

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRANTM-BICALUTAMIDE

Comprimés de bicalutamide à 50 mg USP

Antiandrogène non stéroïdien

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.,
2680 Matheson Blvd. (E), Suite 200,
Mississauga, ON L4W 0A5
Canada

Date de soumission :
Le 01 septembre 2011

Date de révision :
Le 17 mars 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 182333

Marque de commerce RAN, propriété de Ranbaxy Laboratories Limited

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	33

Pr RAN™-BICALUTAMIDE
bicalutamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 50 mg	Lactose monohydraté <i>Voir la section formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) à 50 mg est indiqué pour un traitement d'association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale dans le traitement du cancer de la prostate métastatique (stade D2).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de bicalutamide chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au médicament ou à un de ses ingrédients. Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé qui, autrement, seraient en attente sous surveillance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Femmes : L'innocuité et l'efficacité de bicalutamide chez les femmes n'ont pas fait l'objet d'étude.
- Enfants : L'innocuité et l'efficacité de bicalutamide chez les enfants n'ont pas fait l'objet d'étude.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) doit être prescrit uniquement par un professionnel de la santé qualifié qui est expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate et l'emploi d'antiandrogènes.
- RAN-BICALUTAMIDE ne doit pas être administré à la dose de 150 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Rares cas d'insuffisance hépatique, y compris des cas ayant une issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques).

Généralités

Des cas de somnolence ont été signalés pendant le traitement par bicalutamide. Les patients qui présentent ce symptôme doivent être prudents lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

Patients atteints du cancer de la prostate localisé

RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) à 150 mg NE doit PAS être administré.

Les données d'une étude clinique de grande envergure en cours ont montré qu'après un suivi médian de 5,4 années, l'usage de bicalutamide à 150 mg comme traitement immédiat du cancer de la prostate localisé chez les patients qui, autrement, seraient en attente sous surveillance, est associé à un taux de mortalité accru. Santé Canada a déjà évalué bicalutamide à 150 mg par rapport à la castration chez les patients atteints du cancer de la prostate localement avancé et a trouvé des preuves scientifiques de niveau 1 (un des deux essais cliniques randomisés) concernant le taux de mortalité accru chez les patients traités par bicalutamide à 150 mg.

Ces nouveaux renseignements ne s'appliquent pas aux patients prenant RAN-BICALUTAMIDE à 50 mg par jour pour le traitement du cancer de la prostate métastatique.

Syndrome de retrait des antiandrogènes

Chez certains sujets ayant un cancer de la prostate métastatique, les antiandrogènes (stéroïdiens et non stéroïdiens) peuvent stimuler la croissance du cancer de la prostate au lieu de l'inhiber. On a signalé une baisse du taux d'antigène prostatique spécifique (APS), une amélioration clinique ou les deux après le retrait des antiandrogènes. Dans le cas des patients sous antiandrogène qui affichent une progression du taux d'APS, on recommande d'interrompre immédiatement le traitement par l'antiandrogène et de suivre les patients pendant 6 à 8 semaines pour déceler toute réponse au retrait de l'antiandrogène avant de prendre la décision d'adopter une autre forme de traitement.

Troubles cardiovasculaires

Bicalutamide est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Le blocage androgénique combiné par un antiandrogène en association avec un

analogue de la LH-RH ou la castration chirurgicale accroît le risque de maladie cardiovasculaire (crise cardiaque, insuffisance cardiaque, décès soudain d'origine cardiaque) et a des effets défavorables sur les facteurs de risque cardiovasculaire indépendants (taux sériques de lipoprotéines, sensibilité à l'insuline et obésité). Les médecins doivent évaluer soigneusement si les bienfaits du blocage androgénique combiné l'emportent sur le risque cardiovasculaire potentiel. On doit envisager d'évaluer le risque cardiovasculaire, de surveiller l'apparition de signes et symptômes évoquant la survenue d'une maladie cardiovasculaire et de prendre en charge les patients conformément aux lignes directrices et aux pratiques cliniques locales.

Effet sur l'intervalle QT/QTc

Bicalutamide est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Le blocage androgénique combiné par un antiandrogène en association avec un analogue de la LH-RH ou la castration chirurgicale peut allonger l'intervalle QT/QTc à l'ECG. Les médecins doivent évaluer si les bienfaits du blocage androgénique combiné l'emportent sur le risque potentiel chez les patients qui présentent un syndrome du QT long congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive et chez les patients qui prennent des antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide), de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone).

Troubles endocriniens et métaboliques

Une baisse de la tolérance au glucose et/ou de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été observée chez les hommes recevant bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH, ce qui pourrait se manifester sous forme de diabète ou de perte de l'équilibre glycémique dans les cas de diabète préexistant. Par conséquent, on devrait envisager une surveillance de la glycémie et/ou de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients qui prennent bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH.

Gynécomastie, douleur mammaire

Une gynécomastie a été signalée chez des patients traités par bicalutamide. Chez les patients qui reçoivent RAN-BICALUTAMIDE à 50 mg pour un cancer métastatique (M1), cet effet peut être atténué par une castration chirurgicale ou chimique concomitante.

Troubles hématologiques

L'anémie est une conséquence physiologique connue de l'inhibition de la production de testostérone. On devrait envisager l'évaluation du risque d'anémie et la prise en charge de ce trouble conformément aux pratiques cliniques locales et aux lignes directrices.

Troubles hépatiques

RAN-BICALUTAMIDE est largement métabolisé par le foie. Les données indiquent que l'élimination de bicalutamide pourrait être plus lente chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave, ce qui pourrait augmenter l'accumulation de bicalutamide. Par conséquent, RAN-BICALUTAMIDE devrait être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave.

Des cas d'hépatotoxicité ont été observés, dont une insuffisance hépatique rare avec bicalutamide, et des cas ayant une issue fatale ont été rapportés. Il faut mettre fin au traitement par RAN-BICALUTAMIDE si les modifications sont importantes (voir aussi Effets indésirables

signalés après la commercialisation du produit).

Troubles musculo-squelettiques

Modifications de la densité osseuse

RAN-BICALUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Une baisse de la densité minérale osseuse est à prévoir lors de l'administration prolongée d'un blocage androgénique combiné par un antiandrogène en association avec un analogue de la LH-RH ou la castration chirurgicale. Le blocage androgénique combiné est associé à un risque accru d'ostéoporose et de fractures. Le risque de fractures augmente avec la durée du blocage androgénique combiné. On doit envisager d'évaluer le risque d'ostéoporose et de prendre en charge cette affection conformément aux lignes directrices et aux pratiques cliniques.

L'administration d'un blocage androgénique combiné peut poser un risque supplémentaire lorsqu'on est en présence de facteurs de risque majeurs de déminéralisation osseuse et/ou de diminution de la masse osseuse, comme en cas d'alcoolisme et/ou de tabagisme chronique, d'antécédents familiaux présumés ou importants d'ostéoporose ou d'usage chronique de médicaments qui peuvent réduire la masse osseuse, tels les corticostéroïdes ou les anticonvulsivants. Chez ces patients, il importe donc d'évaluer soigneusement les risques et les avantages d'un blocage androgénique combiné avant de l'entreprendre.

Troubles respiratoires

Des cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle (certains cas ayant une issue fatale) ont été rapportés avec bicalutamide (voir aussi Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Des cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés plus souvent aux doses supérieures à 50 mg. RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) à 150 mg NE doit PAS être administré.

Si des symptômes respiratoires comme la dyspnée, la toux et la fièvre s'aggravent, il faut en chercher la cause sans tarder et interrompre le traitement par RAN-BICALUTAMIDE. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, RAN-BICALUTAMIDE doit être abandonné et le patient doit recevoir un traitement approprié.

Troubles de la peau

Dans de rares cas, on a signalé des réactions de photosensibilité chez les patients prenant RAN-BICALUTAMIDE. On doit conseiller aux patients d'éviter une exposition directe et excessive aux rayons du soleil ou aux rayons UV lorsqu'ils prennent RAN-BICALUTAMIDE et d'envisager l'utilisation d'écrans solaires. Dans les cas où la réaction de photosensibilité persiste plus longtemps et/ou est plus grave, un traitement symptomatique approprié doit être entrepris.

