

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{pr} **pms-FLUTAMIDE**

Comprimés de flutamide

250 mg

Antiandrogène non stéroïdien

PHARMASCIENCE INC.
6111, Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision :
18 décembre 2012

Numéro de contrôle : 158262

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

^{pr}pms-FLUTAMIDE
Comprimés de flutamide
250 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiandrogène non stéroïdien

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 marqué au tritium 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' α -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' α -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 ¹⁴C-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.

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparant deux différentes formulations du flutamide a été réalisée. Les données de pharmacocinétiques et de biodisponibilité du flutamide et de son métabolite, le 2-OH-flutamide, ont été mesurées chez 30 hommes volontaires sains après l'administration d'une dose unique orale de flutamide de 250 mg. Les résultats peuvent être résumés comme suit:

**Sommaire des données comparatives de biodisponibilité de
Comprimés de pms-FLUTAMIDE 250 mg (Pharmascience Inc., Canada)
versus
comprimés d' EUFLEX 250 mg (Merck Canada Inc.)
suite à l'administration orale d'une dose de 250 mg en condition de jeûne**

Flutamide (1 x 250 mg, à jeun) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	22,01 26,62 (58,5)	17,84 24,20 (91,8)	123,4	(95,0-160,2)
ASC _I (ng·h/mL)	29,70 34,44 (59,4)	23,95 32,93 (92,0)	124,0	(93,6-164,2)
C _{max} (ng/mL)	7,26 9,42 (78,2)	7,10 10,20 (114,0)	102,3	(78,2-133,9)
T _{max} [€] (h)	1,94 (0,92)	1,52 (0,75)		
T _{cl} ^{1/2 €} (h)	5,32 (7,28)	6,33 (9,96)		

* pms-FLUTAMIDE, Pharmascience Inc., Montréal, Québec, Canada

† EUFLEX®, Merck Canada Inc.

€ Pour les paramètres T_{max} et le T_{cl}^{1/2} les moyennes arithmétiques sont présentées et les écart-type entre parenthèses.

2-OH Flutamide (1 x 250 mg, à jeun) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/mL)	3902,85 4102,37 (31,6)	3585,42 3706,56 (26,1)	108,9	(99,4-119,2)
ASC _I (ng·h/mL)	4079,55 4293,28 (32,0)	3751,26 3883,10 (26,4)	108,8	(99,3-119,1)
C _{max} (ng/mL)	604,73 640,79 (34,6)	588,12 618,60 (32,9)	102,8	(91,8-115,2)
T _{max} [€] (h)	2,78 (1,04)	2,31 (0,87)		
T _{cl} ^{1/2 €} (h)	5,11 (1,02)	5,42 (1,25)		

* pms-FLUTAMIDE, Pharmascience Inc., Montréal, Québec, Canada

† EUFLEX®, Merck Canada Inc.

€ Pour les paramètres T_{max} et le T_{cl}^{1/2} les moyennes arithmétiques sont présentées et les écart-type entre parenthèses.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés pms-FLUTAMIDE (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 D2). Pour bénéficier des avantages d traitement adjuvant par pms-FLUTAMIDE, on doit administrer simultanément les deux médicaments dès le début du traitement. Les comprimés pms-FLUTAMIDE sont aussi indiqués comme traitement adjuvant à l'orchidectomie, afin de réaliser un blocage complet des androgènes.

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés pms-FLUTAMIDE (flutamide) sont contre-indiqués chez les sujets ayant manifesté une hypersensibilité au flutamide ou à tout autre ingrédient de la préparation.

Les comprimés pms-FLUTAMIDE sont contre-indiqués chez les patients présentant une altération grave de la fonction hépatique.

Le flutamide n'a fait l'objet d'aucune étude chez la femme et est donc contre- indiqué chez cette population, particulièrement dans le cas d'affections bénignes ou qui ne menacent pas le pronostic vital.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- Une gynécomastie est survenue chez 9 % des sujets traités par 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 par 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 par des **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

pms-FLUTAMIDE 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

pms-FLUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou une orchidectomie. Les effets potentiels du flutamide 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, procainamide), de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de la classe IC (flécainide, 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 pms-FLUTAMIDE 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 par le flutamide.

On doit mesurer les taux de transaminases sériques avant d'amorcer le traitement par 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 par 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 de flutamide. L'hémoglobininémie 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 pms-FLUTAMIDE 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**

pms-FLUTAMIDE 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 du flutamide 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 par 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 du flutamide (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 par pms-FLUTAMIDE 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 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 de flutamide et le leuprolide ne s'est produite. On a signalé des élévations du temps de prothrombine après avoir amorcé une monothérapie par le flutamide chez des sujets qui suivaient un traitement prolongé par 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 α -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 de pms-FLUTAMIDE (flutamide) est indiquée chez les hommes seulement.

