

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrANANDRON®**  
(nilutamide)

Comprimés à 50 mg

Agent antiandrogène non stéroïdien

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

Importateur/Distributeur :  
Xediton Pharmaceuticals Inc.  
2000 Argentia Road  
Mississauga, Ontario  
L5N 1W1  
Tel: 1-888-XEDITON

Date de révision :  
22 avril 2020

N° de contrôle de la préparation : 237836

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrANANDRON®  
(nilutamide)

Comprimés à 50 mg

Agent antiandrogène non stéroïdien

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le nilutamide est un agent antiandrogène non stéroïdien pur, qui inhibe la liaison des androgènes au niveau des cellules cibles des récepteurs. Le nilutamide est un agent spécifique et ne se fixe à aucun autre récepteur stéroïdien; il n'a donc pas d'autre activité hormonale ou antihormonale.

Le nilutamide démontre de puissants effets antiandrogènes en inhibant la capture des androgènes ou en inhibant la liaison nucléaire des androgènes dans les tissus cibles, ou les 2. Chez le rat adulte mâle, l'administration quotidienne de nilutamide diminue nettement le poids de la prostate ventrale et des vésicules séminales.

Les cellules prostatiques cancéreuses sensibles aux androgènes répondent à un traitement qui neutralise l'effet des androgènes ou qui en supprime la source, p. ex. la castration. Associé à la castration, le nilutamide exerce une activité antiandrogène périphérique totale en s'opposant à l'action des androgènes d'origine surrénalienne qui autrement pourraient entretenir la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses.

Le nilutamide inhibe également les conséquences de l'augmentation initiale des taux plasmatiques de testostérone observés après le traitement par des agonistes de la LH-RH.

Les études cliniques ont permis de démontrer que l'emploi d'ANANDRON (nilutamide) se traduit par un soulagement de la douleur osseuse métastatique, une diminution de la consommation d'analgésiques, une régression du cancer, de même que par une diminution du taux de progressions objectives et une augmentation du taux actuariel de survie chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate.

Le nilutamide est absorbé rapidement et complètement tel que le démontre le faible taux de radioactivité fécale mesuré après l'administration de nilutamide radiomarcué. La forme inchangée représente le principal composé actif. Chez les patients, le nilutamide a une longue demi-vie de 56 heures (variant entre 23 et 87 heures). Le nilutamide se fixe à 84 % sur les protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques sont reliées à la dose, et l'état d'équilibre dynamique est atteint environ 2 semaines après le début du traitement. Rien n'a indiqué qu'il y avait accumulation.

Le nilutamide est principalement excrété dans l'urine sous forme de métabolites. Après administration de nilutamide radiomarqué, le médicament inchangé ne représente que 3 % de la radioactivité urinaire récupérée. L'excrétion dans les fèces représente de 1,4 % à 7 % de la dose totale administrée après 4 à 5 jours. Le métabolisme se fait surtout par la réduction du groupe nitro et le dérivé amino du nilutamide constitue le principal métabolite. Parmi les métabolites du nilutamide, seul le dérivé hydroxyméthylnitro présente une certaine affinité pour les récepteurs androgéniques.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

L'emploi d'ANANDRON (nilutamide) est indiqué pour le traitement du cancer métastatique de la prostate (stade D<sub>2</sub>) en association avec la castration chirurgicale.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'emploi d'ANANDRON (nilutamide) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament ou à tout autre ingrédient du produit médicamenteux;
- les patients souffrant de troubles hépatiques graves;
- les patients souffrant d'insuffisance respiratoire grave;
- les femmes et les enfants.

### **MISES EN GARDE**

L'état hépatique et respiratoire du patient doit être évalué et il faut insister sur la nécessité de signaler tout symptôme respiratoire dès son apparition.

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle comme la pneumonite et la fibrose pulmonaire ont été signalés à la suite de l'utilisation d'ANANDRON (nilutamide). Certains cas de fibrose pulmonaire ont été mortels. Des examens d'imagerie de référence (p. ex. radiographie des poumons) doivent être réalisés avant le traitement. Une exploration fonctionnelle respiratoire de référence peut être considérée (voir CONTRE-INDICATIONS, Surveillance et essais de laboratoire et PRÉCAUTIONS). En cas de dyspnée ou d'une aggravation de la dyspnée préexistante, le traitement avec ANANDRON doit être abandonné et un traitement médical approprié doit être initié. Devant un diagnostic de maladie pulmonaire interstitielle, l'emploi d'ANANDRON doit être cessé afin de réduire le risque de progression vers une fibrose pulmonaire; une corticothérapie peut être envisagée.

Des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés à la suite de l'utilisation d'ANANDRON. Si des symptômes cliniques soulèvent la possibilité d'un dysfonctionnement du foie, il faut mesurer les

transaminases. Si les transaminases sériques sont augmentées de plus de 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, le traitement doit être interrompu.

### **Syndrome de sevrage à l'interruption du traitement antiandrogène**

Chez certains patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate, la prise d'antiandrogènes (stéroïdiens ou non stéroïdiens) peut stimuler l'évolution du cancer de la prostate au lieu de la freiner. Une réduction du taux d'APS et/ou une amélioration clinique après l'abandon du traitement antiandrogène ont également été signalés. Dans les cas où le taux d'APS augmente chez les patients traités par un antiandrogène, on recommande de cesser immédiatement la prise du médicament et d'assurer un suivi de 6 à 8 semaines pour évaluer la réponse du patient à l'interruption du traitement avant d'envisager tout autre traitement du cancer de la prostate.