Cas particuliers

Grossesse et allaitement : RAN-BICALUTAMIDE est contre-indiqué chez les femmes. RAN-BICALUTAMIDE peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Dans des études de toxicologie portant sur la reproduction, les rejetons mâles des rats (non ceux des lapins) recevant des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour de bicalutamide avaient une

distance anogénitale réduite et un hypospadias. Ces effets pharmacologiques ont été observés avec d'autres antiandrogènes. Aucun autre effet tératogène n'a été relevé chez les lapins (recevant des doses jusqu'à concurrence de 200 mg/kg/jour) ni chez les rats (recevant des doses jusqu'à concurrence de 250 mg/kg/jour).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de bicalutamide (antiandrogène non stéroïdien) chez les enfants n'ont pas été établies.

Surveillance et tests de laboratoire

Des dosages réguliers de l'antigène prostatique spécifique (APS) sérique peuvent être utiles pour surveiller la réponse au traitement.

On a observé de l'anémie chez des patients traités par bicalutamide. Les concentrations d'hémoglobine doivent être surveillées.

Au départ, on doit évaluer les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Les patients recevant bicalutamide doivent être surveillés régulièrement pour les facteurs de risque et l'apparition de signes et symptômes de maladies cardiovasculaires. Au début du traitement, on recommande aussi d'effectuer un ECG et de mesurer les taux sériques de potassium, de calcium et de magnésium. Le suivi de l'ECG et des électrolytes sériques pendant le traitement doit également être envisagé chez les patients à risque de présenter des anomalies électrolytiques et un allongement de l'intervalle QTc.

Des taux de transaminases anormaux et un ictère, rarement graves, ayant été signalés au cours de l'emploi de bicalutamide, des examens périodiques de la fonction hépatique doivent être envisagés. L'interruption du traitement doit être considérée si elle est indiquée du point de vue clinique. Les anomalies sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

L'élévation possible des concentrations plasmatiques de testostérone et d'œstradiol due à RAN-BICALUTAMIDE peut donner lieu à une rétention hydrique. En conséquence, la prudence est de rigueur lorsque RAN-BICALUTAMIDE est administré à des patients cardiaques.

Une baisse de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes recevant bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH, ce qui pourrait se manifester sous forme de diabète ou de perte de l'équilibre glycémique dans les cas de diabète préexistant. Par conséquent, on devrait envisager une surveillance de la glycémie et/ou de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients qui prennent RAN-BICALUTAMIDE en association avec un analogue de la LH-RH, en particulier chez les patients diabétiques (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Bicalutamide – Cancer de la prostate métastatique

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé et traités dans le cadre de l'essai clinique multicentrique, contrôlé et à double insu comparant bicalutamide à 50 mg une fois

par jour au flutamide à 250 mg trois fois par jour, chacun en association avec un analogue de la LH-RH, les effets indésirables les plus fréquents étaient : bouffées de chaleur (53 %), asthénie (22 %), constipation (22 %), nausées (14 %), œdème périphérique (13 %), anémie (13 %), hématurie (12 %), douleur abdominale (11 %), étourdissements (10 %), gynécomastie (9 %), éruption cutanée (9 %), douleur thoracique (8 %), dysfonction érectile (7 %), flatulence (7 %), dyspepsie (7 %), perte d'appétit (6 %), sensibilité mammaire (6 %), gain pondéral (5 %), insuffisance cardiaque (4 %), dépression (4 %), sécheresse cutanée (4 %), alopecie (4 %), prurit (3 %), somnolence (3 %), infarctus du myocarde (3 %), baisse de la libido (2 %), hirsutisme (2 %) et réactions d'hypersensibilité (1 %), y compris œdème de Quincke et urticaire.

Des anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique ont été signalées dans les rapports de manifestations indésirables chez 7 % des patients. Ces changements qui étaient souvent transitoires et rarement graves disparaissaient ou s'atténuaient avec la poursuite ou l'arrêt du traitement.

Des cas d'insuffisance hépatique et de pneumopathie interstitielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) ont été observés après la commercialisation du produit; des cas ayant une issue fatale ont été rapportés pour ces deux troubles.

De façon générale, bicalutamide a été bien toléré, et on n'a dénombré que quelques abandons du traitement imputables à des manifestations indésirables. Les manifestations indésirables qui ont le plus souvent mené au retrait du médicament à l'étude étaient : résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (1,5 %), bouffées de chaleur (1,0 %) ainsi que nausées et vomissements (0,7 %).

Après un suivi de 160 semaines, il y avait eu 213 décès chez les 401 patients prenant l'association CASODEX-analogue de la LH-RH et 235 décès chez les 407 patients recevant l'association flutamide analogue de la LH-RH. Au total, on a noté 30 décès liés aux manifestations indésirables dans le premier groupe, et 18 dans le deuxième groupe. Dans les deux groupes, les causes les plus fréquentes de décès dus aux manifestations indésirables étaient attribuables au système cardiovasculaire (voir la section Système cardiovasculaire, sous Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques ci-dessous).

Des cas d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque ont été observés dans le cadre d'une étude pharmaco-épidémiologique sur les analogues de la LH-RH et les antiandrogènes utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque semblait s'accroître lorsqu'on utilisait bicalutamide en concomitance avec des analogues de la LH-RH. Des cas mortels d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Dans le même essai clinique, les effets indésirables suivants ont été signalés dans ≥ 5 % des cas, peu importe la cause.

Tableau 1 Incidence des manifestations indésirables ($\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes de traitement), peu importe la cause

Manifestation indésirable	Groupe de traitement Nombre (%) de patients			
	Bicalutamide + analogue de la LH-RH (n = 401)		Flutamide + analogue de la LH-RH (n = 407)	
Bouffées de chaleur	211	(53)	217	(53)
Douleur (générale)	142	(35)	127	(31)
Douleur dorsale	102	(25)	105	(26)
Asthénie	89	(22)	87	(21)
Constipation	87	(22)	69	(17)
Douleur pelvienne	85	(21)	70	(17)
Infection	71	(18)	57	(14)
Nausées	56	(14)	54	(13)
Œdème périphérique	53	(13)	42	(10)
Anémie ^a	51	(13)	60	(15)
Dyspnée	51	(13)	32	(8)
Diarrhée	49	(12)	107	(26)
Nycturie	49	(12)	55	(14)
Hématurie	48	(12)	26	(6)
Douleur abdominale	46	(11)	46	(11)
Bouffées de chaleur	211	(53)	217	(53)
Douleur (générale)	142	(35)	127	(31)
Douleur dorsale	102	(25)	105	(26)
Asthénie	89	(22)	87	(21)
Constipation	87	(22)	69	(17)
Douleur pelvienne	85	(21)	70	(17)
Infection	71	(18)	57	(14)
Nausées	56	(14)	54	(13)
Œdème périphérique	53	(13)	42	(10)
Anémie ^a	51	(13)	60	(15)
Dyspnée	51	(13)	32	(8)
Diarrhée	49	(12)	107	(26)

Nycturie	49	(12)	55	(14)
Hématurie	48	(12)	26	(6)
Douleur abdominale	46	(11)	46	(11)
Rétention urinaire	20	(5)	14	(3)
Difficulté à uriner	19	(5)	15	(4)
Pneumonie	18	(4)	19	(5)
Fracture pathologique	17	(4)	32	(8)
Dépression	16	(4)	33	(8)
Vomissements	16	(4)	28	(7)
Rhinite	15	(4)	22	(5)
Incontinence urinaire	15	(4)	32	(8)

^a L'entrée «anémie» inclut l'anémie hypochrome et l'anémie ferriprive.

^b Résultats anormaux aux tests d'évaluation de la fonction hépatique (signalés comme des manifestations indésirables)

De plus, les manifestations indésirables suivantes ont été signalées par les investigateurs dans le même essai clinique (comme de possibles effets indésirables au médicament selon l'avis des cliniciens) à une fréquence inférieure à 5 % durant le traitement par bicalutamide à 50 mg associé à un analogue de la LH-RH. Ces expériences ne sont pas nécessairement considérées comme ayant un lien de causalité avec le traitement médicamenteux.

