

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr **TEVA-BICALUTAMIDE**

Comprimés de bicalutamide

Comprimés de 50 mg

USP

Antiandrogène non stéroïdien

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 27 septembre 2017

N° de contrôle de la présentation : 209410

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	16
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES.....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
TOXICOLOGIE.....	23
RÉFÉRENCES.....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

**Pr** **TEVA-BICALUTAMIDE**  
bicalutamide

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimé de 50 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

TEVA-BICALUTAMIDE (bicalutamide) à 50 mg est indiqué en association avec un analogue de l'hormone de libération de la lutéostimuline (LH-RH) ou avec la castration chirurgicale dans le traitement du cancer métastatique de la prostate (stade D2).

**Enfants**

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

**CONTRE-INDICATIONS**

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

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses composants. Pour connaître la liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé qui devraient plutôt faire l'objet d'une temporisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Femmes : L'innocuité et l'efficacité du bicalutamide chez les femmes n'ont pas fait l'objet d'étude.
- Enfants : L'innocuité et l'efficacité du bicalutamide chez les enfants n'ont pas fait l'objet d'étude.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**TEVA-BICALUTAMIDE® (bicalutamide) doit être prescrit uniquement par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate et l'emploi d'antiandrogènes.**

- **Le 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, parfois mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique).**
- **Cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle, parfois mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).**

### **Généralités**

Des cas de somnolence ont été signalés pendant le traitement par le 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**

Le bicalutamide NE DOIT PAS être administré à la dose de 150 mg/jour.

Selon une étude clinique de grande envergure actuellement en cours, l'emploi de 150 mg de bicalutamide comme traitement immédiat du cancer de la prostate localisé chez les patients qui, sans quoi, feraient l'objet d'une temporisation, est associé à une augmentation du taux de mortalité après un suivi médian de 5,4 ans. Dans son évaluation des effets de l'administration de 150 mg de bicalutamide par rapport à ceux de la castration chez les patients atteints de cancer localisé avancé, Santé Canada a trouvé des preuves scientifiques de niveau 1 (un des deux essais cliniques à répartition aléatoire) concernant une hausse du taux de mortalité chez les patients recevant la dose de 150 mg de bicalutamide.

Ces nouveaux renseignements ne s'appliquent pas aux patients qui prennent du bicalutamide à raison de 50 mg par jour pour le traitement du cancer métastatique de la prostate.

### **Syndrome de retrait des antiandrogènes**

Chez certains patients ayant un cancer métastatique de la prostate, 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. Chez les patients sous antiandrogène qui affichent une progression du taux d'APS, on recommande d'interrompre immédiatement le traitement par l'antiandrogène et d'assurer un suivi de 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.

### **Système cardiovasculaire**

TEVA-BICALUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. La suppression androgénique résultant de l'association d'un antiandrogène et d'un analogue de la LH-RH ou de la castration chirurgicale accroît le risque de maladie cardiovasculaire (crise cardiaque, insuffisance cardiaque, mort subite 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 la situation avec soin afin de déterminer si les bienfaits du traitement combiné de suppression androgénique l'emportent sur le risque cardiovasculaire. On doit envisager d'évaluer le risque cardiovasculaire, de surveiller l'apparition de signes et symptômes évoquant 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**

TEVA-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. Chez les patients qui présentent des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris un syndrome du QT long congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive et chez les patients qui prennent en concomitance des produits médicinaux pouvant allonger l'intervalle QT, notamment 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) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), les médecins doivent évaluer le rapport avantages/risques, y compris le risque de torsades de pointes, avant d'amorcer le traitement avec TEVA-BICALUTAMIDE.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Une baisse de la tolérance au glucose et/ou de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) a été observée chez les hommes recevant du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH, ce qui pourrait se manifester par l'apparition de diabète ou la 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 (HbA<sub>1c</sub>) chez les patients qui prennent du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH.

### **Gynécomastie, douleur mammaire**

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

### **Hématologie**

L'anémie est une conséquence physiologique connue de l'inhibition de la production de testostérone. Il faut envisager l'évaluation du risque d'anémie et la prise en charge de ce trouble conformément aux pratiques cliniques locales et aux lignes directrices. Il peut y avoir un risque accru d'hémorragie chez les patients prenant des anticoagulants coumariniques qui commencent

un traitement par le bicalutamide (voir EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Fonction hépatique**

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

Des cas d'hépatotoxicité, y compris de rares cas d'insuffisance hépatique, ont été signalés chez des patients traités par le bicalutamide; certains cas ont été mortels. Il faut mettre fin au traitement par le bicalutamide si les modifications sont importantes (voir aussi Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament).

### **Appareil locomoteur**

#### **Modifications de la densité osseuse**

TEVA-BICALUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Il faut s'attendre à ce que la suppression androgénique résultant de l'association d'un antiandrogène et d'un analogue de la LH-RH ou de la castration chirurgicale entraîne, à long terme, une baisse de la densité minérale osseuse. Le traitement combiné de suppression androgénique est associé à un risque accru d'ostéoporose et de fractures. Le risque de fractures augmente avec la durée du traitement combiné de suppression androgénique. Il faut 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 traitement combiné de suppression androgénique peut poser un risque supplémentaire en présence de facteurs de risque importants de déminéralisation osseuse et(ou) de diminution de la masse osseuse, comme en cas d'alcoolisme ou de tabagisme chronique, d'antécédents familiaux présumés ou avérés d'ostéoporose ou de traitement de longue durée par des médicaments qui réduisent la masse osseuse, tels les corticostéroïdes ou les anticonvulsivants. Chez ces patients, il importe d'évaluer soigneusement les risques et les bienfaits du traitement combiné de suppression androgénique avant de l'entreprendre.

### **Appareil respiratoire**

Des cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle (certains ayant été mortels) ont été signalés avec le bicalutamide (voir Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament). La pneumopathie interstitielle a été plus fréquente aux doses supérieures à 50 mg. Le bicalutamide NE DOIT PAS être administré à la dose de 150 mg.