### **Cardiovasculaire**

Il pourrait y avoir un lien entre le blocage androgénique combiné et le risque cardiovasculaire chez les hommes atteints de cancer de la prostate en raison des répercussions indésirables établies de la suppression androgénique sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, notamment le taux sérique de lipoprotéines, l'insulinosensibilité et l'obésité (voir la section RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES). Des événements liés à l'ischémie cardiovasculaire, y compris l'infarctus du myocarde et le décès d'origine cardiovasculaire, ont été signalés chez des patients traités par blocage androgénique combiné.

Le médecin doit vérifier si les bienfaits du blocage androgénique combiné l'emportent sur le risque cardiovasculaire possible. Une évaluation du risque cardiovasculaire et une prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices en vigueur devraient être envisagées (voir la section « Surveillance et essais de laboratoire », ci-dessous).

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

Le blocage androgénique combiné peut entraîner un allongement de l'intervalle QT/QTc décelé à l'électrocardiogramme (ECG). Le médecin doit vérifier si les bienfaits du blocage androgénique combiné l'emportent sur les risques possibles chez les patients qui présentent des anomalies des concentrations d'électrolytes ou une insuffisance cardiaque congestive ainsi que chez les patients traités par des antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide), de la classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronédarone) ou de la classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone) (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

ANANDRON ne doit pas être administré à des patients qui présentent un syndrome congénital du QT long, et son administration doit être interrompue chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT pendant le traitement.

## **Endocrinien et métabolisme**

Une diminution de la tolérance au glucose et une augmentation du risque d'apparition d'un diabète ont été rapportées chez des hommes ayant reçu un blocage androgénique combiné. Les patients traités par blocage androgénique combiné doivent faire l'objet d'une surveillance périodique de la glycémie. Les patients diabétiques peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente durant le traitement.

## **Hématologique**

L'anémie est une conséquence physiologique connue de la suppression de la testostérone. Une évaluation du risque d'anémie et une prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices en vigueur devraient être envisagée.

## **Musculosquelettique**

### Changements de la densité osseuse :

On peut s'attendre que le traitement de longue durée par un antiandrogène entraîne une diminution de la densité minérale osseuse. Le blocage androgénique combiné est associé à une augmentation du risque d'ostéoporose et de fractures osseuses. Le risque de fractures osseuses augmente en fonction de la durée du blocage androgénique combiné. Une évaluation du risque d'ostéoporose et une prise en charge respectant la pratique clinique locale et les lignes directrices en vigueur devraient être envisagées

Chez les patients qui présentent d'importants facteurs de risque de réduction du contenu minéral osseux ou de la masse osseuse, comme l'alcoolisme ou le tabagisme chronique, les antécédents familiaux d'ostéoporose présumés ou importants ou l'utilisation à long terme de médicaments qui peuvent entraîner une réduction de la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, l'emploi d'ANANDRON pourrait poser un risque additionnel. Chez ces patients, la réalisation d'une évaluation soigneuse des bienfaits par rapport aux risques s'impose avant de mettre en route le traitement par ANANDRON.

## **Surveillance et essais de laboratoire**

Il faut procéder à une évaluation du risque cardiovasculaire avant d'entreprendre le traitement. Les patients doivent régulièrement faire l'objet d'une surveillance visant à déceler l'apparition de facteurs de risque, de signes et de symptômes de maladie cardiovasculaire. L'allongement de l'intervalle QT doit être évalué chez les patients à risque au moyen d'une ECG initiale et fréquemment pendant le traitement chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ou qui peuvent provoquer des torsades de pointes. De plus, comme les anomalies électrolytiques peuvent allonger l'intervalle QT, la détermination des taux sériques initiaux d'électrolytes, y compris les taux de potassium, de calcium et de magnésium, est recommandée (voir MISES EN GARDE, Cardiovasculaire et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Il est également recommandé de surveiller la fonction hépatique.

La glycémie et le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) doivent être surveillés de façon périodique chez les patients traités par blocage androgénique combiné et encore plus fréquemment chez les patients diabétiques (voir la section Endocrinien et métabolisme).

On peut surveiller les effets du nilutamide sur la densité minérale des os par scintigraphie osseuse.

Des examens d'imagerie de référence (p. ex. radiographie des poumons) et la surveillance de la fonction pulmonaire sont recommandés (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

## **PRÉCAUTIONS**

### **Renseignements à l'intention des patients**

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas interrompre leur traitement ni cesser de prendre ANANDRON (nilutamide) sans consulter leur médecin.

Lorsque les patients entreprennent des activités comme la conduite automobile ou la manipulation de machinerie, ils doivent être prévenus de la possibilité de troubles visuels attribuables surtout à un temps d'adaptation plus long lorsqu'ils passent d'une zone bien éclairée à une zone plus sombre. Ces troubles, le cas échéant, peuvent diminuer même si le traitement est poursuivi et être atténués par le port de lunettes de soleil.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique (p. ex. sensibilité du quadrant supérieur droit, urine foncée, anorexie persistante, nausées, vomissements, ictère, prurit ou symptômes inexplicables de type grippal) et doivent être avisés de communiquer avec leur médecin si ces symptômes se manifestent.