Système cardiovasculaire :

Dans un essai déterminant mené auprès de 813 patients et visant à comparer bicalutamide à 50 mg une fois par jour au flutamide à 250 mg trois fois par jour, chacun en association avec un analogue de la LH-RH, on a noté un déséquilibre des décès liés aux événements cardiovasculaires (association bicalutamide -analogue de la LH-RH : 18 décès; association flutamide-analogue de la LH-RH : 9 décès). Il est cependant difficile d'interpréter ce déséquilibre, étant donné que l'exposition aux médicaments a été plus longue (en moyenne de 13 semaines) dans le groupe recevant l'association bicalutamide -analogue de la LH-RH. Autres événements signalés liés au système cardiovasculaire : angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, trouble coronarien, syncope, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, arythmie, bradycardie, ischémie cérébrale, hémorragie.

Système nerveux central :

hypertonie, confusion, somnolence, baisse de la libido, neuropathie, nervosité

Système endocrinien :	diabète
Appareil digestif :	méléna, hémorragie rectale, sécheresse de la bouche, dysphagie, trouble gastro-intestinal, abcès périodontique, carcinome gastro-intestinal, trouble rectal, obstruction intestinale, gastrite
Sang :	ecchymoses, thrombopénie
Système immunitaire :	hypersensibilité, œdème de Quincke et urticaire
Métabolisme et nutrition :	œdème, hausse de l'azote uréique sanguin, hausse de la créatinine, déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hypoglycémie, hypercalcémie
Appareil locomoteur :	crampes aux jambes, troubles osseux, myalgie
Appareil respiratoire :	trouble pulmonaire, asthme, épistaxis, sinusite, effusion pleurale, modification de la voix
Peau et annexes cutanées :	sécheresse de la peau, alopécie, prurit, zona, carcinome cutané, trouble cutané, hypertrophie cutanée, hirsutisme, ulcère cutané
Organes des sens :	cataracte, vision anormale, conjonctivite
Appareil génito-urinaire :	dysurie, miction impérieuse, hydronéphrose, trouble des voies urinaires, sténose vésicale, calculs rénaux, troubles prostatiques, balanite
Organisme entier :	néoplasme, douleur au cou, fièvre, frissons, sepsis, hernie, kyste, réaction au point d'injection, réaction allergique, rigidité du cou, œdème du visage

Anomalies des résultats d'hématologie et de biochimie clinique

Des anomalies des paramètres de laboratoire, notamment une hausse de l'AST, de l'ALT, de la bilirubine, de l'azote uréique du sang et de la créatinine ainsi qu'une baisse des valeurs de l'hémoglobine et de la numération leucocytaire ont été signalées chez les patients prenant l'association bicalutamide -analogue de la LH-RH et les patients traités par l'association flutamide-analogue de la LH-RH. La hausse des enzymes hépatiques et la baisse des valeurs de l'hémoglobine ont été rapportées moins fréquemment dans le groupe recevant bicalutamide plus un analogue de la LH-RH. D'autres variations sont survenues à une incidence similaire dans les deux groupes.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été notés après la mise sur le marché de bicalutamide :

Troubles cardiovasculaires:	Infarctus du myocarde (des décès ont été signalés), insuffisance cardiaque, décès soudain d'origine cardiaque
Troubles hépatobiliaires :	Insuffisance hépatique (des cas ayant une issue fatale ont été rapportés)
Troubles hématologiques :	Anémie
Troubles respiratoires :	Pneumopathie interstitielle (des cas ayant une issue fatale ont été rapportés)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés :	Réaction de photosensibilité

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les études cliniques menées sur bicalutamide n'ont mis en évidence aucune interaction médicamenteuse avec les analogues de la LH-RH.

Des études *in vitro* ont montré que l'énantiomère R est un inhibiteur de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4) ayant des effets inhibiteurs moindres sur l'activité des CYP 2C9, 2C19 et 2D6. Bien que des études *in vitro* aient indiqué que bicalutamide pourrait inhiber le CYP 3A4, un nombre d'études cliniques montrent qu'il est peu probable que l'ampleur de cette inhibition soit pertinente sur le plan clinique pour la majorité des substances métabolisées par le cytochrome P450. Néanmoins, une telle hausse de l'aire sous la courbe (ASC) pourrait avoir une importance clinique pour les médicaments qui ont un indice thérapeutique étroit (p. ex. la cyclosporine).

Des études *in vitro* ont montré que bicalutamide peut déplacer la warfarine (un anticoagulant coumarinique) de ses sites de liaison aux protéines. Lorsque RAN-BICALUTAMIDE est administré à des patients qui prennent déjà des anticoagulants coumariniques, il est recommandé de surveiller étroitement le temps de Quick (temps de prothrombine), car des ajustements de la dose de l'anticoagulant pourraient se révéler nécessaires.

Bicalutamide est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Étant donné que le blocage androgénique combiné allonge l'intervalle QTc, l'administration de bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH et des produits médicaux connus pour allonger l'intervalle QTc ou pouvant provoquer des torsades de pointes doit être évalué avec précaution. De tels produits médicaux comprennent entre autres les suivants : antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide), de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronedarone) ou de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone), antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex. amitriptyline, nortriptyline), opioïdes (p. ex. méthadone), antibiotiques de type macrolide et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine), antibiotiques de type quinolone (p. ex. moxifloxacine), antipaludiques (p. ex. quinine), antifongiques de type azole, antagonistes des

récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. ondansétron) et agonistes des récepteurs bêta₂ adrénergiques (p. ex. salbutamol).

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les tests de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

RAN-BICALUTAMIDE à 50 mg dans le traitement du cancer de la prostate métastatique :

La dose recommandée de RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale est de 1 comprimé à 50 mg une fois par jour, avec ou sans aliments. Le traitement par RAN-BICALUTAMIDE devrait être instauré en même temps qu'un traitement par un analogue de la LH-RH ou après une castration chirurgicale.

Considérations posologiques dans des cas particuliers

Insuffisance hépatique ou rénale : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou d'insuffisance rénale. L'accumulation du médicament peut augmenter chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

SURDOSAGE

La dose unique de RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) provoquant des symptômes de surdosage qui menacent le pronostic vital n'a pas été établie. Dans les études chez les animaux, bicalutamide a démontré un faible potentiel de toxicité aiguë. La DL₅₀ chez les rats et les souris excédait 2000 mg/kg. Des essais cliniques à long terme ont été menés avec des doses pouvant atteindre 200 mg de bicalutamide par jour, et ces doses ont été bien tolérées.

Comme il n'existe aucun antidote spécifique, le traitement du surdosage devrait être symptomatique. Dans la prise en charge d'un surdosage par RAN-BICALUTAMIDE, les vomissements peuvent être provoqués si le patient est conscient. Il faut tenir compte de la probabilité d'une polythérapie chez cette population de patients. L'utilité de la dialyse est peu probable, puisque bicalutamide est fortement lié aux protéines et largement métabolisé. Le maintien des fonctions vitales, comprenant des mesures fréquentes des signes vitaux et une surveillance étroite du patient, est indiqué.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) est un antiandrogène non stéroïdien dénué de toute autre activité endocrinienne. Le bicalutamide s'oppose de façon compétitive à l'action des androgènes en se liant aux récepteurs cytosoliques des androgènes dans le tissu cible. Cette inhibition se traduit par la régression des tumeurs prostatiques. bicalutamide est un racémate, et l'énantiomère R est principalement responsable de l'activité antiandrogène de bicalutamide.