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 TEVA-BICALUTAMIDE. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, TEVA-BICALUTAMIDE doit être abandonné, et le patient doit recevoir un traitement approprié.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Le bicalutamide pourrait entraîner une réduction réversible de la fertilité masculine. D'après les études menées chez les animaux (voir TOXICOLOGIE), le bicalutamide peut affecter la spermatogenèse (numération et mobilité des spermatozoïdes) et prolonger le délai requis pour un accouplement réussi. Il faut présumer l'existence d'une période d'hypofertilité ou d'infertilité chez les hommes prenant le bicalutamide. Même si les effets à long terme de le bicalutamide sur la fertilité masculine n'ont pas été évalués chez l'humain, les patients et leurs partenaires devraient utiliser une méthode de contraception adéquate pendant un traitement par le bicalutamide et pendant au moins 130 jours suivant ce traitement.

### **Troubles de la peau**

Dans de rares cas, on a signalé des réactions de photosensibilité chez les patients prenant du bicalutamide. On doit conseiller aux patients d'éviter une exposition directe et excessive aux rayons du soleil ou aux rayons UV lorsqu'ils prennent du 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.

### **Populations particulières**

**Grossesse et allaitement :** Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes et ne doit pas être donné aux femmes enceintes. Le bicalutamide peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Le bicalutamide est contre-indiqué durant l'allaitement.

Dans des études de toxicologie portant sur la reproduction, les rejetons mâles des rates (mais pas ceux des lapines) ayant reçu des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour de bicalutamide avaient un périnée plus petit et un hypospadias. Ces effets pharmacologiques ont été observés avec d'autres antiandrogènes. Aucun autre effet tératogène n'a été relevé chez les lapins (doses atteignant 200 mg/kg/jour) ni chez les rats (doses atteignant 250 mg/kg/jour).

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

### **Surveillance et épreuves 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 le bicalutamide. Les concentrations d'hémoglobine doivent être surveillées.

On doit évaluer les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire au début du traitement. Les patients recevant le bicalutamide doivent faire l'objet d'un suivi régulier des facteurs de risque et des signes et symptômes de maladies cardiovasculaires. Au début du traitement, on recommande aussi d'effectuer un ECG et de mesurer les concentrations 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.

Étant donné que des cas rarement graves d'ictère et d'anomalies des transaminases ont été signalés lors de l'utilisation de bicalutamide, on recommande d'effectuer des épreuves périodiques de la fonction hépatique. 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 au bicalutamide peut donner lieu à une rétention hydrique. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration de bicalutamide à des patients atteints de cardiopathie.

Une baisse de la tolérance au glucose a été observée chez les hommes recevant du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH, ce qui pourrait se manifester par l'apparition de diabète ou la 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 (HbA<sub>1c</sub>) chez les patients qui prennent du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH, en particulier chez les patients diabétiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Des cas de potentialisation des effets des anticoagulants coumariniques ont été signalés chez les patients recevant un traitement par le bicalutamide en concomitance, ce qui pourrait entraîner une augmentation du temps de prothrombine (TP) et du rapport international normalisé (RIN). Il est conseillé de procéder à une surveillance étroite du TP/RIN et on devrait envisager un ajustement de la dose de l'anticoagulant (voir EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Bicalutamide – Cancer métastatique de la prostate**

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé qui ont été traités dans le cadre de l'essai clinique multicentrique à double insu comparant le 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 %), diminution de l'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 des résultats aux épreuves fonctionnelles hépatiques 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 mortels ont été signalés pour ces deux troubles.

Le bicalutamide est généralement bien toléré; seuls quelques patients ont dû interrompre le traitement en raison de manifestations indésirables. Les manifestations indésirables qui ont le plus souvent mené au retrait du médicament à l'étude étaient : résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques (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 bicalutamide-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 touchaient le système cardiovasculaire (voir Système cardiovasculaire, sous Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, ci-après).

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 le bicalutamide en concomitance avec des analogues de la LH-RH. Des cas mortels d'infarctus du myocarde ont été rapportés.

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

Dans le même essai clinique, les manifestations indésirables suivantes ont été signalées dans  $\geq 5\%$  des cas, peu importe la cause.

**Tableau 1. Fréquence des manifestations indésirables ( $\geq 5\%$  dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques), peu importe la cause**

Manifestation indésirable	Groupe thérapeutique Nombre (%) de patients			
	Bicalutamide et analogue de la LH-RH (n = 401)		Flutamide et analogue de la LH-RH (n = 407)	
Bouffées de chaleur	211	(53)	217	(53)
Douleur générale	142	(35)	127	(31)
Dorsalgie	102	(25)	105	(26)
Asthénie	89	(22)	87	(21)
Constipation	87	(22)	69	(17)
Douleur pelvienne	85	(21)	70	(17)

Manifestation indésirable	Groupe thérapeutique			
	Nombre (%) de patients			
	Bicalutamide et analogue de la LH-RH (n = 401)		Flutamide et analogue de la LH-RH (n = 407)	
Infection	71	(18)	57	(14)
Nausées	56	(14)	54	(13)
Œdème périphérique	53	(13)	42	(10)
Anémie <sup>a</sup>	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)
Étourdissements	41	(10)	35	(9)
Douleur osseuse	37	(9)	43	(11)
Gynécomastie	36	(9)	30	(8)
Éruption cutanée	35	(9)	30	(7)
Infection urinaire	35	(9)	36	(9)
Douleur thoracique	34	(8)	34	(8)
Hypertension	34	(8)	29	(7)
Exacerbation de la toux	33	(8)	24	(6)
Pharyngite	32	(8)	23	(6)
Paresthésie	31	(8)	40	(10)
Hausse des enzymes hépatiques <sup>b</sup>	30	(7)	46	(11)
Perte de poids	30	(7)	39	(10)
Céphalée	29	(7)	27	(7)
Syndrome grippal	28	(7)	20	(5)
Myasthénie	27	(7)	19	(5)
Insomnie	27	(7)	39	(10)
Dysfonction érectile	27	(7)	35	(9)
Flatulence	26	(7)	22	(5)
Hyperglycémie	26	(7)	27	(7)
Dyspepsie	26	(7)	23	(6)
Diminution de l'appétit	25	(6)	29	(7)
Transpiration	25	(6)	20	(5)

Manifestation indésirable	Groupe thérapeutique Nombre (%) de patients			
	Bicalutamide et analogue de la LH-RH (n = 401)		Flutamide et analogue de la LH-RH (n = 407)	
Bronchite	24	(6)	11	(3)
Douleur (sensibilité) mammaire	23	(6)	15	(4)
Pollakiurie	23	(6)	29	(7)
Hausse-de la phosphatase alcaline	22	(5)	24	(6)
Gain pondéral	22	(5)	18	(4)
Arthrite	21	(5)	29	(7)
Anxiété	20	(5)	9	(2)
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)
Vomissement	16	(4)	28	(7)
Rhinite	15	(4)	22	(5)
Incontinence urinaire	15	(4)	32	(8)

<sup>a</sup> Comprend l'anémie hypochrome et l'anémie ferriprive.