Les patients qui reçoivent du nilutamide doivent être prévenus de ne pas consommer d'alcool en raison de la possibilité d'une réaction de type disulfirame.

Les patients doivent être avisés de signaler tout nouvel essoufflement ou l'aggravation d'un essoufflement existant. Si des symptômes se manifestent, le traitement avec ANANDRON doit être abandonné et un traitement médical approprié doit être initié.

### **Utilisation par des populations précises de patients**

Dans le cadre d'une étude pilote non comparative, menée auprès d'une population japonaise, on a signalé une pneumonie interstitielle qui a été jugée possiblement ou probablement liée au nilutamide chez 6 patients sur 47 (12,8 %). Cette incidence est supérieure à celle de la pneumonie interstitielle selon les données internationales provenant d'essais avec témoins placebos effectués

chez des patients orchidectomisés (1,1 %; voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Lors d'études concomitantes portant sur la pharmacocinétique et le métabolisme, effectuées chez des patients japonais en comparaison avec des patients de race blanche, l'incidence plus élevée de cet effet chez les sujets japonais n'a pu être attribuée à aucune des différences observées dans les résultats. Des transaminases élevées ont été observées avec un taux d'incidence de 19 % dans l'étude japonaise. Une attention particulière est requise lors du traitement de patients asiatiques.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Le nilutamide peut, apparemment en raison d'un effet sur certaines oxydases microsomiques, ralentir le métabolisme hépatique des anticoagulants de type warfarine, de la phénytoïne, du propranolol, du chlordiazépoxide, de la lidocaïne, du diazépam et de la théophylline, retardant ainsi l'élimination et augmentant les concentrations sanguines de ces médicaments. Les benzodiazépines qui ne sont pas oxydées par le métabolisme hépatique ne sont pas touchées.

La posologie des médicaments mentionnés ci-dessus, et celle d'autres médicaments métabolisés de la même façon, peuvent nécessiter un ajustement au début ou à l'arrêt de l'administration concomitante du nilutamide, afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

Lors d'un traitement concomitant par des anticoagulants de type warfarine, il est recommandé d'exercer une surveillance étroite du temps de Quick et d'ajuster la dose de l'anticoagulant au besoin.

Il peut survenir une intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame) si l'alcool est consommé pendant un traitement au nilutamide.

Comme le blocage androgénique combiné peut allonger l'intervalle QTc, il faut évaluer avec soin l'utilisation concomitante d'ANANDRON et de médicaments dont on sait qu'ils allongent l'intervalle QTc ou qui peuvent provoquer des torsades de pointes. Ces médicaments comprennent les agents suivants énumérés à titre d'exemple, sans s'y limiter : antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide), de la classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronédarone) ou de la classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone), antiarythmiques, antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine), antidépresseurs (p. ex. amitriptyline, nortriptyline), opiacés (p. ex. méthadone), macrolides antibiotiques et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine), quinolones antibiotiques (p. ex. moxifloxacine), antipaludéens (p. ex. quinine), dérivés azolés, antagonistes des récepteurs pour la 5-hydroxytryptamine (récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) (p. ex. ondansétron) et agonistes des récepteurs β<sub>2</sub>-adrénergiques (p. ex. salbutamol).

En cas de traitement d'association par ANANDRON et de tels médicaments, l'intervalle QT doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### ESSAIS CLINIQUES

#### Réactions médicamenteuses indésirables

Le tableau suivant donne la liste des effets secondaires possiblement ou probablement reliés au médicament (réactions indésirables), le plus souvent signalés lors des essais cliniques, avec témoins placebos, portant sur ANANDRON (nilutamide) conjointement avec la castration chirurgicale. Les bouffées de chaleur, la baisse de la libido, l'impuissance et la perte de poils sont des effets connus de la castration chirurgicale.

| Réaction indésirable                  | Pourcentage de patients |                    |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------|
|                                       | Nilutamide<br>(N=560)   | Placebo<br>(N=558) |
| Bouffées de chaleur                   | 13,8                    | 9,7                |
| Difficulté d'adaptation à l'obscurité | 10,5                    | 0,7                |
| Nausées                               | 4,3                     | 1,1                |
| Intolérance à l'alcool                | 4,1                     | 0,2                |
| Étourdissements                       | 2,9                     | 0,5                |
| Chromatopsie                          | 2,5                     | 0                  |
| ALT augmentées                        | 2,0                     | 0,7                |
| Vision anormale                       | 1,8                     | 0,5                |
| AST augmentées                        | 1,4                     | 0,4                |
| Photophobie                           | 1,4                     | 0                  |
| Hyperglycémie                         | 1,3                     | 1,6                |
| Impuissance                           | 1,3                     | 0,5                |
| Dyspnée                               | 1,1                     | 0,2                |
| Gynécomastie                          | 1,1                     | 1,3                |
| Difficulté d'adaptation à la lumière  | 1,1                     | 0                  |
| Maladie pulmonaire interstitielle     | 1,1                     | 0                  |
| Problème oculaire                     | 0,9                     | 0,4                |
| Baisse de la libido                   | 0,9                     | 0                  |
| Transpiration accrue                  | 0,9                     | 0,5                |
| Vomissements                          | 0,9                     | 0                  |
| Anorexie                              | 0,7                     | 0                  |
| Vision trouble                        | 0,7                     | 0                  |
| Hépatite                              | 0,7                     | 0                  |
| Hypertension                          | 0,7                     | 0,2                |
| Anémie                                | 0,5                     | 0,2                |
| Asthénie                              | 0,5                     | 0,4                |
| Douleur gastro-intestinale            | 0,5                     | 0,2                |
| Trouble pulmonaire                    | 0,5                     | 0                  |
| Malaise                               | 0,5                     | 0                  |