Pharmacocinétique

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du bicalutamide ont été étudiés à la suite de l'administration d'une dose unique de 50 mg par voie orale à des volontaires. Les résultats ont indiqué que la dose était largement absorbée puis excrétée presque également dans l'urine (36 %) et dans les fèces (43 %) sur une période de prélèvement de 9 jours. On n'a relevé aucun effet cliniquement significatif de la nourriture sur la biodisponibilité du médicament. À l'état d'équilibre, des concentrations plasmatiques de l'énantiomère R d'environ 9 µg/mL sont observées après l'administration quotidienne de doses de 50 mg de bicalutamide. À l'état d'équilibre, l'énantiomère R actif représente 99 % de la concentration plasmatique de bicalutamide circulant. Le bicalutamide se lie fortement aux protéines (racémate, 96 %; énantiomère R, 99,6 %). Dans le cas d'une administration quotidienne, la concentration de l'énantiomère R décuple dans le plasma, ce qui est compatible avec une demi-vie d'élimination d'environ une semaine. L'énantiomère S est très rapidement éliminé par comparaison à l'énantiomère R. Le bicalutamide est largement métabolisé tant par oxydation que par glucuronidation; l'élimination des métabolites se fait presque également par les voies rénale et biliaire.

Cas particulières

Enfants : Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère R ne sont pas influencés par l'âge.

Personnes âgées : Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère R ne sont pas influencés par l'âge.

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère R ne sont pas influencés par l'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, l'énantiomère R est éliminé plus lentement du plasma.

Insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques de l'énantiomère R ne sont pas influencés par l'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le médicament entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés RAN-BICALUTAMIDE (bicalutamide) dosés à 50 mg sont des comprimés blanc à blanc cassé, rond, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription en creux « R » sur une face et « B » sur « 50 » sur l'autre.

En plus du principe actif bicalutamide, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose E5, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol 400, polyvidone K-30, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

Le produit est offert en plaquettes alvéolées de 15 comprimés; l'emballage contient 30 comprimés est en flacons de 30 et 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

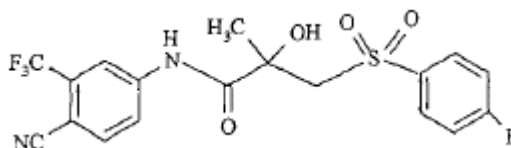
Substance pharmaceutique

Nom propre : Bicalutamide USP
Nom chimique : (RS)-4'-Cyano- α',α',α' - trifluoro-3- (4-fluorophénylsulfonyl)-2-hydroxy-2-méthylpropiono-m-toluidide (UICPA)

Formule moléculaire : $C_{18}H_{14}N_2O_4F_4S$

Masse moléculaire : 430,37

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le bicalutamide est une fine poudre blanche ou blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau à 37 °C (5 mg par 1000 mL), légèrement soluble dans le chloroforme et l'éthanol anhydre, assez soluble dans le méthanol et soluble dans l'acétone et le tétrahydrofurane. Son pKa est d'environ 12.

Les comprimés de RAN-Bicalutamide USP est un racémate et l'énantiomère R est principalement responsable de l'activité antiandrogène du bicalutamide.

ESSAIS CLINIQUES

Résumé des études de bioéquivalence de l'établissement bicalutamide comprimés à 50 mg Casodex®

Étude 113-07 est un aveugle, une dose unique, de deux périodes, de deux séquences, le passage de l'étude comparative de biodisponibilité 1 x 50 mg comprimé RAN-Bicalutamide (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.) et Casodex® 1 x 50 mg (AstraZeneca Canada Inc) dans les sujets adultes de sexe masculin en bonne santé à jeun. Les données de 40 sujets qui ont terminé l'étude sont présentés ci-dessous.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DE LA BIODISPONIBILITE DE DONNEES COMPARATIVES

Bicalutamide (1 x 50 mg comprimés) A partir de données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance moindres carrés moyens Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimés de bicalutamide (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.)	Casodex® tablets (AstraZeneca Canada Inc.)	% Ratio de Least Squares Means	90% Intervalle de confiance
ASC ₀₋₇₂ (ng.h / mL)	46936,8, 47866,1 (19,9%)	53247,7, 54384,3 (20,2%)	88,1	84,6-91,9%
ASC ₁ (ng.h / mL)	171662,0, 177459,6 (29,8%) [^]	200215,9, 206254,5 (26,1%) [#]	85,7	81,3-90,4%
C _{max} (ng / mL)	803,4, 819,6 (20,2%)	903,0, 925,3 (21,5%)	89,0	84,8-93,4%
T _{max} [§] (h)	28,0 (6,0-48,0)	28,0 (10,0-72,0)		
t _{1/2} [€] (h)	131,8 (29,9%) [^]	133,1 (28,1%) [#]		

[§] Représenté soit sous forme de médiane (étendue) seulement.

[€] Exprimées en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

#: n=35, ^: n=37

Aspects démographiques et plan de l'étude

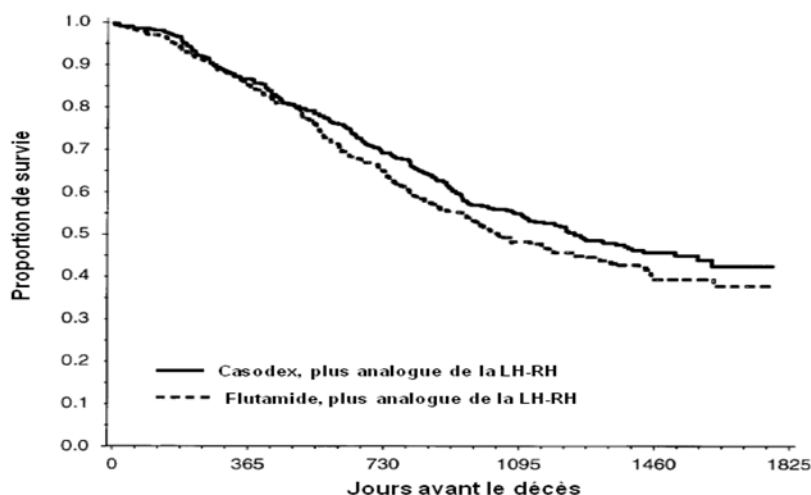
Dans un vaste essai clinique multicentrique de non-infériorité, et à double insu, le principal critère d'évaluation était le délai avant un échec thérapeutique. Huit cent treize (813) patients souffrant d'un cancer de la prostate de stade avancé et non traité ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes, un recevant 50 mg de bicalutamide une fois par jour (404 patients), l'autre 250 mg de flutamide trois fois par jour (409 patients), chacun en association avec des analogues de l'hormone de libération de la lutéostimuline (LH-RH) (soit un dépôt d'acétate de goséréline ou un dépôt d'acétate de leuprolide).

Résultats de l'étude

L'homologation du produit était fondée sur un suivi médian de 49 semaines, qui a montré que le traitement par bicalutamide et un analogue de la LH-RH a été associé à une prolongation statistiquement significative ($p = 0,005$) du délai avant un échec thérapeutique. Au terme d'un suivi plus long (médiane de 95 semaines), la prolongation du délai avant un échec thérapeutique n'était plus statistiquement significative ($p = 0,10$).

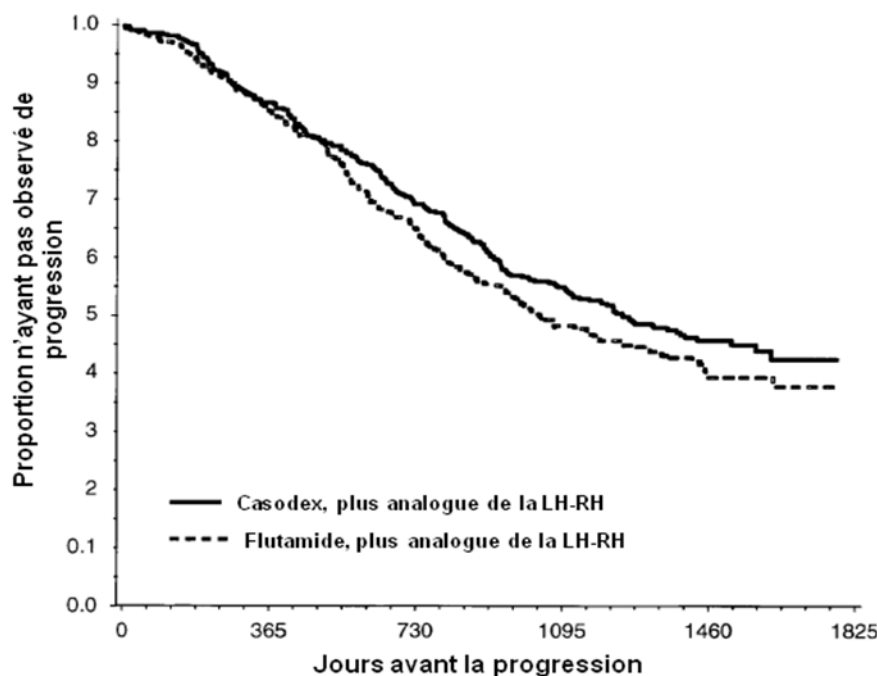
Dans une analyse de la survie menée au terme d'un suivi médian d'une durée de 160 semaines, 213 patients (soit 52,7 %) traités par l'association bicalutamide-analogue de la LH-RH et 235 patients (soit 57,5 %) traités par l'association flutamide-analogue de la LH-RH étaient décédés. Pour ce qui est de la survie, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de traitement (voir la figure 1), le rapport de risques instantanés étant de 0,87 (intervalle de confiance à 95 % : 0,72 à 1,05; $p = 0,15$).