<sup>b</sup> Résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques (signalés comme des manifestations indésirables).

De plus, les manifestations indésirables suivantes, que les cliniciens ont considérées comme de possibles effets indésirables du médicament, ont été déclarées par les investigateurs dans le même essai clinique à une fréquence < 5 % durant le traitement par l'association bicalutamide à 50 mg-analogue de la LH-RH. Ces manifestations 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 le 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 une différence quant au nombre de décès liés aux manifestations 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 cet écart, 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 manifestations liées au système cardiovasculaire : angine de poitrine, insuffisance cardiaque

	congestive, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, coronaropathie, syncope, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, arythmie, bradycardie, ischémie cérébrale, hémorragie.
<b>Système nerveux central :</b>	hypertonie, confusion, somnolence, baisse de la libido, neuropathie, nervosité
<b>Système endocrinien :</b>	diabète
<b>Appareil digestif :</b>	méléna, hémorragie rectale, sécheresse de la bouche, dysphagie, trouble digestif, abcès périodontique, carcinome gastro-intestinal, trouble rectal, occlusion intestinale, gastrite
<b>Hématologie :</b>	ecchymose, thrombopénie
<b>Système immunitaire :</b>	hypersensibilité, œdème de Quincke, urticaire
<b>Métabolisme et nutrition :</b>	œdème, augmentation de l'azote uréique du sang, augmentation de la créatininémie, déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hypoglycémie, hypercalcémie
<b>Appareil locomoteur :</b>	crampes aux jambes, ostéopathie, myalgie
<b>Appareil respiratoire :</b>	pneumopathie, asthme, épistaxis, sinusite, épanchement pleural, modification de la voix
<b>Peau et annexes cutanées :</b>	sécheresse de la peau, alopecie, prurit, zona, cancer de la peau, trouble cutané, hypertrophie cutanée, hirsutisme, ulcère cutané
<b>Organes sensoriels :</b>	cataracte, vision anormale, conjonctivite
<b>Appareil génito-urinaire :</b>	dysurie, urgence mictionnelle, hydronéphrose, trouble des voies urinaires, sténose vésicale, calculs rénaux, trouble prostatique, balanite
<b>Organisme entier :</b>	néoplasme, douleur au cou, fièvre, frissons, sepsis, hernie, kyste, réaction au point d'injection, réaction allergique, rigidité du cou, œdème du visage

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

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 signalées moins souvent dans le groupe recevant l'association bicalutamide-analogue de la LH-RH. D'autres variations sont survenues à une fréquence similaire dans les deux groupes.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**

Les effets indésirables suivants ont été notés après l'homologation du bicalutamide :

**Système cardiovasculaire :** infarctus du myocarde (certains cas ont été mortels), insuffisance cardiaque, mort subite d'origine cardiaque

**Foie et vésicule biliaire :** insuffisance hépatique (certains cas ont été mortels)

**Hématologie :** anémie, augmentation du TP/RIN en raison d'une interaction médicamenteuse entre le bicalutamide et les anticoagulants coumariniques

**Appareil respiratoire :** pneumopathie interstitielle (certains cas ont été mortels)

**Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés :** réaction de photosensibilité

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Les études cliniques menées sur le 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 P<sub>450</sub> (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 le bicalutamide est susceptible d'inhiber le CYP 3A4, plusieurs études cliniques montrent que l'ampleur de l'inhibition réelle risque peu d'avoir des conséquences sur le plan clinique pour la plupart des substances métabolisées par le cytochrome P<sub>450</sub>. 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 le bicalutamide, qui se lie fortement aux protéines, peut déplacer les anticoagulants coumariniques tels que la warfarine des sites de liaison aux protéines. Chez les patients prenant le bicalutamide et la warfarine en concomitance, on a signalé une augmentation des effets de l'anticoagulation tels qu'une hausse du RIN au-dessus des concentrations thérapeutiques et un risque d'événements hémorragiques. Lorsque le bicalutamide est administré à des patients qui reçoivent une anticoagulation coumarinique, il est donc recommandé de surveiller étroitement le TP/RIN et on devrait envisager un ajustement de la dose de l'anticoagulant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

TEVA-BICALUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Comme la suppression androgénique occasionnée par cette association

thérapeutique a pour conséquence d'allonger l'intervalle QTc, l'administration du bicalutamide avec un analogue de la LH-RH et des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou pouvant provoquer des torsades de pointes doit être évaluée avec soin. Les médicaments ayant de telles propriétés incluent les suivants : antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide), de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronédarone) 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. moxifloxacin), antipaludiques (p. ex. quinine), antifongiques azolés, antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) (p. ex. ondansétron) et agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques (p. ex. salbutamol).

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

**TEVA-BICALUTAMIDE à 50 mg dans le traitement du cancer métastatique de la prostate :**  
La dose de TEVA-BICALUTAMIDE (bicalutamide) recommandée en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale est de 1 comprimé de 50 mg une fois par jour, avec ou sans aliments. L'administration de TEVA-BICALUTAMIDE doit débuter en même temps que le traitement par un analogue de la LH-RH, ou encore après une castration chirurgicale.