### Effets indésirables indépendamment du lien avec le nilutamide

Les autres effets indésirables signalés dans l'ensemble dans les essais cliniques (dont la plupart sont survenus à des fréquences semblables chez les patients recevant le placebo), et les autres effets reconnus pour survenir couramment chez les sujets âgés ou prévus chez les patients souffrant d'un cancer métastatique de la prostate incluaient :

- Appareil cardio-vasculaire* : accident cérébro-vasculaire (1,4 %), insuffisance cardiaque (1,0 %). Rares cas de tachycardie.
- Appareil digestif* : Constipation (2,6 %), trouble gastro-intestinal (2,0 %). Rares cas de diarrhée.
- Métabolisme et nutrition* : Œdème périphérique (1,5 %).
- Système nerveux* : Céphalée (2,6 %), dépression (1,1 %), insomnie (1,1 %). Rares cas de somnolence et d'anxiété.
- Peau et annexes* : Prurit (1,1 %). Rares cas de rash maculopapuleux et hirsutisme.
- Organes sensoriels* : Rares cas d'éblouissement et de sécheresse de la bouche.
- Appareil génito-urinaire* : Infection des voies urinaires (1,3 %)

Aucun lien de cause à effet n'a été établi avec le traitement médicamenteux dans ces cas.

### Surveillance post commercialisation

Les effets indésirables signalés spontanément partout dans le monde après la commercialisation d'ANANDRON et qui sont considérés comme possiblement ou probablement reliés au médicament (réactions indésirables) comportent entre autres : maladie pulmonaire interstitielle (y compris la pneumonie interstitielle et la fibrose pulmonaire, qui peut être fatale), atteinte hépatique d'origine mixte ou hépatocellulaire, hépatite fulminante et problèmes de vision non précisés. Des cas isolés d'angine, d'anxiété, dyspnée et palpitations, d'extrémités froides, d'étourdissements, de céphalée, de gynécomastie, de rash maculopapuleux, d'allongement de l'intervalle QT, d'urticaire, de vomissements et de gain de poids ont été signalés.

Des cas d'anémie aplasique (incluant un décès) ont été rarement signalés chez des patients traités avec ANANDRON, mais on n'a pu établir aucun lien de causalité avec l'utilisation du médicament.

## **SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

À une dose de 900 mg (3 à 6 fois la dose quotidienne recommandée), ANANDRON (nilutamide) a causé des malaises, des étourdissements, des nausées et des vomissements qui sont disparus à l'arrêt du traitement.

Les effets de l'ingestion d'une très forte dose d'ANANDRON ont été décrits chez un patient. Un homme de 79 ans a été hospitalisé 2 heures après avoir pris 13 g de nilutamide (170 mg/kg ou 43 fois la dose thérapeutique). Il recevait du nilutamide à raison de 300 mg/jour depuis 2 semaines. Dès son admission, il a subi un lavage gastrique, suivi de l'administration orale de 20 g de charbon activé. Les paramètres cliniques et biologiques ont été surveillés. Il n'y a eu aucun changement dans les paramètres biologiques par rapport aux valeurs observées avant le traitement, ni têt après l'ingestion, ni lors des contrôles aux jours 4, 9 et 30. Les manifestations cliniques se sont limitées à des vomissements et de la diarrhée au cours des 12 premières heures suivant l'ingestion, et le patient s'est rétabli. Les concentrations plasmatiques et sériques ont été mesurées. La concentration initiale a atteint 6 fois la zone thérapeutique usuelle de 4,4 à 8,5 mg/L. Des concentrations 3,5 fois plus élevées que la normale ont été observées 72 heures après l'ingestion.

La dose ingérée (170 mg/kg) se rapproche de la dose létale chez l'animal, la LD<sub>50</sub> orale étant de 215 mg/kg (180 à 240) chez la souris et de 195 mg/kg (160 à 230) chez le rat. Toutefois, l'étendue de l'absorption a probablement été limitée par l'intervention thérapeutique précoce. La dose létale chez l'homme n'a pas été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Le traitement par ANANDRON (nilutamide) doit être instauré immédiatement après la castration chirurgicale.

*Dose de départ :* 300 mg, 1 fois par jour, durant le premier mois du traitement.

*Dose d'entretien :* Le traitement d'entretien peut être commencé plus têt en cas d'intolérance.  
150 mg, 1 fois par jour.

ANANDRON doit être pris avant le petit déjeuner, jusqu'à ce que de plus amples renseignements soit disponibles.