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier des probabilités de survie pour les deux groupes sous antiandrogènes



Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de traitement pour ce qui est du délai avant la progression objective de la tumeur (voir la figure 2). La progression objective de la tumeur était définie comme l'apparition de toute métastase osseuse ou l'aggravation de toute métastase osseuse existante, observée à la scintigraphie osseuse et attribuable à la maladie métastatique, ou une augmentation d'au moins 25 % de toute métastase existante et mesurable située à l'extérieur des os. Le rapport de risques instantanés et basé sur le délai avant la progression était de 0,93 (intervalle de confiance à 95 % : 0,79 à 1,10; $p = 0,41$) dans le groupe traité par bicalutamide et un analogue de la LH-RH par rapport au groupe traité par le flutamide et un analogue de la LH-RH.

Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier du délai avant la progression pour les deux groupes sous antiandrogènes



La qualité de vie a été évaluée au moyen d'un auto-questionnaire à l'intention des patients portant sur la douleur, l'invalidité confinant au lit, la limitation des activités, la capacité physique, le fonctionnement social, le bien-être émotionnel, la vitalité, la santé globale, les symptômes généraux et les symptômes liés au traitement. À un suivi médian de 95 semaines, on n'a noté aucune différence significative entre les deux groupes de traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamique

In vitro

Le bicalutamide se lie aux récepteurs androgéniques de l'hypophyse des rats et à ceux de la prostate des rats, des chiens et des humains. Dans des expériences de déplacement de la liaison dans lesquelles un radioligand est utilisé, des doses graduées de bicalutamide inhibent la fixation de l'androgène synthétique [3H]-R-1881. Quand on utilise le récepteur des androgènes de la prostate de rat, les courbes de déplacement sont parallèles pour le bicalutamide,

l'antiandrogène hydroxyflutamide, le R-1881 et le ligand naturel 5 α -dihydrotestostérone.

Le bicalutamide se lie environ 50 fois moins efficacement que la 5 α -dihydrotestostérone et environ 100 fois moins efficacement que le R-1881 au récepteur androgénique du rat, mais il a une affinité environ 4 fois plus grande pour le récepteur androgénique de la prostate et 10 fois plus grande pour le récepteur androgénique de l'hypophyse que l'hydroxyflutamide. Les affinités relatives du bicalutamide pour les récepteurs androgéniques de la prostate du chien et de l'humain sont similaires à celles qui sont observées pour le rat, et cette fois encore plus importantes que celles de l'hydroxyflutamide. Le bicalutamide n'a pas d'effet sur la 5 α -réductase des stéroïdes de la prostate, a une affinité négligeable pour la globuline liant les hormones sexuelles et n'a aucune affinité pour la globuline liant les corticostéroïdes.

In vivo

Rat : Chez le rat, le bicalutamide et l'énantiomère R sont des antiandrogènes au moins 1000 fois plus puissants que l'énantiomère S, qui est très peu puissant. Chez les rats castrés immatures, une dose de 0,5 mg/kg de bicalutamide par voie orale prévient la stimulation de la croissance des vésicules séminales et de la glande prostatique ventrale en réponse à des injections sous-cutanées quotidiennes de propionate de testostérone (200 μ g/kg). Chez les rats matures indemnes, plusieurs études révèlent que le bicalutamide provoque une réduction, liée à la dose, du poids des glandes sexuelles annexes. Dans ces études, le bicalutamide n'a eu qu'un effet minime sur la lutéostimuline et la testostérone.

Chien : Des études montrent que le bicalutamide est un antiandrogène efficace pour la prostate de chien mais qu'il n'élève pas les concentrations sériques de testostérone. La DE50 pour l'induction d'une atrophie de la prostate chez le chien suivant un traitement quotidien par voie orale d'une durée de 6 semaines est d'environ 0,1 mg/kg. À toutes les doses évaluées jusqu'à concurrence de 100 mg/kg, le bicalutamide n'a aucun effet sur les concentrations sériques de testostérone.

Singe : Des études longitudinales chez les singes, où l'évolution de la taille de la prostate et des vésicules séminales était suivie par résonance magnétique, ont révélé que le bicalutamide est un antiandrogène très puissant (1-5 mg/kg) exerçant un effet négligeable sur la testostérone sérique, bien que l'on ait constaté une importante variabilité chez un même animal et d'un animal à l'autre.

Pharmacocinétique

Le bicalutamide affiche une pharmacocinétique énantiomérique chez le rat, le chien et l'humain, et l'énantiomère R est lentement éliminé, en particulier chez le chien et l'humain. Par conséquent, il y a accumulation lorsque l'administration est quotidienne. C'est chez l'humain que le ratio à l'état d'équilibre entre l'énantiomère R et l'énantiomère S est le plus élevé (~ 100:1); ce ratio est moins élevé chez le rat (~ 14:1) et est encore plus faible chez le chien (~ 3:1).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans les études chez l'animal, le bicalutamide a montré un faible potentiel de toxicité aiguë. La DL50 était supérieure à 2000 mg/kg chez les souris, les rats et les chiens, alors qu'elle dépassait 200 mg/kg chez les lapins.

Toxicité à long terme

Les études sur l'administration de doses multiples incluaient des études de un, six et douze mois chez le rat et le chien (voir le tableau suivant).

Tableau 2 Toxicité à long terme

ESPÈCE	DURÉE	N ^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Rat Wistar	1 mois	28-40 M* + 28-40 F*	Orale	0, 25, 100, 500	Hausses liées au médicament, mineures et réversibles (< 10 %), des concentrations plasmatiques d'albumine et de protéines totales dans les groupes III et IV. Atrophie de la prostate et des vésicules séminales à toutes les doses, et augmentation liée au médicament et réversible du poids du foie (21 % et 35 % pour les mâles des groupes III et IV, 36 %, 55 % et 90 % pour les femelles des groupes II-IV) et des surrénales (24 % et 50 % pour les mâles des groupes III et IV, et 16 % et 27 % pour les femelles des groupes III et IV). Modifications microscopiques compatibles avec l'activité antiandrogène (p. ex. atrophie de la prostate ventrale et des vésicules séminales, hyperplasie des cellules de Leydig). On a constaté des modifications compatibles avec l'induction enzymatique dans le foie chez les groupes recevant bicalutamide et une aggravation minimale ou légère de la nécrose de la zone corticale des glandes surrénales chez les animaux recevant bicalutamide, ainsi qu'une hypertrophie minimale ou légère de l'épithélium folliculaire accompagnée d'une sécrétion moins abondante de la substance colloïde par la thyroïde chez les groupes traités. On a par ailleurs constaté une augmentation, liée à la dose, des basophiles et du contenu en ARN du cytoplasme hépatocytaire dans tous les groupes traités par bicalutamide ainsi qu'une augmentation du réticulum endoplasmique agranulaire chez certains animaux du groupe IV.