### **Considérations posologiques et populations particulières**

**Insuffisance hépatique ou rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints 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 bicalutamide provoquant des symptômes de surdosage qui menacent le pronostic vital n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, le bicalutamide a montré un faible potentiel de toxicité aiguë. La DL<sub>50</sub> chez les rats et les souris excédait 2000 mg/kg. Du reste, des essais cliniques de longue durée ont été menés avec des doses atteignant 200 mg de bicalutamide par jour, doses qui ont été bien tolérées.

Comme il n'existe aucun antidote spécifique, le traitement du surdosage devrait être symptomatique. La prise en charge du surdosage de TEVA-BICALUTAMIDE peut comprendre l'induction de vomissements si le patient est conscient. Il faut tenir compte de la probabilité d'une polythérapie chez cette population de patients. Il est par ailleurs peu probable que la dialyse soit d'une quelconque utilité, car d'une part le bicalutamide est fortement lié aux protéines, et d'autre part il subit un important métabolisme. Le maintien des fonctions vitales, comprenant des mesures fréquentes des signes vitaux et une surveillance étroite du patient, est indiqué.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

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

### **Pharmacodynamique**

Le 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. Le bicalutamide est un racémate et son activité antiandrogène est principalement due à l'énantiomère R.

### **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. Lors de l'administration quotidienne de doses de 50 mg de bicalutamide, la concentration plasmatique de l'énantiomère R à l'état d'équilibre avoisine les 9 µg/mL. 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 %). Lors de l'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 s'élimine très rapidement comparativement 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.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**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 entre 15 °C et 30 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Outre le bicalutamide (le principe actif), chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

TEVA-BICALUTAMIDE à 50 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés ronds de couleur blanche portant le nombre « 93 » gravé d'un côté et le nombre « 220 » gravé de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30 doses unitaires et en flacons de 100 et de 500 comprimés.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

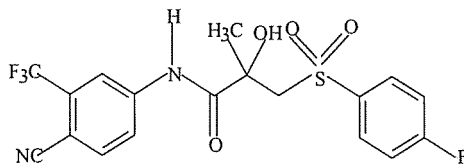
#### Substance médicamenteuse

Dénomination propre : bicalutamide

Dénomination systématique : (RS)-4'-Cyano- $\alpha',\alpha',\alpha'$ -trifluoro-3-(4-fluorophénylsulfonyl)-2-hydroxy-2-méthylpropiono-m-toluidide (UICPA)

Formule et masse moléculaires :  $C_{18}H_{14}N_2O_4F_4S$  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/L), légèrement soluble dans le chloroforme et l'éthanol absolu, à peine dans le méthanol et soluble dans l'acétone et le tétrahydrofurane. Son pKa est d'environ 12 et son point de fusion se situe entre 191 °C et 193 °C.

Le bicalutamide est un racémate et son activité antiandrogène est principalement due à l'énantiomère R.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude comparative bilatérale sur la biodisponibilité d'une dose unique de deux types de comprimés de 50 mg de bicalutamide – TEVA-BICALUTAMIDE et CASODEX® – à des sujets à jeun.

<b>Bicalutamide</b> <b>(1 × 50 mg)</b> <b>D'après les données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
--	--	--	--	--

Paramètres**	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	47283,26 48129,42 (18,5)	50416,31 51089,68 (16,9)	93,79	85,88-102,42
C <sub>max</sub> (ng/mL)	818,62 834,92 (19,7)	876,76 890,41 (18,3)	93,37	84,04-102,52
t <sub>max</sub> § (h)	33,00 (9,00-72,00)	30,00 (3,00-48,00)		

\* Teva-Bicalutamide

† Les comprimés Casodex® à 50 mg sont fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) ou de valeur médiane (intervalle) seulement.

\*\* N'ayant pu être calculés en raison de la méthodologie de l'étude, les paramètres ASC<sub>1</sub> et t<sub>1/2</sub> ne sont pas indiqués.

### Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Dans un vaste essai clinique multicentrique de non-infériorité mené à double insu, le principal paramètre d'évaluation était le temps écoulé avant l'échec thérapeutique. Huit cent treize (813) patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé n'ayant jamais été traités ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes : 50 mg de bicalutamide une fois par jour (404 patients), et 250 mg de flutamide trois fois par jour (409 patients). Les deux médicaments ont été administrés en association avec un analogue de l'hormone de libération de la lutéostimuline (LH-RH; soit un dépôt d'acétate de goséréline ou un dépôt d'acétate de leuprolide).

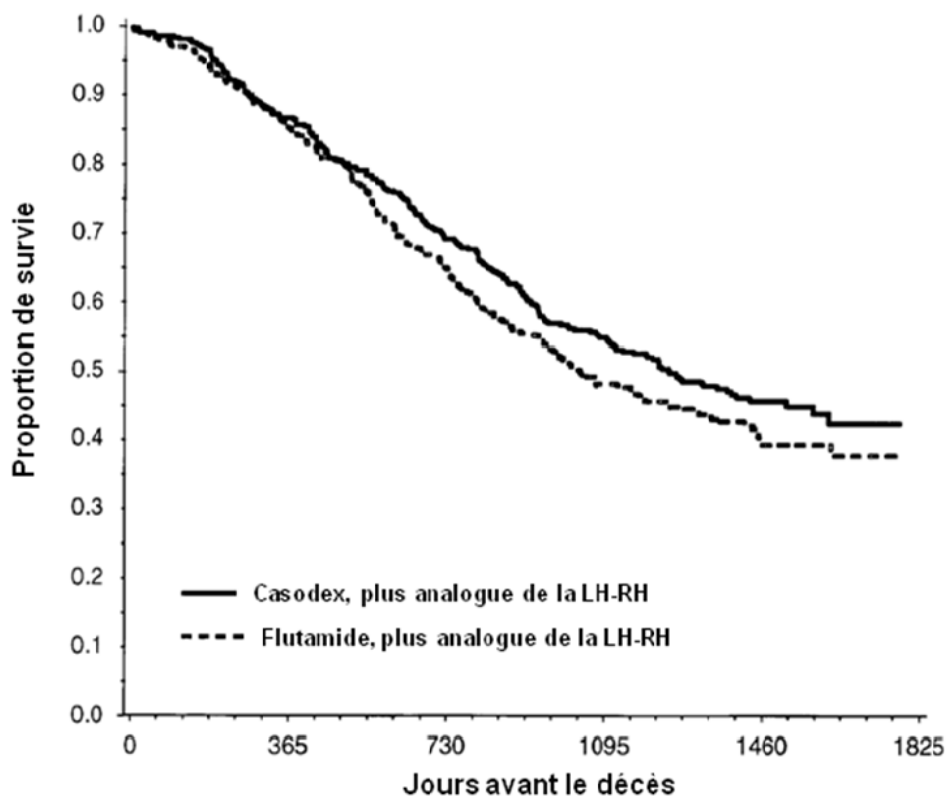
### Résultats de l'étude

L'homologation du médicament était fondée sur un suivi médian de 49 semaines, qui a montré que le traitement par le bicalutamide et un analogue de la LH-RH était associé à une prolongation