Il faut envisager l'arrêt du traitement par ANANDRON dès la présence d'une preuve objective de la progression de la maladie.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

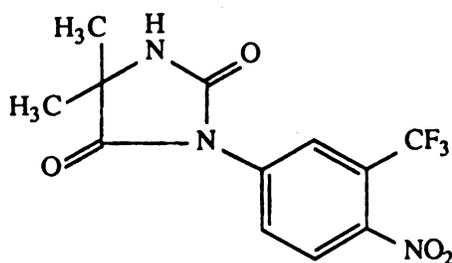
### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom commercial ANANDRON

Dénomination commune nilutamide

Nom chimique 5,5-Diméthyl-3-( $\alpha, \alpha, \alpha$ ,-trifluoro-4-nitro-m-tolyl) hydantoïne

Formule développée



Formule moléculaire C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire 317,25

Description Poudre blanche à blanc cassé. Soluble dans l'acétate éthylique, l'acétone, le chloroforme, l'alcool éthylique, le dichlorométhane et le méthanol. Légèrement soluble dans l'eau (< 0,1 % p/v) à 25 °C. Fond à une température de 153 à 156 °C.

Composition Les comprimés ANANDRON contiennent 50 mg de nilutamide, l'ingrédient actif. Ils contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, docusate de sodium, lactose, povidone, stéarate de magnésium et talc.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température se situant entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

## PRÉSENTATION

ANANDRON (nilutamide) 50 mg, se présente sous forme de comprimés blancs, cylindriques, biconvexes, portant la marque « **168** » sur « **A** » sur une face et le logo de Roussel sur l'autre.

Il est offert en boîte de 90 comprimés (3 plaquettes alvéolées de 30 comprimés chacune).

## **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

### **Comment obtenir le meilleur rendement d'ANANDRON**

Votre médecin a décidé qu'ANANDRON est un traitement approprié pour vous. Rappelez-vous que les chances de maîtriser votre maladie sont plus grandes si vous collaborez entièrement avec votre médecin et que vous êtes bien renseignés au sujet de votre état.

Ce dépliant a pour objet de vous donner de brefs conseils au sujet des comprimés ANANDRON. Il ne remplace ni les conseils de votre médecin, ni ceux de votre pharmacien. Votre médecin connaît et comprend votre situation personnelle; assurez-vous de suivre minutieusement les instructions de votre médecin et de lire toute la documentation qu'il vous donne. Si vous avez des questions après avoir lu ce dépliant, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien. Remarquez bien que votre médecin et votre pharmacien possèdent beaucoup plus de renseignements sur ANANDRON que ce que vous trouverez dans ce dépliant.

Gardez ce dépliant avec votre médicament, vous pouvez en avoir encore besoin.

### **Ce qu'est ANANDRON et comment il agit**

ANANDRON appartient à un groupe de médicaments appelés « antiandrogènes ». Il inhibe l'effet des hormones appelées androgènes, qui sont naturellement produites par votre organisme. En inhibant l'effet des androgènes, ANANDRON peut aider à ralentir la maladie affectant votre prostate. Il aidera également à diminuer les symptômes que vous éprouvez à cause de cette maladie.

### **Que contient ANANDRON ?**

Les comprimés ANANDRON contiennent l'ingrédient actif nilutamide. Chaque comprimé contient 50 mg de nilutamide. Les comprimés ANANDRON contiennent du lactose.

Les comprimés ANANDRON sont blancs à blanc cassé et portent la marque « 168 » sur « A » sur une face et le logo de Roussel sur l'autre.

### **Comment devez-vous prendre ANANDRON pour qu'il agisse à votre plus grand avantage ?**

- Vous devez prendre ANANDRON en suivant exactement les directives de votre médecin. N'en prenez pas plus ni moins. Ne le prenez pas plus souvent. Ne le prenez pas pour une période plus longue que le médecin ne l'aura prescrit.
- Vous devez prendre votre dose par la bouche, une fois par jour avant le petit déjeuner.

- La dose initiale habituelle est de 300 mg (6 comprimés) par jour pour les 4 premières semaines. Votre dose pourrait ensuite être diminuée à 150 mg (3 comprimés) par jour par la suite.

Votre médecin décidera votre dose, votre horaire, et la période durant laquelle vous devrez prendre ANANDRON. Cela dépendra de votre état de santé et des effets secondaires que vous pourriez avoir. Parlez à votre médecin si vous avez des questions à ce sujet.

### **Que faire si vous oubliez une dose ?**

Si vous oubliez une dose, prenez-la aussitôt que vous y pensez, puis reprenez votre horaire normal. Toutefois, vous ne devez pas prendre plus de 300 mg d'ANANDRON dans une même journée au cours des 4 premières semaines du traitement, ou plus de 150 mg dans une même journée par la suite. Par conséquent, s'il est presque le temps de prendre votre prochaine dose lorsque vous constatez que vous avez oublié la dernière, sautez la dose que vous avez oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle (c'est-à-dire ne prenez pas une double dose). Si vous êtes inquiet, ou si vous avez oublié plus d'une dose, parlez-en à votre médecin.

### **Que faire si vous avez pris trop de comprimés ?**

En cas de surdosage, même en absence de symptômes, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le Centre antipoison de la région.