On doit aviser les patients qu'ils doivent prendre pms-FLUTAMIDE 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 de 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 de flutamide 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 par flutamide utilisé en association avec un analogue de la LH-RH. Il indique aussi, aux fins de comparaison, les effets indésirables observés avec le traitement par 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 par le flutamide et l'analogue de la LH-RH (12 %; diarrhée grave dans 5 % des cas) par rapport au traitement par 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 par 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.

Appareil 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 lymphoedème, 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 de flutamide 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, de morts subites d'origine cardiaque 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 du flutamide. 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 par flutamide. 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 par flutamide. 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.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

pms-FLUTAMIDE est indiqué pour administration conjointe avec un analogue de la LH-RH ou une orchidectomie. Les effets potentiels du flutamide sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc n'ont pas été étudiés. Puisque le blocage androgénique combiné prolonge l'intervalle QTc, l'utilisation de pms-FLUTAMIDE 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, dronedarone) 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., moxifloxacin), les antimalariaux (p. ex. quinine), les antifongiques azolés, les antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (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 larmolement, anorexie, ataraxie, vomissements et méthémoglobinémie.

Les essais cliniques effectués 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

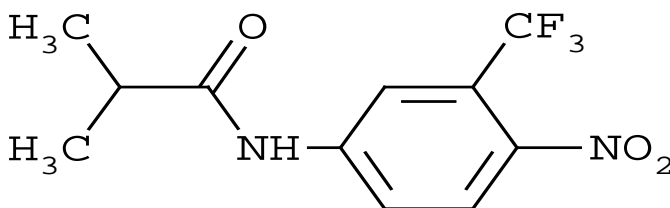
RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Flutamide

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₁H₁₁N₂O₃F₃

Masse moléculaire : 276,21 g/mol

Description: Les cristaux de flutamide sont jaune pâle, sans odeur ou presque. Le médicament est très soluble dans l'éthanol et l'acétone. Il es soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau. Le flutamide a un point de fusion de 111.5°C - 112.5°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé est rond, biconvexe, blanc-beige à jaune pâle portant le logo "P" et le nombre "250" sur un côté et l'inscription "FLUTAMIDE" de l'autre; contient 250 mg de flutamide, étant l'ingrédient actif, et les ingrédients non médicinaux suivants: acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dextrates, dioxyde de silice colloïdal, lactose, laurylsulfate de sodium et phosphate bibasique de calcium. Distribués en flacons de 100 comprimés.

Recommandations pour la stabilité et l'entreposage

Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger dela lumière et de l'humidité excessive.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU 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 par pms-FLUTAMIDE (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 par pms-FLUTAMIDE?

Les comprimés **pms-FLUTAMIDE**, 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.

pms-FLUTAMIDE 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 par **pms-FLUTAMIDE** bloque les effets exercés par les androgènes sur la tumeur.

Quels patients ne devraient pas prendre pms-FLUTAMIDE?

pms-FLUTAMIDE 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 **pms-FLUTAMIDE**.

Risques importants associés au traitement par pms-FLUTAMIDE et que vous devez connaître

Certains hommes qui avaient été traités par le flutamide 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 de flutamide. Dans la moitié des cas environ, l'insuffisance hépatique est survenue au cours des 3 premiers mois du traitement par flutamide.

Comme le traitement par **pms-FLUTAMIDE** 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 par **pms-FLUTAMIDE**;
- tous les mois pendant les 4 premiers mois du traitement;
- régulièrement par la suite.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **pms-FLUTAMIDE** 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 par **pms-FLUTAMIDE** 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 pms-FLUTAMIDE?

- Prenez les comprimés **pms-FLUTAMIDE** en suivant les directives de votre médecin.
- Votre médecin tiendra compte de nombreux facteurs avant de déterminer si le traitement par **pms-FLUTAMIDE** 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 **pms-FLUTAMIDE**, 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 de **pms-FLUTAMIDE**, 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.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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 par **pms-FLUTAMIDE**.

En effet, il a été démontré que le flutamide 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 pms-FLUTAMIDE

Lors d'une étude médicale portant sur l'administration des comprimés **pms-FLUTAMIDE** 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 du flutamide en association avec de l'acétate de goséréline (un analogue de la LH-RH) et de la radiothérapie, les effets secondaires du flutamide 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.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Que faire si vous avez la diarrhée?

Si les comprimés **pms-FLUTAMIDE** 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 par **pms-FLUTAMIDE**.

