaliser un « blocage complet des androgènes ». L'objectif de ce traitement est de réduire le taux d'androgènes et de bloquer les effets exercés par ces hormones sur la tumeur. L'analogue de la LH-RH permet de réduire les taux d'androgènes, tandis que le traitement au moyen d'**EUFLEX**<sup>®</sup> bloque les effets exercés par les androgènes sur la tumeur.

## Quels patients ne devraient pas prendre EUFLEX®?

**EUFLEX®** ne doit pas être utilisé par des patients qui ont des problèmes hépatiques (de foie) ou qui sont allergiques à ce médicament. Les femmes ne doivent pas prendre les comprimés **EUFLEX®**.

## Risques importants associés au traitement avec EUFLEX® et que vous devez connaître

Certains hommes qui avaient été traités avec **EUFLEX®** ont subi des lésions au foie et ont dû être hospitalisés. On a également signalé de rares cas de décès causés par une insuffisance hépatique chez des patients qui utilisaient les comprimés **EUFLEX®**. Dans la moitié des cas environ, l'insuffisance hépatique est survenue au cours des 3 premiers mois du traitement au moyen d'**EUFLEX®**.

Comme le traitement au moyen d'**EUFLEX®** peut entraîner une insuffisance hépatique, il est très important que vous vous soumettiez à toutes les analyses sanguines recommandées par votre médecin, car elles lui permettront de savoir si vous présentez des problèmes de foie.

On recommande que les analyses sanguines soient effectuées :

- avant le début du traitement au moyen d'**EUFLEX®**;
- tous les mois pendant les 4 premiers mois du traitement;
- régulièrement par la suite.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **EUFLEX®** si :

- votre densité minérale osseuse (DMO) est faible;
- vous présentez une diminution du nombre de globules rouges (anémie);
- vous avez une maladie cardiaque ou une affection appelée « syndrome du long QT » ou des antécédents familiaux de cette affection;
- vous souffrez de diabète ou d'un taux élevé de glucose dans le sang.

Votre médecin surveillera également votre taux d'APS sanguin pendant le traitement. Si votre taux d'APS demeure élevé ou commence à augmenter, votre médecin mettra probablement fin à votre traitement au moyen d'**EUFLEX®** et l'analogue de la LH-RH. On continuera de

surveiller votre taux d'APS pendant 6 à 8 mois pour voir s'il redescend et si d'autres formes de traitement sont à envisager.

De plus, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un des signes ou des symptômes suivants :

- perte d'appétit;
- nausées et vomissements;
- douleur à l'estomac ou à l'abdomen;
- fatigue extrême;
- symptômes rappelant ceux de la grippe (douleurs musculaires, courbatures);
- coloration brune des urines;
- jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux).

### **Comment prendre les comprimés EUFLEX®?**

- Prenez les comprimés **EUFLEX®** en suivant les directives de votre médecin.
- Votre médecin tiendra compte de nombreux facteurs avant de déterminer si le traitement au moyen d'**EUFLEX®** est indiqué dans votre cas. Il prendra en considération la taille de votre tumeur, son degré de propagation, ainsi que votre état physique. En plus des comprimés **EUFLEX®**, vous pourriez recevoir d'autres traitements, notamment des injections régulières d'un analogue de la LH-RH ou de la radiothérapie. Vous ne devez pas interrompre ces traitements sans en avoir d'abord parlé avec le professionnel de la santé qui vous soigne.
- Si vous oubliez une dose, prenez simplement la dose suivante au moment prévu dans le cadre de votre traitement. N'essayez pas de compenser votre oubli en prenant des comprimés additionnels.

### **Que dois-je faire si je prends déjà d'autres médicaments?**

Si vous prenez d'autres médicaments, dites-le à votre médecin avant d'amorcer votre traitement au moyen d'**EUFLEX®**. En effet, il a été démontré qu'**EUFLEX®** interagit avec des anticoagulants, tout médicament qui peut augmenter le risque de présenter un rythme cardiaque anormal, de même qu'avec des médicaments à base de théophylline.