Tableau 2 Toxicité à long terme

ESPÈCE	DURÉE	N ^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Rat Wistar	6 mois	30-57 M* + 30-57 F*	Orale	0, 10, 50, 250	On a noté de légères diminutions du poids corporel et une réduction de la phosphatase alcaline chez les mâles traités. Une augmentation légère et réversible de l'albumine et des protéines plasmatiques ainsi qu'une diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobémie ont été observées dans tous les groupes recevant bicalutamide. Diminution attendue réversible de la taille de la prostate et des vésicules séminales (à toutes les doses) et des testicules (groupes III et IV); certains mâles du groupe IV présentaient une hypertrophie testiculaire. Accroissement du poids des surrénales dans tous les groupes; augmentation du poids du foie, des reins, du cœur (femelles uniquement) et de l'encéphale sans modification histologique notable. Changements histopathologiques constatés au niveau de la prostate et des vésicules séminales (atrophie), des testicules (atrophie des tubes séminifères et hyperplasie leydigienne), des ovaires (hyperplasie des cellules thécales de la granulosa), des surrénales (allant d'une hypertrophie corticale à une vacuolisation corticale), de l'hypophyse chez les mâles (cellules de castration) et de la thyroïde (hypertrophie des cellules épithéliales). Nombre de ces changements se sont atténués ou ont régressé durant la période de retrait du médicament; la vacuolisation de la zone corticale des surrénales et la présence des cellules de castration dans l'hypophyse sont demeurées pratiquement inchangées.

Tableau 2 Toxicité à long terme

ESPÈCE	DURÉE	N^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Rat Wistar	12 mois	33-45 M* + 33-45 F*	Orale Dans le nourriture	0, 5, 15, 75	Incidence accrue de cas de testicules atrophiés/flasques dans les groupes III et IV, légère réduction du poids corporel des mâles, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase et faible réduction réversible de l'hémoglobinémie et des indices connexes chez les femelles du groupe IV. Légère augmentation des protéines plasmatiques totales. Accroissement du poids du foie dans les groupes III et IV avec hypertrophie hépatocytaire et basophilie, reliée à l'induction du système d'oxygénase à fonction mixte. D'autres changements histologiques étaient limités à l'appareil reproducteur et à certains organes endocriniens - poids accru des surrénales, hypertrophie de l'épithélium folliculaire de la thyroïde, hyperplasie de l'épithélium folliculaire et basophilie colloïdale, atrophie des tubes séminifères (groupes III et IV), atrophie de la prostate et des vésicules séminales - mise à part l'atrophie testiculaire, les changements ont régressé ou se sont atténués suivant l'arrêt du traitement. On a constaté une augmentation du nombre de tumeurs pour trois organes hormonodépendants, nommément les tumeurs leydiennes bénignes (toutes les doses), les adénomes folliculaires de la thyroïde (groupe IV) et le cancer de l'utérus (groupe IV) au terme de la période de retrait.

Tableau 2 **Toxicité à long terme**

ESPÈCE	DURÉE	N^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Chien Beagle	6 semaines	2 M + 2 F*	Orale	0, 25, 75, 150	On a remarqué une réduction du poids des testicules, des épидидymes et de la prostate chez les sujets traités ainsi qu'une atrophie des tubes séminifères et une hyperplasie diffuse des cellules de Leydig; les épидидymes ont présenté une dégénérescence microkystique minimale à légère avec absence de spermatozoïdes. Augmentation du poids des surrénales chez les chiens traités; vacuolisation cytoplasmique du cortex (changements liés à l'administration de bicalutamide); aucune modification de l'appareil reproducteur femelle imputable au bicalutamide. Des hausses significatives de la fréquence cardiaque (28-39 BPM) ont été observées dans tous les groupes à la semaine 5. L'intervalle P-R était plus court dans tous les groupes (21-26 ms, semaine 5); il n'y avait aucune différence notable de la pression artérielle ni changements électrocardiographiques pour aucun des chiens. On a relevé une augmentation du cholestérol plasmatique (1,5 fois celui des témoins) à tous les stades d'évaluation des groupes III et IV ainsi qu'une légère induction du cytochrome P450 analogue à celle produite par le phénobarbital.

Tableau 2 **Toxicité à long terme**

ESPÈCE	DURÉE	N^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Chien Beagle	6 mois	5-8 M + 5-8 F*	Orale	0; 25; 10; 100	Deux mâles (groupes III et IV) ont été sacrifiés en raison d'une infection, et une femelle du groupe IV atteinte d'une infection à la 20 ^e semaine s'est rétablie. Le poids corporel (8 %) et la consommation alimentaire ont été réduits au cours des 6 premières semaines dans le groupe IV; ce groupe a repris du poids pendant la période de retrait du médicament. Une réduction liée à la dose de l'intervalle P-R a été observée; les valeurs modifiées (groupe IV) sont revenues à la normale 4 semaines après l'arrêt du traitement; ces modifications n'étaient associées à aucune anomalie histologique au niveau du cœur. On a constaté une perte pondérale et une atrophie diffuse de la prostate (à toutes les doses), une hyperplasie des cellules de Leydig, une atrophie des tubes séminifères, un arrêt de la spermatogenèse dans les testicules, une atrophie du canal épидидymaire, un amincissement de l'endomètre, une kératinisation accrue du col et du vagin, une atrophie des glandes mammaires et un gain pondéral, une vacuolisation et une hypertrophie du cortex des surrénales; ces effets étaient associés à l'activité antiandrogène. Seize semaines après le retrait du médicament, les animaux du groupe IV ne présentaient aucun signe d'atrophie prostatique; les autres anomalies de l'appareil reproducteur mâle et femelle étaient absentes ou moins marquées. La vacuolisation du cortex des surrénales était encore présente.

Tableau 2 Toxicité à long terme

ESPÈCE	DURÉE	N ^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Chien Beagle	12 mois	5-8 M + 5-8 F*	Orale	0; 1; 2.5; 50	Raccourcissement de l'intervalle P-R moyen dans les groupes III et IV (7-16 % et 16-22 % respectivement). Augmentation du poids du foie et légère élévation de la phosphatase alcaline dans le groupe IV en raison de l'induction enzymatique. Augmentation des taux plasmatiques de glucose, d'urée, de cholestérol et d'alanine aminotransférase dans le groupe IV attribuable à l'activité antiandrogène. On a noté une perte de poids et une atrophie de la prostate, des modifications au niveau des testicules (hyperplasie des cellules de Leydig, exfoliation des cellules épithéliales des tubes séminifères, interruption de la maturation) et des épидидymes (hyperplasie du stroma, atrophie du canal épидидymaire et réduction du nombre de spermatozoïdes) à toutes les doses ainsi qu'au niveau des glandes mammaires (développement acineux réduit) dans les groupes III et IV; ces effets étaient reliés à l'activité antiandrogène. Six mois après le retrait du médicament, on n'a observé aucune modification liée au médicament au niveau de l'appareil reproducteur mâle; un développement acineux moindre a été constaté chez toutes les femelles recevant de fortes doses. On a par ailleurs observé un gain pondéral et une vacuolisation du cortex des surrénales (à toutes les doses) ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie corticales (groupes III et IV); à l'arrêt du traitement, l'augmentation du poids des surrénales et la vacuolisation ont semblé régresser, mais l'hyperplasie corticale était encore présente.

* Reflète le nombre d'animaux supplémentaires pour chaque groupe (p. ex. pour la pharmacocinétique, la coagulation, l'hématologie et le retrait du médicament).

Pouvoir cancérogène

Des études d'une durée de deux ans ont été menées pour déterminer le pouvoir cancérogène de doses orales de 5, 15 ou 75 mg/kg/jour de bicalutamide chez des rats et des souris tant mâles que femelles. Divers effets tumoraux sur des organes cibles ont été décelés et imputés à l'action antiandrogène du bicalutamide. Parmi ces effets, notons des tumeurs leydigiennes bénignes chez les rats à toutes les doses (la concentration plasmatique à l'état d'équilibre pour la dose de 5 mg/kg/jour se compare à celle qui est observée chez l'humain à une dose de 50 mg/jour par voie orale) et des adénocarcinomes utérins chez les rates à la dose de 75 mg/kg/jour (3 fois supérieure à la concentration plasmatique chez l'humain, calculée d'après une dose maximale de 50 mg/jour de bicalutamide pour un patient de poids moyen, soit 70 kg). On n'a noté aucun signe d'hyperplasie des cellules de Leydig chez les patients recevant aussi des analogues de la LH-RH. La présence de tumeurs de l'utérus n'est pas pertinente dans le cas de la population de patients pour laquelle le produit est indiqué.