statistiquement significative ( $p = 0,005$ ) du temps écoulé avant l'échec thérapeutique. Au terme d'un suivi plus long (médiane de 95 semaines), la prolongation du temps écoulé avant l'échec thérapeutique n'était plus statistiquement significative ( $p = 0,10$ ).

Dans une analyse de la survie menée au terme d'un suivi médian 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 thérapeutiques (voir la figure 1), le rapport des risques instantanés étant de 0,87 (intervalle de confiance à 95 % : 0,72 à 1,05;  $p = 0,15$ ).

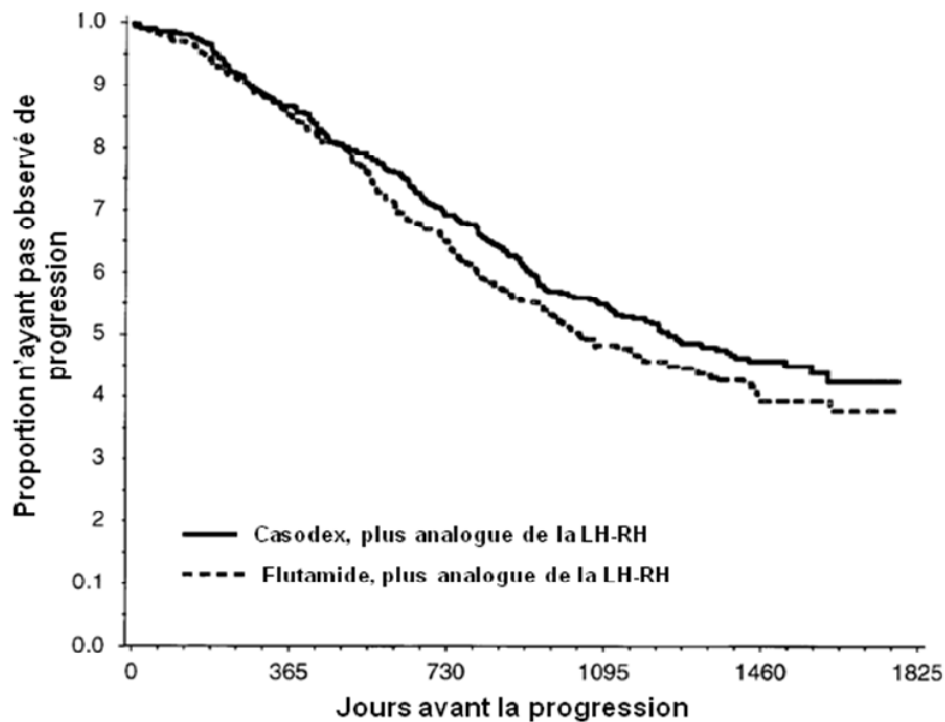
**Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier des probabilités de survie pour les deux groupes sous antiandrogènes.**



Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes thérapeutiques pour ce qui est du temps écoulé 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 autre qu'osseuse et mesurable. Le rapport des risques instantanés basé sur le temps écoulé avant la progression était

de 0,93 (intervalle de confiance à 95 % : 0,79 à 1,09;  $p = 0,41$ ) dans le groupe traité par le 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 temps écoulé 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. Après un suivi médian de 95 semaines, on n'a noté aucune différence significative entre les deux groupes thérapeutiques.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Pharmacodynamie :

##### 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 [<sup>3</sup>H]-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 $\alpha$ -dihydrotestostérone.

Le bicalutamide se lie environ 50 fois moins efficacement que la 5 $\alpha$ -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. Toujours plus importante que celle de l'hydroxyflutamide, l'affinité relative du bicalutamide pour les récepteurs androgéniques de la prostate du chien et de l'homme est semblable à celle observée chez le rat. Le bicalutamide n'a pas d'effet sur la 5 $\alpha$ -réductase des stéroïdes de la prostate, a une affinité négligeable pour la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et n'a aucune affinité pour la transcortine.

#### In vivo

Rat : Chez le rat, le bicalutamide et le (R)-bicalutamide sont des antiandrogènes au moins 1000 fois plus puissants que le (S)-bicalutamide, énantiomère très peu puissant. Chez le rat immature castré, l'administration de 0,5 mg/kg de bicalutamide par voie orale prévient la stimulation de la croissance des vésicules séminales et de la prostate ventrale en réponse à des injections sous-cutanées quotidiennes de 200 mcg/kg de propionate de testostérone. Chez le rat mature non castré, plusieurs études indiquent que le bicalutamide entraîne une réduction de la masse des glandes sexuelles annexes, et que cette diminution est proportionnelle à la dose administrée. Dans ces études, le bicalutamide n'a eu qu'un effet minime sur la lutéinostimuline et la testostérone sériques.

Chien : Des études montrent que le bicalutamide est un antiandrogène efficace pour la prostate du chien, mais qu'il n'élève pas pour autant la concentration sérique de testostérone. La DE<sub>50</sub> conduisant à l'induction d'une atrophie de la prostate consécutive à l'administration quotidienne du produit par voie orale pendant 6 semaines est d'environ 0,1 mg/kg chez le chien. Jusqu'à concurrence de 100 mg/kg, le bicalutamide n'a eu aucun effet sur la concentration sérique de testostérone, peu importe la dose évaluée.