## **Autres effets secondaires pouvant survenir chez les patients qui prennent les comprimés EUFLEX®**

Lors d'une étude médicale portant sur l'administration des comprimés **EUFLEX®** en association avec un analogue de la LH-RH, les effets secondaires le plus couramment observés ont été les bouffées de chaleur, la diminution du désir sexuel et l'impuissance. De plus, certains hommes ont souffert de diarrhée, de nausées ou de vomissements, ainsi que d'une augmentation du volume des seins.

Dans le cadre d'une autre étude médicale portant sur l'administration d'**EUFLEX®** en association avec de l'acétate de goséréline (un analogue de la LH-RH) et de la radiothérapie, les effets secondaires d'**EUFLEX®** se sont révélés semblables à ceux de la radiothérapie utilisée seule. Ils comprenaient des bouffées de chaleur, de la diarrhée, des nausées et des éruptions cutanées.

### **Que faire si vous avez la diarrhée?**

Si les comprimés **EUFLEX®** occasionnent une diarrhée modérée, les conseils suivants pourraient vous aider :

- buvez beaucoup de liquide;
- consommez moins de produits laitiers (lait, fromage et yogourt, par exemple);
- mangez plus de céréales à grains entiers, de fruits et de légumes;
- cessez de prendre des laxatifs;
- prenez des médicaments contre la diarrhée que vous pouvez vous procurer sans ordonnance.

Si la diarrhée persiste ou s'aggrave, consultez immédiatement votre médecin.

### **Autres analyses de laboratoire que votre médecin pourrait vous prescrire**

Votre médecin pourrait demander que vous subissiez régulièrement d'autres analyses (comme la détermination de votre taux d'APS) afin de s'assurer que votre organisme réagit favorablement au traitement. Votre médecin pourra vous renseigner sur la façon dont il entend surveiller les effets de votre traitement au moyen d'**EUFLEX®**.

N'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous pourriez avoir sur le cancer de la prostate ou sur le traitement au moyen d'**EUFLEX®**. Vous pourriez également lui demander de vous remettre un feuillet de renseignements plus détaillés qui a été préparé à l'intention des professionnels de la santé.

## **PHARMACOLOGIE**

**Généralités** : Le flutamide a fait preuve d'effets antiandrogéniques puissants au cours des études réalisées chez les animaux. Il exerce son action antiandrogénique en bloquant les récepteurs androgéniques ou en inhibant les liaisons nucléaires des androgènes dans les tissus cibles, voire des deux façons. On sait que le carcinome de la prostate est sensible aux hormones androgènes et qu'il répond au traitement qui neutralise leur effet ou en supprime la source, comme la castration.

## **ÉTUDES CLINIQUES**

Une interférence du flutamide avec la testostérone au niveau cellulaire a été mise en évidence. De ce fait, le flutamide peut exercer un effet complémentaire à la castration médicale avec le leuprolide qui supprime la production testiculaire d'androgènes en inhibant la sécrétion de l'hormone lutéinisante.

**Association médicamenteuse** : Une étude clinique multicentrique, contrôlée, effectuée à grande échelle et ayant pour but d'étudier les effets de l'association médicamenteuse, a porté sur 617 sujets (dont 311 traités avec le leuprolide et le flutamide, et 306 avec le leuprolide et un placebo) porteurs d'un cancer de la prostate à un stade avancé qui n'avait jamais été traité antérieurement.

Trois ans et demi après le début de l'étude, on avait atteint la médiane de survie. La médiane actuarielle de survie est de 34,9 mois pour les sujets traités avec le leuprolide et le flutamide, par rapport à 27,9 mois pour ceux traités avec le leuprolide seul. Cette prolongation de 7 mois représente une amélioration de 25 % de la survie globale chez les patients ayant reçu du flutamide. L'analyse de la durée de la survie sans progression de la maladie a fait ressortir

une différence de 2,6 mois en faveur des sujets traités avec le leuprolide et le flutamide, soit une amélioration de 19 % par rapport à ceux traités avec le leuprolide et un placebo.