On a remarqué une faible augmentation de l'incidence d'hépatomes chez les souris mâles recevant 75 mg/kg/jour de bicalutamide (concentration plasmatique 4 fois supérieure à la concentration chez l'humain) ainsi qu'une incidence accrue d'adénomes folliculaires thyroïdiens bénins chez les rats traités par 5 mg/kg et plus de bicalutamide. Ces changements néoplasiques consistaient en une détérioration des modifications non néoplasiques liées à l'induction enzymatique hépatique observée dans les études sur la toxicité chez l'animal. On n'a pas observé d'induction enzymatique après l'administration de bicalutamide chez l'humain. Enfin, on n'a relevé aucun effet tumorigène évoquant une cancérogenèse génotoxique.

Pouvoir mutagène

Une batterie de tests approfondis tant *in vitro* qu'*in vivo* sur la génotoxicité ont démontré que le bicalutamide n'avait aucune activité génotoxique.

Reproduction et tératologie

Des études sur la reproduction et la tératologie ont été effectuées chez le rat et le lapin (voir le tableau suivant).

Tableau 3 Reproduction et tératologie

ESPÈCE	DURÉE	N ^{BRE} D'ANIMAUX/ DOSE	VOIE	DOSE MG/KG/JOUR	TYPE OF D'ÉTUDE	EFFETS
Rat Wistar	11 semaines	25 M + 150 F	Orale	0, 0.25, 5, 250	Fertilité du mâle	Chez les rats mâles recevant 250 mg/kg/jour, l'intervalle précoïtal et le délai requis pour un accouplement réussi étaient plus longs lors du premier appariement, mais aucun effet n'a été observé sur la fertilité après un accouplement réussi. Ces effets avaient disparu 7 semaines après la fin d'une période de traitement de 11 semaines.
Rat Wistar	2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la mise bas et la lactation*	6 M + 6 F	Orale	0, 10, 250	Fertilité de la femelle	Aucun effet n'a été constaté chez les femelles traitées (10 et 250 mg/kg/jour) ni chez leurs rejetons femelles. Sur le plan de l'activité antiandrogène, on a noté une féminisation conduisant à un hypospadias chez les rejetons mâles des femelles de tous les groupes traités. Les rejetons mâles touchés étaient aussi impuissants.
Rat Wistar	jours 6-15	20 gravides/ groupe **	Orale	0, 1, 10, 50, 250	Tératologie	Les rejetons des rats recevant 0, 1, 10, 50 et 250 mg/kg/jour et des lapins traités par 0, 10, 50 et 200 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe d'effet tératogène ni d'anomalie à l'égard du développement. La seule anomalie observée dans le développement des rejetons était une réduction prévisible de la distance anogénitale causée par les propriétés du médicament sur les androgènes uniquement chez les fœtus mâles aux doses de 10, 50 et 250 mg/kg/jour; aucun effet n'a été observé à la dose de 1 mg/kg/jour. La féminisation des rejetons mâles de toutes les femelles traitées par 10 et 50 mg/kg/jour a été rapportée dans une étude sur la fertilité et la reproduction chez le rat.
Lapin Dutch Belled	jours 6-18	20 gravides/ groupe ***	Orale	0, 10, 50, 200	Tératologie	

* Jusqu'à 12 semaines

** Quatre autres femelles ont été ajoutées pour les études pharmacocinétiques.

*** Six autres femelles ont été ajoutées pour les études pharmacocinétiques.

RÉFÉRENCES

1. Bauer J, Connely R *et al.* Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of Urology* 1998;159:929-933.
2. Blackledge G. Casodex - Mechanisms of Action and Opportunities for Usage. *Cancer* 1993; 72 (12) Dec 15 Supplement: 3830-3833.
3. Blute M, Bergstralh E, *et al.* Validation of partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 2000;164:1591-1595.
4. Boyle GW, McKillop D, Phillips PJ, Harding JR, Pickford R, McCormick AD. Metabolism of Casodex in laboratory animals. *Xenobiotica* 1993; 23(7): 781-798.
5. Cockshott ID, Cooper KJ, Sweetmore DS, Blacklock NJ, Denis L, Study Group. The Pharmacokinetics of Casodex in Prostate Cancer Patients after Single and During Multiple Dosing. *European Urology* 1990; 18 Suppl 1 3:10-17.
6. Cockshott ID, Sotaniemi EI, Cooper KJ, Jones DC. The pharmacokinetics of Casodex enantiomers in subjects with impaired liver function. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1993; 36(4):339-343.
7. D'Amico A, Whittington R, *et al.* Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No.1 (Jan), 1999:168-172.
8. D'Amico A, Whittington R, *et al.* The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 1998; 160:2096-2101.
9. Freeman SN, Mainwaring WIP, Furr BJA. A possible explanation for the peripheral selectivity of a novel non-steroidal pure antiandrogen, Casodex (ICI 176, 334). *British Journal of Cancer* 1989; 60:664-668.
10. Furr BJA. Casodex (ICI 176,334) - a new, pure, peripherally-selective anti- androgen: preclinical studies. *Hormone Research* 1989; 32 Suppl 1:69-76. Proceedings of the International Symposium on Endocrine Therapy, Monaco, 19-21 Nov 1988.
11. Furr BJA. Casodex: Preclinical Studies. *European Urology* 1990; 18 Suppl 3:2-9.
12. Furr BJA. Pharmacological properties and potential clinical utility of ICI 176, 334: a novel, non-steroidal, peripheral selective antiandrogen. *Hormonal Therapy of Prostatic diseases: Basic and Clinical Aspects* 1987; 148-161.
13. Kattan M, Eastham J, *et al.* A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, May 1998, vol 90 (10):766-771.
14. Kennealey GT, Furr BJA. Use of Nonsteroidal Antiandrogen Casodex in Advanced Prostatic Carcinoma. (Review, 43 Refs). *Urologic Clinics of North America* 1991; 18(1) Feb: 99-110.
15. Levine *et al.* Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk. *Circulation*

2010; 121;833-840.

16. Lunglmayr G. Casodex (ICI 176,334) A New, Non-Steroidal Anti-Androgen. Early Clinical Results. *Hormone Research* 1989; 32 Suppl 1:77-81.
17. Mahler C, Denis L. Clinical profile of a new non-steroidal antiandrogen. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1990; 37 (6):921-924.
18. McConnell JD. Physiologic Basis of Endocrine Therapy for Prostatic Cancer (Review 96 refs.). *Urologic Clinics of North America* 1991; 18(1):1-13.
19. McKillop D, Boyle GW, Cockshott ID, Jones DC, Phillips PJ, Yates RA. Metabolism and enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man. *Xenobiotica* 1993; 23(11):1241-1253.
20. McLaren D, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression? Prostate Specific Antigen Doubling times and clinical behavior in patients with Early Untreated Prostate Carcinoma. *American Cancer Society* 1998; 82(2) 342-348.
21. Narayan P, Gajendran V, *et al.* The role of transrectal ultrasound-guided biopsy- based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995, 46(2):205-212.
22. Newling DWW. The response of advanced prostatic cancer to a new non-steroidal antiandrogen. Results of a multicentre open phase II study of Casodex. *European Urology* 1990; 18 Suppl 3:18-21.
23. Partin A, Kattan M, *et al.* Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997; 277(18):1445-1451.
24. Partin A, Yoo J, *et al.* The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 1993, 150:110-114.
25. Pisansky T, Kahn M, Bostwick D. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 1997; 79:2154-2161.
26. Pruthi R, Johnstone I, Tu I, Stamey T. Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: Correlation with histologic characteristics of the Primary Cancer. *Adult Urology* 1997; 49(5):737-742.
27. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, *et al.* A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. *Urology* May 1995; 45(5):745-752.
28. Schellhammer P, Sharafi, R, Block N, *et al.* Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Urology* 1997; 50(3):330-336.
29. See, William A., Wirth Manfred. P. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized and locally advanced prostate cancer: First analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J. of Urology*, August 2002, 168:429-435.
30. Zagars G, Pollack A, Eschenbach. A Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma.