Singe : Des études longitudinales menées chez le singe et dans lesquelles la taille de la prostate et des vésicules séminales a été suivie par résonance magnétique indiquent que le bicalutamide est un antiandrogène très puissant (1-5 mg/kg) qui ne produit que des effets négligeables sur la testostérone sérique. Mentionnons cependant que des variations importantes ont été observées non seulement d'un animal à l'autre, mais également chez un même animal à l'occasion.

#### Pharmacocinétique :

Le bicalutamide affiche une pharmacocinétique énantiosélective chez le rat, le chien et l'homme, et l'énantiomère R est lentement éliminé, en particulier chez le chien et l'homme. Par conséquent, il y a accumulation lorsque l'administration est quotidienne. C'est chez l'homme 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 DL<sub>50</sub> 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**

Le tableau ci-après présente les données d'études d'un, de six et de douze mois sur l'administration de doses multiples.

**Tableau 2. Toxicité à long terme**

ESPÈCE	DURÉE	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE MG/KG/J	EFFETS
Rat Wistar	1 mois	28-40 M* + 28-40 F*	Orale	0, 25, 100, 500	Augmentation mineure (< 10 %) et réversible (liée au médicament) de l'albumine et des protéines plasmatiques totales dans les groupes III et IV. Atrophie de la prostate et des vésicules séminales à toutes les doses et augmentation réversible (et liée au médicament) 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 à IV) et des surrénales (24 % et 50 % pour les mâles des groupes III et IV, 16 % et 27 % pour les femelles des groupes III et IV). Les modifications microscopiques observées cadraient avec l'activité antiandrogène du produit (p. ex. atrophie de la prostate ventrale et des vésicules séminales, hyperplasie des cellules de Leydig). Modifications cadrant avec l'induction des enzymes hépatiques chez les groupes ayant reçu le bicalutamide et aggravation minime ou légère de la nécrose de la zone corticale des surrénales chez les animaux ayant reçu le bicalutamide. Légère hypertrophie de l'épithélium folliculaire thyroïdien accompagnée d'une sécrétion moins abondante de la substance colloïde chez les groupes traités. Augmentation liée à la dose de la basophilie et du contenu en ARN du cytoplasme des hépatocytes chez tous les groupes ayant reçu le bicalutamide et augmentation du réticulum endoplasmique lisse chez certains animaux du groupe IV.
Rat Wistar	6 mois	30-57 M* + 30-57 F*	Orale	0, 10, 50, 250	Légère diminution du poids corporel et réduction de la phosphatase alcaline chez les mâles traités. Hausse légère et réversible de l'albumine et des protéines plasmatiques et diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie dans tous les groupes ayant reçu le bicalutamide. Diminution réversible (et conforme aux attentes) de la taille de la prostate et des vésicules séminales (à toutes les doses) et des testicules (groupes III et IV); hypertrophie des testicules chez certains mâles du groupe IV. Augmentation du poids des surrénales dans tous les groupes; augmentation du poids du foie, des reins, du cœur (femelles uniquement) et du cerveau sans modifications histologiques notables. Modifications histopathologiques touchant la prostate et les vésicules séminales (atrophie), les testicules (atrophie des tubes séminifères et hyperplasie des cellules de Leydig), les ovaires (hyperplasie des cellules thécales de la granulosa), les surrénales (allant d'une hypertrophie à une vacuolisation corticales), l'hypophyse chez les mâles (cellules de castration) et la thyroïde (hypertrophie des cellules épithéliales). Plusieurs de ces modifications se sont atténuées ou ont régressé durant la période de sevrage, mais il n'en a pas été de même de la vacuolisation de la zone corticale des surrénales et de la présence de cellules de castration dans l'hypophyse, qui sont demeurées à peu près telles quelles.

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

**Tableau 2. Toxicité à long terme (suite)**

ESPÈCE	DURÉE	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE MG/KG/J	EFFETS
Rat Wistar	12 mois	33-45 M* + 33-45 F*	Orale, dans la nourriture	0, 5, 15, 75	Augmentation des cas de testicules atrophiés/flasques dans les groupes III et IV, légère réduction du poids corporel chez les mâles, de la phosphatase alcaline, de l'ALT et de l'AST, faible réduction réversible de l'hémoglobininémie et des indices connexes chez les femelles du groupe IV. Légère augmentation des protéines plasmatiques totales. Hausse du poids du foie dans les groupes III et IV, accompagnée d'une hypertrophie des hépatocytes et d'une hyperbasophilie reliées à l'induction du système d'oxygénases à fonction mixte. Les autres modifications histologiques se limitaient à l'appareil reproducteur et à certains organes endocriniens : augmentation du poids des surrénales, hypertrophie de l'épithélium folliculaire thyroïdien, 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, ces modifications ont régressé ou se sont atténuées à l'arrêt du traitement. On a observé une augmentation du nombre de tumeurs dans trois organes hormonodépendants, à savoir, tumeurs bénignes à cellules de Leydig (à toutes les doses), adénomes folliculaires de la thyroïde (groupe IV) et carcinome utérin (groupe IV) à la fin de la période de sevrage.
Chien Beagle	6 semaines	2 M + 2 F	Orale	0, 25, 75, 150	Diminution du poids des testicules, des épидидymes et de la prostate chez les animaux traités, atrophie des tubes séminifères et hyperplasie diffuse des cellules de Leydig; dégénérescence microkystique minime ou légère des épидидymes et azoospermie. Augmentation du poids des surrénales chez les chiens traités; vacuolisation du cytoplasme cortical (modifications liées à l'administration de bicalutamide); absence de modification de l'appareil reproducteur imputable au bicalutamide chez les femelles. Augmentation importante de la fréquence cardiaque (28-39 bpm) et raccourcissement de l'intervalle PR (21-26 ms) dans tous les groupes la 5 <sup>e</sup> semaine. Aucune variation notable de la pression artérielle ou de modification de l'électrocardiogramme chez les chiens. Augmentation du cholestérol plasmatique (équivalent à 1,5 fois la cholestérolémie des témoins) à tous les stades d'évaluation des groupes III et IV et légère induction du cytochrome P450 analogue à celle produite par le phénobarbital.