Si, par erreur, vous avez pris trop de comprimés la même journée, vous pouvez avoir des nausées et vous sentir étourdi, et vous pouvez vomir. Ces symptômes disparaîtront normalement après une interruption temporaire de votre traitement ou après avoir diminué la dose; toutefois, ces mesures ne doivent être prises que sur avis du médecin. Si vous avez pris plus de 300 mg dans une journée, vous devez communiquer avec votre médecin le plus tôt possible.

### **ANANDRON cause-t-il des effets secondaires ?**

Les différents traitements utilisés pour un trouble de la prostate, tel que le vôtre, peuvent tous causer des bouffées de chaleur, une baisse de la libido ou de l'impuissance.

ANANDRON est habituellement bien toléré, mais comme tout autre médicament, il peut causer des effets secondaires. La plupart de ces effets surviennent au début du traitement et diminuent habituellement après 4 semaines lorsque la dose est normalement diminuée à 150 mg par jour.

Les effets secondaires les plus courants touchent les yeux. Vous pouvez remarquer que vos yeux prennent plus de temps à s'adapter à la noirceur, particulièrement lorsqu'il y a un changement brusque dans l'éclairage (par exemple, lorsque vous traversez un tunnel). Lorsqu'il survient, ce problème est presque toujours temporaire et peut être diminué avec le port de lunettes de soleil.

Toutefois, jusqu'à ce que vos yeux s'accommodent mieux à la noirceur, vous devez être très prudent lorsque vous conduisez un véhicule automobile ou que vous utilisez de la machinerie.

Certains patients peuvent avoir des problèmes respiratoires ou aggraver un problème respiratoire existant. Les symptômes peuvent être l'essoufflement, la toux, une douleur de poitrine et de la fièvre. Des cas de décès attribué à des problèmes pulmonaires ont été signalés pendant le traitement par ANANDRON. Il est important que vous communiquiez avec votre médecin immédiatement si vous avez des difficultés à respirer lorsque vous prenez ANANDRON.

Dans de rares cas, ANANDRON peut causer une élévation dans les tests hépatiques et, très rarement, une hépatite. Les symptômes pouvant signaler un trouble du foie incluent : manque persistant d'appétit, nausées (malaise), vomissements, douleur ou sensibilité abdominale, ictère (yeux ou peau jaunes, ou les 2), urine foncée, démangeaisons ou symptômes inexplicables de type grippal. Vous devez aviser votre médecin rapidement si l'un de ces symptômes se manifeste.

ANANDRON peut également causer des nausées et des vomissements qui ne sont pas reliés aux problèmes hépatiques. Il peut aussi causer des étourdissements. Dans la plupart des cas, ces symptômes diminueront après une baisse de la dose qui a lieu normalement après 4 semaines de traitement. Toutefois, vous devez informer votre médecin aussitôt que possible si vous avez des vomissements parce qu'il peut être préférable de diminuer votre dose plus tôt.

Si, au cours du traitement par ANANDRON, vous avez une forte douleur osseuse, vous devez en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dites-le à un médecin ou à un pharmacien si vous ressentez des battements cardiaques très rapides, irréguliers ou trop vigoureux (palpitations), un essoufflement, une gêne au niveau de la poitrine ou si vous avez l'impression que vous allez vous évanouir pendant le traitement par ANANDRON.

Chez certains patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate, la prise d'agents antiandrogènes, comme ANANDRON, peut stimuler l'évolution de la maladie au lieu de la freiner. Il se peut que votre médecin vous conseille de cesser le traitement par ANANDRON si votre maladie s'aggrave. Votre état devra être évalué soigneusement avant le début de tout nouveau traitement.

Si vous croyez que vous réagissez mal à ANANDRON, dites-le à votre médecin. Cela est particulièrement important si vous avez des problèmes qui ne sont pas mentionnés dans ce dépliant.

### **Pouvez-vous prendre ANANDRON avec de l'alcool et d'autres médicaments ?**

Certains patients traités par ANANDRON peuvent avoir des bouffées de chaleur ou se sentir mal après avoir consommé de l'alcool. C'est ce qu'on appelle une intolérance à l'alcool. Si cela vous

arrive, vous devez éviter l'alcool complètement. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

ANANDRON peut interférer ou causer des problèmes avec d'autres médicaments que vous prenez; il est donc important que vous mentionniez à votre médecin et à votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous vous procurez sans ordonnance.

Les médicaments qui pourraient interagir avec ANANDRON comprennent les agents suivants, sans s'y limiter :

- les médicaments utilisés pour fluidifier le sang, comme la warfarine et l'acénocoumarol;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la phénytoïne;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée), l'angor, la migraine et d'autres affections, comme le propranolol;
- les anxiolytiques, comme la chlordiazépoxyde et le diazépam;
- les médicaments contre l'asthme, comme la théophylline;
- les antiarythmiques (utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque), comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, le dronédarone, la flecaïnide, la propafénone;
- les antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux), comme la chlorpromazine;
- les antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression), comme l'amitryptiline, la nortryptiline;
- les opiacés, comme la méthadone;
- les antibiotiques, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine;
- les antifongiques;
- les antipaludéens, comme la quinine;
- les médicaments de la classe des agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, comme le salbutamol;
- les médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, comme l'ondansétron.