Tumeur maligne localisée à la prostate et ayant atteint un stade avancé : Une étude clinique de phase III, prospective et multicentrique, a été réalisée dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une association médicamenteuse composée de flutamide et d'acétate de goséréline, administrée avant et pendant la radiothérapie externe conventionnelle à des patients présentant une tumeur maligne volumineuse localisée à la prostate et ayant atteint les stades avancés B<sub>2</sub> ou C. Les patients assignés au groupe expérimental ont commencé à recevoir 750 mg/jour (250 mg, 3 f.p.j.) de flutamide 8 semaines avant le début de la radiothérapie. Le traitement au flutamide s'est poursuivi pendant 16 semaines au total ou jusqu'à la dernière journée de la radiothérapie, selon la première de ces éventualités. On a poursuivi le traitement au flutamide même si on devait interrompre la radiothérapie à l'improviste. Ces patients ont également reçu de l'acétate de goséréline à effet retard à raison d'une injection de 3,6 mg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines (4 injections au total), la première de ces injections leur ayant été administrée 8 semaines avant le début de la radiothérapie. Ces injections se faisaient par voie sous-cutanée, dans la partie antérieure de la paroi abdominale. Les patients assignés au groupe témoin ont été traités au moyen de la radiothérapie seulement.

On a constaté, chez les patients ayant reçu l'association médicamenteuse composée de flutamide et d'acétate de goséréline avant et pendant la radiothérapie, une prolongation de la survie sans progression de la maladie et une amélioration de la maîtrise de la maladie au niveau loco-régional, sans augmentation significative de la toxicité sur le plan clinique. Environ 75 % des patients des deux groupes étaient toujours en vie 4 ans après la randomisation initiale. Le traitement s'est révélé un échec sur le plan local chez 33 % des patients du groupe témoin, mais chez seulement 16 % des patients du groupe expérimental ( $p < 0,001$ ). Au cours de ces 4 années, des métastases à distance se sont formées chez 36 % des témoins contre 27 % des patients du groupe expérimental.

Lorsque l'on ne tenait pas compte des taux d'antigène prostatique spécifique (APS) comme critère servant à établir la présence de la maladie, la survie sans progression de la maladie était significativement plus longue chez les patients du groupe expérimental que chez les patients du groupe témoin ( $p < 0,001$ ). On a estimé à 4,4 années la médiane de survie sans progression de la maladie chez les patients du groupe expérimental et à 2,6 années chez les patients du groupe témoin. De même, lorsque l'on tenait compte de la normalisation des taux d'APS comme critère de survie sans progression de la maladie, les données recueillies auprès des patients du groupe expérimental ont de nouveau révélé une augmentation significative de la médiane de survie sans progression de la maladie par rapport aux témoins ( $p < 0,001$ ). Ainsi, on a estimé à 2,7 années la médiane de survie sans progression de la maladie chez les patients du groupe expérimental et à 1,5 année chez les témoins. Il convient de noter que l'augmentation de la médiane de survie sans progression de la maladie observée chez les patients du groupe expérimental a été obtenue dans le cadre d'un traitement au moyen du blocage réversible des androgènes d'une durée de 16 semaines.

L'ajout de l'association flutamide-acétate de goséréline n'a aucunement aggravé la morbidité liée à la radiothérapie externe conventionnelle. Les bouffées de chaleur et la diarrhée ont été les réactions défavorables le plus souvent signalées chez les patients du groupe expérimental (46 % et 40 % respectivement). En outre, 40 % des témoins ont rapporté souffrir de diarrhée comme effet tardif de la radiothérapie. Une gynécomastie a été signalée chez 3 % des patients du groupe expérimental; une élévation des taux d'AST a également été notée chez 1 % des patients de ce groupe. Pendant la période de postobservation, des taux anormaux d'AST ou d'ALT (ou des deux) ont été décelés chez un plus grand nombre de patients du groupe expérimental que chez les témoins. Il convient toutefois de préciser qu'un plus grand nombre de patients du groupe expérimental que de témoins présentaient ce type d'anomalie dès le début de l'étude. D'autre part, on a noté au cours de la période de postobservation des taux de phosphatases acides plus élevés chez les témoins que chez les patients du groupe expérimental.