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



**Tableau 2. Toxicité à long terme (suite)**

ESPÈCE	DURÉE	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE MG/KG/J	EFFETS
Chien Beagle	6 mois	5-8 M* + 5-8 F*	Orale	0, 2,5, 10, 100	<p>Deux mâles (groupes III et IV) ont été sacrifiés en raison d'une infection, et une femelle du groupe IV atteinte d'une infection la 20<sup>e</sup> semaine a survécu. Le poids corporel (8 %) et la consommation de nourriture ont diminué au cours des 6 premières semaines dans le groupe IV, mais les animaux ont repris du poids pendant la période de sevrage. Une réduction proportionnelle à la dose de l'intervalle PR a été observée. Les valeurs modifiées (groupe IV) sont revenues à la normale 4 semaines après l'arrêt du traitement, et ces modifications n'étaient associées à aucune anomalie histologique touchant le cœur. Diminution pondérale et atrophie diffuse de la prostate (à toutes les doses), hyperplasie des cellules de Leydig, atrophie des tubes séminifères, arrêt de la spermatogenèse, atrophie du canal épидidymaire, amincissement de l'endomètre, hyperkératinisation du col utérin et du vagin, atrophie des glandes mammaires avec gain pondéral et vacuolisation et hypertrophie du cortex surrénalien sont des modifications qui ont été associées à l'activité antiandrogène du produit. Seize semaines après l'interruption du traitement, les animaux du groupe IV ne présentaient aucun signe d'atrophie de la prostate. Pour ce qui est des autres anomalies de l'appareil reproducteur des mâles et des femelles, soit elles étaient moins marquées, soit on n'en a pas observé. La vacuolisation du cortex surrénalien a cependant persisté.</p>

Dog Beagle	12 mois	5-8 M* + 5-8 F*	Orale	0, 1, 2,5, 50	Raccourcissement de l'intervalle PR dans les groupes III et IV (7 %–16 % et 16 %–22 % respectivement). Augmentation du poids du foie et légère augmentation de la phosphatase alcaline dans le groupe IV, en raison de l'induction enzymatique. Augmentation du glucose, de l'urée, du cholestérol et de l'ALT plasmatiques dans le groupe IV, attribuable à l'activité antiandrogène du médicament. Diminution pondérale et atrophie de la prostate, modifications histologiques des testicules (hyperplasie des cellules de Leydig, exfoliation des cellules épithéliales des tubes séminifères, arrêt de la maturation) et des épидидymes (hyperplasie du stroma, atrophie du canal épидидymaire et appauvrissement du sperme) à toutes les doses, et modifications histologiques des glandes mammaires (réduction du développement acineux) dans les groupes III et IV; ces effets étaient reliés à l'activité antiandrogène du produit. Aucune modification attribuable au médicament n'a été observée dans l'appareil reproducteur des mâles 6 mois après l'interruption du traitement; une réduction du développement acineux a été observée chez toutes les femelles ayant reçu de fortes doses. Un gain pondéral et une vacuolisation du cortex surrénalien (à toutes les doses) ont par ailleurs été observés, de même qu'une hypertrophie et une hyperplasie corticales (groupes III et IV); l'augmentation du poids des surrénales et la vacuolisation ont semblé régresser à l'arrêt du traitement, mais l'hyperplasie corticale était toujours présente.
---------------	---------	--------------------	-------	---------------	--

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

## **Carcinogénèse**

Des études d'une durée de deux ans ont été menées afin de déterminer le pouvoir carcinogène du bicalutamide administré par voie orale à des doses de 5, 15 ou 75 mg/kg/j à des rats et à des souris des deux sexes. Divers effets tumoraux sur des organes cibles ont été observés et imputés à l'action antiandrogène du produit. Parmi ces effets, mentionnons des tumeurs à cellules de Leydig chez les rats, à toutes les doses (la concentration plasmatique à l'équilibre pour la dose de 5 mg/kg/j est comparable à celle que l'on observe chez l'homme à la dose de 50 mg/j par voie orale) ainsi que des adénocarcinomes utérins chez les rates ayant reçu 75 mg/kg/j (dose donnant lieu à une concentration plasmatique 3 fois plus élevée que celle obtenue chez un homme de poids moyen, soit 70 kg, lors de l'administration d'une dose maximale de 50 mg/j). Aucun signe d'hyperplasie des cellules de Leydig n'a été observé chez les patients recevant également un analogue de la LH-RH. Le fait qu'on ait observé des tumeurs de l'utérus n'est pas pertinent pour la population pour laquelle le produit est destiné.

Une légère augmentation de la fréquence de carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les souris mâles ayant reçu 75 mg/kg/j de bicalutamide (concentration plasmatique 4 fois plus élevée que celle observée chez l'homme), de même qu'une hausse de la fréquence d'adénomes folliculaires thyroïdiens bénins chez les rats ayant reçu 5 mg/kg ou plus. Ces changements néoplasiques consistaient en une évolution des modifications non néoplasiques liées à l'induction des enzymes hépatiques observée dans les études sur la toxicité du bicalutamide chez l'animal. Aucune induction enzymatique n'a été observée chez l'homme après administration de bicalutamide. Aucun effet tumorigène évoquant une carcinogénèse génotoxique n'a été observée non plus.

## **Mutagenèse**

Une batterie de tests poussés menés *in vitro* et *in vivo* ont montré que le bicalutamide est dépourvu d'activité génotoxique.

## **Reproduction et tératologie**

Le tableau ci-après présente les données d'études sur la reproduction et la tératologie, effectuées chez le rat et le lapin.