Votre médecin pourra vous conseiller sur ce que vous devez faire si vous prenez l'un de ces médicaments. Il se peut aussi que votre médecin demande des tests sanguins.

**Que devez-vous retenir ?**

**Avant de prendre ce médicament**, dites à votre médecin et à votre pharmacien si :

- vous avez déjà été traité par une hormone pour des problèmes de prostate, et le traitement n'a pas été efficace;
- vous avez des problèmes hépatiques ou respiratoires. Vous ne devez pas prendre ANANDRON si vous éprouvez un grave problème de foie ou un grave problème respiratoire;
- vous avez une intolérance au lactose;
- vous prenez d'autres médicaments;
- vous faites de l'anémie (faible nombre de globules rouges);
- vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose grave, votre densité minérale osseuse est faible ou vous prenez des médicaments qui peuvent causer un amincissement des os (comme des corticostéroïdes ou des anticonvulsivants [médicament contre l'épilepsie]) ou encore vous consommez de l'alcool ou vous fumez. ANANDRON peut augmenter le risque d'amincissement des os (ostéoporose) et de fractures osseuses;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou d'une anomalie cardiaque appelée « syndrome du QT long »;
- vous êtes atteint de diabète (taux élevé de sucre dans le sang). ANANDRON peut modifier le taux de sucre dans le sang, et vous pourriez devoir le mesurer plus souvent durant le traitement par ANANDRON;
- vous avez tout autre problème de santé.

**Pendant que vous prenez ce médicament :**

- signalez sans tarder toute réaction inhabituelle à votre médecin. C'est important parce que cela aidera à déceler très tôt et à prévenir les complications possibles;
- ANANDRON est destiné au traitement des troubles prostatiques chez l'homme et, par conséquent, il ne doit en aucun cas être pris par les femmes ou les enfants;
- gardez ANANDRON à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C. Protégez les comprimés contre la chaleur, la lumière et l'humidité excessives. Comme pour tout autre médicament, vous devez conserver les comprimés dans le contenant original du pharmacien et le tenir hors de la portée des enfants;
- si vous avez besoin d'autres renseignements au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Que devez-vous savoir d'autre ?**

Retournez tous les comprimés ANANDRON inutilisés ou qui ont dépassé la date de péremption à votre pharmacien qui les détruira.

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale

Le nilutamide a démontré des effets antiandrogènes à des doses variant de 2 à 50 mg/kg chez des rats impubères et chez des mâles adultes castrés auxquels on a administré 50 µg/jour de testostérone. Des baisses significatives du poids de la prostate et des vésicules séminales ont été observées après 7 jours de traitement. Chez les adultes, des doses de 10 mg/kg de nilutamide, administrées par voie orale, ont inhibé l'effet de 50 µg/jour de testostérone sur les augmentations de poids de la prostate. Chez des chiens mâles adultes castrés, la dose orale nécessaire pour inhiber 50 % de l'effet de la testostérone (0,5 mg/kg/jour) a varié entre 1 et 3 mg/kg/jour.

Dans les études chez l'animal, le nilutamide n'a révélé aucune activité oestrogénique ou glucocorticoïde, ni aucun effet progestomimétique ou antiprogestérone.

Le nilutamide n'a démontré aucun effet anticonvulsivant ou anticholinergique lorsqu'il a été administré par voie orale à des souris à raison de 3 à 100 mg/kg.

Certains effets analgésiques et anti-inflammatoires ont été observés chez des souris et des rats ayant reçu des doses de 100 mg/kg par voie orale; ces effets n'ont pas été observés aux doses inférieures de 3, 10 et 30 mg/kg.

Aucune modification des fonctions cardio-vasculaire ou respiratoire n'a été observée chez des chiens ayant reçu 1 et 3 mg/kg de nilutamide par voie i.v.; toutefois, des effets mineurs ont été observés à des doses de 10 mg/kg.

Il n'y a eu aucun effet sur la glycémie chez des rats auxquels on avait administré des doses de nilutamide de 3 à 100 mg/kg.

Une prolongation de la durée du sommeil induit par l'administration d'hexobarbital, une potentialisation d'un comportement stéréotypé provoqué par de l'amphétamine et une potentialisation de l'effet anticoagulant de la warfarine ont été observées chez des souris ou des rats ayant reçu du nilutamide en concomitance.

### Pharmacologie humaine

Les concentrations hormonales plasmatiques ont été mesurées durant une période de 6 mois dans le cadre d'une étude à double insu au cours de laquelle des patients atteints d'un cancer de la prostate de stade D, et non traités précédemment, ont subi une orchidectomie, puis ont immédiatement reçu soit du placebo, soit ANANDRON® (comprimés de nilutamide) à raison de 150 mg/jour ou de 300 mg/jour. Les résultats ont démontré qu'ANANDRON® ne modifie pas la sécrétion pituitaire chez les patients orchidectomisés, mais diminue les concentrations d'androgènes surrénaliens, apparemment sans influencer les taux de cortisol.

## EXPÉRIENCE CLINIQUE

Une étude de suivi à long terme, à double insu, avec randomisation a été réalisée afin de comparer l'efficacité de l'orchidectomie associée à ANANDRON (nilutamide) à l'orchidectomie seule pour le traitement du cancer de la prostate de stade D<sub>2</sub> chez des patients non traités antérieurement. La posologie d'ANANDRON était de 300 mg, 1 fois par jour, pour le premier mois et de 150 mg, 1 fois par jour, par la suite.