## TOXICOLOGIE

Le surdosage de flutamide s'est manifesté par les signes suivants chez le rat, la souris et le cobaye : hypoactivité, horripilation, respiration lente et ataxie ou larmolement. Chez le chat et le chien, on a observé une anorexie, une ataraxie et des vomissements. La DL<sub>50</sub> orale a dépassé 1 000 mg/kg chez le chat et le chien.

Une étude de toxicité chronique par voie orale, d'une durée de 52 semaines, réalisée chez des rats mâles et femelles, a fait ressortir une diminution de la prise de poids corporel proportionnelle à la dose. L'autopsie a révélé les modifications suivantes imputables au médicament : réduction du volume de la prostate, des vésicules séminales et des reins chez les mâles; réduction du volume des testicules ou de l'utérus dans les groupes traités aux doses les plus élevées (18 fois la dose recommandée pour l'humain); augmentation de volume du foie; texture et couleur inhabituelles des testicules et, chez les femelles, inhibition de la lactation. À l'examen histologique, les altérations imputables au médicament et observées chez les mâles ont été les suivantes : hyperplasie des cellules interstitielles testiculaires, œdème interstitiel et, à la 52<sup>e</sup> semaine seulement, tumeurs à cellules de Leydig du testicule, inhibition de la spermatogenèse, atrophie de la prostate et des vésicules séminales, et élévation du nombre de basophiles hypophysaires « en bague » après castration. L'adénome était lié au mode d'action du flutamide et caractérisé par une spécificité d'espèce.

Cancérogénicité, mutagénicité, altération de la fertilité : Des doses de flutamide de 30, de 90 et de 180 mg/kg/jour (soit environ 3, 8 et 17 fois la dose recommandée pour l'humain), administrées chaque jour à des rats pendant 52 semaines, ont toutes provoqué des tumeurs à cellules de Leydig du testicule chez les animaux traités.

Le flutamide n'a pas fait preuve du pouvoir de modifier l'ADN dans l'épreuve d'Ames sur la mutagenèse des microsomes de *Salmonella*. Les tests de létalité dominante ont été négatifs chez les rats.



Au cours d'une étude de 6 semaines portant sur la monothérapie par le flutamide, on a constaté des diminutions du nombre de spermatozoïdes chez des volontaires en santé. Administré à des doses de 25 et de 75 mg/kg par jour avant l'accouplement, le flutamide n'a pas eu d'effet sur le cycle œstral ni sur le comportement sexuel des rats mâles et femelles en matière d'accouplement. Des mâles en ayant reçu 150 mg/kg par jour (30 fois la dose minimale efficace en traitement antiandrogénique) n'ont pas réussi la saillie; leur comportement en matière d'accouplement est revenu à la normale après l'arrêt du traitement. Le taux de conception a diminué dans tous les groupes traités. Une inhibition de la spermatogenèse est survenue chez les rats traités pendant 52 semaines à 3, à 8 ou à 17 fois environ la dose recommandée pour l'humain et chez les chiens traités pendant 78 semaines à 1,4, à 2,3 et à 3,7 fois la dose recommandée pour l'humain.

À l'examen histologique, des changements caractéristiques de l'activité antiandrogénique du flutamide, ainsi qu'une inhibition de la spermatogenèse, ont été observés chez toutes les espèces. L'administration prolongée de flutamide s'est soldée, chez le rat seulement, par une augmentation du nombre de tumeurs à cellules de Leydig du testicule, quelle que soit la dose administrée. Au cours des études de toxicité chronique effectuées chez le rat mâle, on a observé une augmentation du nombre d'adénomes ou de carcinomes de la glande mammaire, qui était proportionnelle à la dose administrée. Ces deux observations sont liées au mode d'action reconnu du flutamide sur les cellules sensibles aux hormones.