**Tableau 3. Reproduction et tératologie**

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux/ groupe	Voie	Dose mg/kg/j	Type d'étude	
Rat Wistar	11 semaines	25 M + 150 F	Orale	0, 0.25, 5, 250	Fécondité chez le mâle	L'intervalle précoïtal et le temps écoulé avant un accouplement réussi étaient plus longs lors du premier accouplement des rats mâles recevant 250 mg/kg/j, mais aucun effet n'a été observé sur la fécondité 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 et jusqu'à l'accouchement et l'allaitement*	6 M + 6F	Orale	0, 10, 250	Fécondité chez la femelle	Aucun effet n'a été observé 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 également impuissants.
Rat Wistar	jours 6-15	20 femelles gravides/ groupe**	Orale	0, 1, 10, 50, 250	Tératologie	Aucun signe d'anomalie du développement ou d'effet tératogène n'a été observé chez les rats ayant reçu 0, 1, 10, 50 ou 250 mg/kg/j, ni chez les lapins ayant reçu 0, 10, 50 ou 200 mg/kg/j. Seule anomalie du développement à avoir été observée, le raccourcissement prévisible du périnée causé par les propriétés antiandrogènes du médicament, n'a touché que les fœtus mâles issus d'animaux ayant reçu 10, 50 ou 250 mg/kg/j. Aucun effet n'a été observé à la dose de 1 mg/kg/j. Une étude sur la fécondité et la reproduction menée chez le rat a mis en lumière une féminisation des rejetons mâles de toutes les femelles ayant reçu 10 ou 50 mg/kg/j.
Lapin Dutch Belled	jours 6-18	20 femelles gravides/ groupe***	Orale	0, 10, 50, 200	Tératologie	

\* Jusqu'à 12 semaines.

\*\* Quatre femelles supplémentaires ont été utilisées pour les études de pharmacocinétique.

\*\*\* Six femelles supplémentaires ont été utilisées pour les études de pharmacocinétique.

## 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. Monographie de Casodex<sup>®</sup>. AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Ontario, Canada, 13 juillet 2017.
32. A single-dose, parallel, comparative bioavailability study of bicalutamide 50 mg tablets in healthy volunteers / fasting state. Étude terminée le 7 novembre 2003. Données internes de Teva Canada Limitée.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-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 TEVA-BICALUTAMIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-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 :

TEVA-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 diminuent 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 qui peuvent causer la croissance de la tumeur dans la prostate. TEVA-BICALUTAMIDE appartient à un groupe de médicaments appelés antiandrogènes non stéroïdiens. TEVA-BICALUTAMIDE bloque certains effets 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 de l'APS est un test sanguin simple qui consiste à mesurer le taux d'antigène prostatique spécifique (APS ou PSA), une protéine produite par la prostate. 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 et observation : avant d'entreprendre un traitement, le patient fait l'objet d'un suivi jusqu'à ce que la maladie montre des signes d'évolution.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

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

#### L'ingrédient médicinal est :

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

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé renferme les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

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

TEVA-BICALUTAMIDE est offert en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 doses unitaires.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **TEVA-BICALUTAMIDE doit être prescrit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.**
- **Le bicalutamide ne doit pas être administré à la dose de 150 mg/jour.**
- **Le bicalutamide peut être associé à de rares cas d'insuffisance hépatique, parfois mortels.**
- **Le bicalutamide peut être associé à des cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle, parfois mortels.**

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

- Vous avez une maladie du foie;
- Vous avez une maladie des poumons;
- Vous avez une faible densité minérale osseuse (DMO);
- Votre taux de globules rouges est bas (anémie);



- Vous prenez des médicaments pour éclaircir le sang ou d'autres qui servent à prévenir la formation de caillots;
- Vous avez des troubles touchant le cœur ou les vaisseaux sanguins, y compris maladie cardiaque ou trouble cardiaque appelé « syndrome du QT long », ou antécédents familiaux de ce trouble cardiaque, problèmes de rythme cardiaque (arythmie) ou traitement par des médicaments contre l'arythmie. Le risque de problèmes de rythme cardiaque pourrait être plus élevé chez de tels patients s'ils utilisent TEVA-BICALUTAMIDE.

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

Si vous prenez TEVA-BICALUTAMIDE, vous et/ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez TEVA-BICALUTAMIDE et pendant au moins les 130 jours suivant l'arrêt du traitement par TEVA-BICALUTAMIDE. Consultez votre médecin si vous avez des questions au sujet des méthodes de contraception.

TEVA-BICALUTAMIDE pourrait avoir un effet réversible sur la fertilité masculine.

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

TEVA-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 AVEC CE MÉDICAMENT

Veillez mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, même les médicaments en vente libre.

- En particulier, si vous prenez des médicaments pour éclaircir le sang comme la warfarine ou d'autres médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins, veuillez en informer votre médecin.
- Si vous prenez des médicaments pouvant augmenter le risque d'anomalie du rythme cardiaque;
- Si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter les problèmes de 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. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- La dose habituelle pour adultes est de 50 mg par jour.
- Avalez les comprimés entiers 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 TEVA-BICALUTAMIDE, le médecin vous demandera peut-être de cesser de prendre ce médicament pendant quelques semaines pour voir comment votre état évolue sans traitement.

### Surdosage :

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

### Dose oubliée :

Prenez TEVA-BICALUTAMIDE comme le médecin vous l'a prescrit. Si vous avez oublié une dose, ne doublez pas la dose suivante. Prenez la prochaine dose le lendemain à l'heure habituelle.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, TEVA-BICALUTAMIDE à 50 mg peut avoir des effets secondaires.

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

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

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

- perte d'appétit
- baisse de la libido
- 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, le bicalutamide peut être associé à des changements dans le sang pouvant amener le médecin à effectuer certains tests sanguins.

**BICALUTAMIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquents (plus de 10 patients sur 100 sont susceptibles de les subir)</b>			
Sang dans l'urine		√	
Douleur abdominale		√	
<b>Fréquents (1 à 10 patients sur 100 sont susceptibles de les subir)</b>			
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		√	
<b>Peu fréquents (1 à 10 patients sur 1000 sont susceptibles de les subir)</b>			
Essoufflement grave ou aggravation soudaine de l'essoufflement, parfois accompagnée de toux ou de fièvre. Certains patients qui prennent TEVA-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		√	
<b>Rares (1 à 10 patients sur 10 000 sont susceptibles de les subir)</b>			
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 TEVA-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 TEVA-*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Laissez les comprimés dans leur contenant d'origine.
- Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur le contenant. Disposez-en de la façon recommandée.
- Rangez les comprimés dans un endroit sûr hors de la vue et de la portée des enfants, car ils pourraient leur nuire.
- Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3  
 Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)  
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :  
 Teva Canada Limitée  
 30 Novopharm Court  
 Toronto (Ontario)  
 Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 27 septembre 2017