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 par **pms-FLUTAMIDE**. 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.

Comment conserver pms-FLUTAMIDE?

Garder pms-FLUTAMIDE et tout médicament hors de la portée des enfants. Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité excessive.

Pour de plus amples renseignements

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmascience inc.

Montréal, Canada

H4P 2T4

Dernière révision: 17 décembre 2012

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 par le leuprolide qui supprime la production testiculaire d'androgènes en inhibant la sécrétion de l'hormone lutéinisante.

Association médicamenteuse : Un essai clinique multicentrique, contrôlé, effectué à grande échelle et ayant pour but d'étudier les effets de l'association médicamenteuse, a porté sur 617 sujets (dont 311 traités par le leuprolide et le flutamide, et 306 par 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'essai, on avait atteint la médiane de survie. La médiane actuarielle de survie est de 34,9 mois pour les sujets traités par le leuprolide et le flutamide, par rapport à 27,9 mois pour ceux traités par 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 par le leuprolide et le flutamide, soit une amélioration de 19 % par rapport à ceux traités par le leuprolide et un placebo.

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_{50} 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^e 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. Neri R, Florance K, Koziol P, and Van Cleave S: A biological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH 13521 (4-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide). *Endocr* 91:427-437, 1972.
2. Peets EA, Henson MF, and Neri R: On the mechanism of the antiandrogenic action of flutamide (α,α,α -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propionoto-toluidide) in the rat. *Endocr* 94:532-540, 1974.
3. Sogani PC, Ray B, and Whitmore WF Jr: Advanced prostatic carcinoma. Flutamide therapy after conventional endocrine treatment. *Urology* VI:164-166, 1975.
4. Sogani PC and Whitmore WF Jr: Experience with flutamide in previously untreated patients with advanced prostatic cancer. *J Urol* 122:640-643, 1979.
5. Katchen B and Buxbaum S: Disposition of a new, non-steroid, antiandrogen, α,α,α -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propiono-toluide (Flutamide), in men following a single oral 200 mg dose. *J Clin Endocrinol Metab* 41:373-379, 1975.
6. Airhart RA, Barnett TF, Sullivan JW, Levine RF, and Schlegel JU: Flutamide therapy for carcinoma of the prostate. *South Med J* 71: 798-801, 1978.
7. Kassem NY, Neri RO, and Munroe JS: Effect of flutamide, an antiandrogen on stage D cancer of the prostate. *Clin Pharmacol Ther* 29:256 (abstract), 1981.
8. Kassem NY and Neri RO: Flutamide in advanced cancer of the prostate. *Clin Pharmacol Ther* 31:238 (abstract), 1982.
9. Sogani PC, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 54:744-750, August 15, 1984.
10. Neri R, Kassem N. Biological and clinical properties of antiandrogens. *Progress in Cancer Research and Therapy* 31: 507-518, 1984.
11. Crawford ED, Dawkins CA. Diagnosis and management of prostate cancer. *Hospital Practice* 159-171, March 15, 1986.
12. Waxman J. Gonadotrophin hormone releasing analogues open new doors in cancer treatment. *Br Med J* 295:1962-3, 1987.
13. Peeling WB. A Phase 111 trial comparing ICI18,630 (Zoladex) with orchidectomy in the management of advanced prostatic cancer. In *Zoladex - a new treatment for prostatic cancer*, edited by GD Chisholm, Royal Society of Medicine Services International

Congress and Symposium Series No. 125, Royal Society of Medicine Services Limited, 1987.

14. Labrie F, Dupont A, Giguère M, Borsanyi J-P, Lacourcière Y, Monfette, Emond J, Bergeron N. Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Br J Urol* 61:341-346, 1988.
15. Sogani PC and Whitmore WF Jr: Flutamide and other antiandrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma. Osborne CK (ed). *Endocrine Therapies in Breast and Prostate Cancer*, Martimus Nijhoff Publishers, Boston, pp 131 et seq, 1988.
16. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr A, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PH. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 321: 419-424, 1989.
17. Denis LJ, Carneiro de Moura JL, Bono J, Sylvester R, Whelan P, Newling D, Depauw M. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy : A phase III EORTC trial (30853). *Urology* 1993; 42/2: 119-129.
18. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, Milani RV, Sagalowsky AI, Smith MR, Zakai N; 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*. 2010 Feb 16;121(6):833-40. Epub 2010 Feb 1. PubMed PMID: 20124128
19. Monographie de Produit EUFLEX (Merck Canada Inc.). Date de révision: 15 octobre 2012, Numéro de contrôle: 157238.