## RÉFÉRENCES

1. Merck Canada Inc., données internes.
2. NERI, R., K. Florance, P. Koziol et S. Van Cleave. « A biological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH 13521 (4-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide) », *Endocr*, vol. 91, 1972, p. 427-437.
3. PEETS, E. A., M. F. Henson et R. Neri « On the mechanism of the antiandrogenic action of flutamide ( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propionoto-toluidide) in the rat », *Endocr*, vol. 94, 1974, p. 532-540.
4. SOGANI, P. C., B. Ray et W. F. Whitmore, fils. « Advanced prostatic carcinoma. Flutamide therapy after conventional endocrine treatment », *Urology*, vol. VI, 1975, p. 164-166.
5. SOGANI, P. C. et W. F. Whitmore, fils. « Experience with flutamide in previously untreated patients with advanced prostatic cancer », *J Urol*, vol. 122, 1979, p. 640-643.
6. KATCHEN, B. et S. Buxbaum. « Disposition of a new, non-steroid, antiandrogen,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propiono-toluide (Flutamide), in men following a single oral 200 mg dose », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 41, 1975, p. 373-379.
7. AIRHART, R. A., T. F. Barnett, J. W. Sullivan, R. F. Levine et J. U. Schlegel. « Flutamide therapy for carcinoma of the prostate », *South Med J*, vol. 71, 1978, p. 798-801.
8. KASSEM, N. Y., R. O. Neri et J. S. Munroe. « Effect of flutamide, an antiandrogen on stage D cancer of the prostate », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 29, 1981, p. 256 (tiré à part).
9. KASSEM, N. Y. et R. O. Neri. « Flutamide in advanced cancer of the prostate », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 31, 1982, p. 238 (tiré à part).
10. SOGANI, P. C., M. R. Vagaiwala et W. F. Whitmore, fils. « Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy », *Cancer*, vol. 54, 15 août 1984, p. 744-750.
11. NERI, R. et N. Kassem. « Biological and clinical properties of antiandrogens », *Progress in Cancer Research and Therapy*, vol. 31, 1984, p. 507-518.
12. CRAWFORD, E. D. et C. A. Dawkins. « Diagnosis and management of prostate cancer », *Hospital Practice*, 15 mars 1986, p. 159-171.

13. WAXMAN, J. « Gonadotrophin hormone releasing analogues open new doors in cancer treatment », *Br Med J*, vol. 295, 1987, p. 1962-1963.
14. PEELING, W. B. « A Phase III trial comparing ICI118,630 (Zoladex) with orchidectomy in the management of advanced prostatic cancer », dans *Zoladex - a new treatment for prostatic cancer*, G. D. Chisholm, éditeur, Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 125, Royal Society of Medicine Services Limited, 1987.
15. LABRIE, F., A. Dupont, M. Giguère, J.-P. Borsanyi, Y. Lacourcière, G. Monfette, J. Émond et N. Bergeron. « Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration », *Br J Urol*, vol. 61, 1988, p. 341-346.
16. SOGANI, P. C. et W. F. Whitmore, fils. « Flutamide and other antiandrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma », dans *Endocrine Therapies in Breast and Prostate Cancer*, Osborne C.K., éditeur, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, p. 131 et suivantes, 1988.
17. CRAWFORD, E. D., M. A. Eisenberger, D. G. McLeod, J. T. Spaulding, R. Benson, A. Dorr, B. A. Blumenstein, M. A. Davis et P. H. Goodman. « A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma », *N Engl J Med*, vol. 321, 1989, p. 419-424.
18. DENIS, L. J., J. L. Carneiro de Moura, J. Bono, R. Sylvester, P. Whelan, D. Newling et M. Depauw. « Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: A phase III EORTC trial (30853) », *Urology*, vol. 42, n° 2, 1993, p. 119-129.
19. LEVINE G. N., A. V. D'Amico, P. Berger, P. E. Clark, R. H. Eckel, N. L. Keating, R. V. Milani, A. I. Sagalowsky, M. R. Smith, N. Zakai; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. « Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology » *Circulation*. vol. 121, n° 6, 2010 p. 833-840. Publication électronique avant impression : 1<sup>er</sup> février 2010. PMID de PubMed : 20124128.