Cancer 1997; 79:1370-1380.

31. Casodex[®] (Bicalutamide) Product Monograph, Control No. 174326, AstraZeneca Canada Inc., dated July 28, 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr RAN™-BICALUTAMIDE (comprimés de bicalutamide, USP)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RAN-BICALUTAMIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la RAN-BICALUTAMIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

RAN-BICALUTAMIDE est utilisé pour le traitement du cancer de la prostate de stade avancé en association avec d'autres médicaments (analogues de la LH-RH) qui abaissent le taux d'androgènes dans l'organisme ou avec la chirurgie.

Les effets de ce médicament :

Les androgènes sont des hormones sexuelles mâles présentes dans l'organisme et qui peuvent causer la croissance de la tumeur dans la prostate. RAN-BICALUTAMIDE appartient à un groupe de médicaments appelés antiandrogènes non stéroïdiens. RAN-BICALUTAMIDE bloque certaines actions des androgènes afin d'empêcher la tumeur de grossir.

Quels sont les stades du cancer de la prostate?

- Localisé – Premiers stades de la maladie, lorsque la tumeur est limitée à la prostate.
- Localement avancé – Le cancer évolue et envahit les tissus avoisinants dans le bassin.
- Avancé ou métastatique – Le cancer progresse vers d'autres parties du corps.

Le test d'APS (antigène prostatique spécifique) est un test sanguin simple qui mesure une protéine produite par la prostate (appelée APS). Ce test a aidé à détecter le cancer de la prostate à un stade précoce chez un plus grand nombre d'hommes.

Quelles sont les options thérapeutiques pour le cancer de la prostate localisé?

Le traitement optimal dépend des particularités de chaque cas. On propose habituellement une des options suivantes aux patients qui ont un cancer localisé :

- ablation chirurgicale de la prostate;
- radiothérapie ciblée visant à détruire les cellules cancéreuses dans la prostate;
- attente sous surveillance, qui consiste à n'adopter aucun traitement immédiat et à suivre le patient; le traitement ne commence pas avant qu'il y ait des signes d'évolution de la maladie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Ne prenez pas RAN-BICALUTAMIDE si vous avez un cancer de la prostate précoce (localisé) nécessitant une attente sous surveillance.
- Ne prenez pas RAN-BICALUTAMIDE si vous êtes allergique au bicalutamide ou à un des ingrédients non médicinaux de RAN-BICALUTAMIDE.
- RAN-BICALUTAMIDE ne doit pas être pris par les femmes, y compris les femmes enceintes et les femmes qui allaitent.
- RAN-BICALUTAMIDE ne doit pas être donné aux enfants

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif de RAN-BICALUTAMIDE est le bicalutamide.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, stéarate de magnésium, hypromellose E5, polyéthylène glycol 400, polyvidone K-30, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

RAN-BICALUTAMIDE est offert sous forme de comprimés contenant 50 milligrammes (mg) de bicalutamide, l'ingrédient actif.

Le produit est offert en plaquettes alvéolées de 15 comprimés; l'emballage contient 30 comprimés est en flacons de 30 et 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- RAN-BICALUTAMIDE doit être prescrit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.
- RAN-BICALUTAMIDE ne doit pas être administré à la dose de 150 mg/jour.
- RAN-BICALUTAMIDE pourrait être associé à de rares cas d'insuffisance hépatique; certains cas ont été fatals.
- RAN-BICALUTAMIDE pourrait être associé à des cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle; certains cas ont été fatals.

AVANT d'utiliser RAN-BICALUTAMIDE, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- maladie du foie;
- maladie pulmonaire;
- faible densité minérale osseuse (DMO).
- faible nombre de globules rouges (anémie);
- maladie cardiaque ou trouble cardiaque appelé

«syndrome du QT long», ou antécédents familiaux de ce trouble cardiaque.

Si vous allez à l'hôpital, avisez le personnel de l'hôpital que vous prenez RAN-BICALUTAMIDE.

Évitez une exposition directe et excessive aux rayons du soleil ou aux rayons UV lorsque vous prenez RAN-BICALUTAMIDE.

RAN-BICALUTAMIDE peut causer de la somnolence. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines, jusqu'à ce que vous connaissiez les effets du médicament sur vous.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, même s'ils n'ont pas été prescrits.

- En particulier, si vous prenez des anticoagulants oraux (pour empêcher la formation de caillots sanguins), veuillez en informer votre médecin.
- Si vous prenez des médicaments pouvant accroître le risque d'anomalie du rythme cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin sur la façon de prendre les comprimés et l'horaire des prises. Si vous n'êtes pas certain, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

- La dose habituelle pour adultes est de 50 mg par jour.
- Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec un verre d'eau.
- Essayez de prendre votre dose à la même heure tous les jours.

Durant les premiers mois du traitement, il se peut que le médecin prescrive des tests pour vérifier si votre foie fonctionne normalement. Des changements dans le fonctionnement du foie peuvent entraîner l'arrêt du traitement chez à peu près 2,0 % des patients.

Si votre taux d'APS augmente pendant que vous prenez RAN-BICALUTAMIDE, le médecin vous demandera peut-être de cesser de prendre ce médicament pendant plusieurs semaines pour voir comment votre état évolue sans traitement.

Surdose :

En case 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.

Dose oubliée :

Prenez RAN-BICALUTAMIDE conformément aux directives du médecin. Toutefois, si vous avez oublié une dose, ne doublez pas la dose suivante. Contentez-vous de prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, RAN-BICALUTAMIDE à 50 mg peut entraîner des effets secondaires.

Les effets secondaires suivants sont très fréquents (plus de 10 patients sur 100 sont susceptibles de les subir) :

- étourdissements
- nausées
- bouffées de chaleur
- sensation de faiblesse
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- enflure
- constipation

Les effets secondaires suivants sont fréquents (1 à 10 patients sur 100 sont susceptibles de les subir) :

- perte de l'appétit
- baisse de la libido (désir sexuel)
- dépression
- somnolence
- troubles digestifs
- flatulence
- chute ou repousse de poils ou de cheveux
- éruption cutanée
- démangeaison
- sécheresse de la peau
- impuissance
- douleur à la poitrine
- sensibilité ou augmentation du volume des seins
- gain de poids
- insuffisance cardiaque
- crise cardiaque

Dans certains cas, RAN-BICALUTAMIDE peut être associé à des changements dans le sang pouvant amener le médecin à effectuer certains tests sanguins.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Très fréquents (plus de 10 patients sur 100 sont susceptibles de les subir)			
Sang dans l'urine		√	
Douleur abdominale		√	
Fréquents (1 à 10 patients sur 100 sont susceptibles de les subir)			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), ce qui peut être un symptôme de lésions au foie.		√	
Insuffisance cardiaque (réduction de la fonction du cœur)		√	
Crise cardiaque		√	
Peu fréquents (1 à 10 patients sur 1000 sont susceptibles de les subir)			
Essoufflement sérieux ou aggravation soudaine de l'essoufflement parfois accompagnée de toux ou de fièvre. Certains patients qui prennent RAN-BICALUTAMIDE à 50 mg peuvent présenter une inflammation des poumons appelée pneumopathie interstitielle.		√	
Démangeaisons intenses (avec bosses sur la peau) ou enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, qui peuvent causer de la difficulté à avaler		√	
Rares (1 à 10 patients sur 10 000 sont susceptibles de les subir)			
Sensibilité accrue de la peau aux rayons du soleil		√	

Si vous pensez avoir un de ces effets ou tout autre problème lié à la prise des comprimés RAN-BICALUTAMIDE, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de RAN-BICALUTAMIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Laissez les comprimés dans leur contenant d'origine.
- Ne prenez pas les comprimés après la date limite d'utilisation imprimée sur le contenant. Débarrassez-

vous-en de la façon recommandée.

- Rangez les comprimés dans un endroit sûr hors de la vue et de la portée des enfants. Ils pourraient faire du tort aux enfants.
- Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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 0701D
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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. au 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été rédigé par Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : Le 17 mars 2015