Quatre cent cinquante-sept (457) patients ont été admis à l'étude (232 dans le groupe placebo plus orchidectomie et 225 dans le groupe ANANDRON plus orchidectomie). Au moment de l'analyse, on a observé un nombre significativement plus élevé de régressions (complète+partielle) chez les patients traités par ANANDRON ayant subi une orchidectomie que chez les patients ayant reçu un placebo et subi une orchidectomie (41 % vs 24 %,  $p < 0,001$ ) à un certain moment pendant l'étude (réponse optimale objective). Le temps de survie sans progression s'est révélé significativement plus long dans le groupe traité au moyen d'une orchidectomie et d'ANANDRON (20,8 mois) que dans le groupe ayant subi une orchidectomie seule (14,9 mois) [ $p=0,005$ ]. Le temps médian jusqu'à la mort due au cancer de la prostate était de 37,0 mois pour le groupe ANANDRON + orchidectomie et de 30,0 mois pour le groupe placebo + orchidectomie, une différence de 7 mois. Des différences significatives en faveur d'ANANDRON ont été observées à plusieurs intervalles pour ce qui est de la diminution de la douleur osseuse, de l'amélioration de la phosphatase acide prostatique, de l'antigène spécifique de la prostate, de la phosphatase alcaline et de la captation des isotopes par scintigraphie osseuse.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

| Espèces | Sexe    | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |                       |
|---------|---------|--------------------------|-----------------------|
|         |         | Voie orale               | Voie intrapéritonéale |
| Rat     | Mâle    | 195                      | 135                   |
|         | Femelle | 210                      | 125                   |
| Souris  | Mâle    | 215                      | 180                   |
|         | Femelle | 200                      | 150                   |

Les signes cliniques de surdosage incluait : hypotonie, apathie, difficultés respiratoires, léthargie, tremblements, convulsions, congestion pulmonaire et hypothermie. Une diminution du gain de poids corporel a été observée après l'administration par voie intrapéritonéale.

### Toxicité chronique

Trois cent vingt rats (160 par sexe) ont été répartis au hasard dans 4 groupes de 40 animaux/sexe/groupe. Le nilutamide a été administré en doses de 0, 5, 15 et 45 mg/kg/jour durant 78 semaines consécutives. La répartition de la mortalité s'est révélée comparable dans tous les groupes, et les facteurs contribuant à la mort n'indiquent aucun lien de causalité avec le traitement ou la dose. Les principaux signes cliniques de toxicité observés sont la pâleur des yeux et l'horripilation. Une hypotonicité a été notée chez tous les mâles recevant la dose élevée. Une diminution du gain de poids corporel, reliée à la dose, a été observée chez les 2 sexes et semble avoir été causée par une baisse de la consommation de nourriture. Elle était significative dans le groupe recevant 45 mg/kg/jour. Les examens ophtalmoscopiques ont révélé des opacités du cristallin qui n'ont pas été perçues comme étant reliées au traitement. Les examens macroscopiques ont montré une diminution reliée à la dose dans la taille et le poids de la prostate et des vésicules séminales chez les animaux mâles. Les autres modifications de poids observées dans les organes n'ont pas été considérées comme étant reliées à la dose. Chez certains animaux mâles, une hypertrophie testiculaire a été observée à la suite d'une hyperplasie interstitielle des cellules de Leydig. À l'exception d'une augmentation accrue de la fréquence des tumeurs bénignes des cellules de Leydig chez les mâles dans le groupe recevant 45 mg/kg/jour, le nilutamide n'a fait montre d'aucun autre pouvoir tumorigène. Les examens hématologiques ont révélé une anémie reliée à la dose chez les animaux des groupes recevant les doses moyennes et élevées ainsi que des baisses significatives des taux d'hémoglobine, des baisses des numérations érythrocytaires et de l'hématocrite et des augmentations du volume globulaire moyen (VGM) et du nombre des réticulocytes. Les évaluations biochimiques sanguines ont démontré des augmentations de l'urée sanguine, de la créatinine plasmatique et de l'albumine; des diminutions des  $\alpha$ 1-globulines et des  $\alpha$ 2-globulines, et des variations dans les taux des triglycérides plasmatiques. Des augmentations significatives du volume urinaire ont été observées chez les mâles recevant la dose élevée.

Quarante-huit chiens beagles (24 par sexe) ont été répartis au hasard dans 4 groupes de 6 animaux/sexe/groupe. Le nilutamide a été administré par voie orale à des doses de 0, 3, 6 et 12 mg/kg/jour durant 52 semaines consécutives. Onze (11) animaux sont morts ( $n = 2$ ) ou ont dû être sacrifiés ( $n = 9$ ) durant l'étude. Il y a eu de la mortalité dans tous les groupes de traitement actif, mais la fréquence a été plus grande dans le groupe de 12 mg/kg/jour ( $n = 6$ ). Les morts sont survenues entre le cinquième et le onzième mois du traitement. Les signes cliniques de toxicité ont été la déshydratation et la pâleur des muqueuses qui est apparue vers le neuvième mois et qui n'était pas reliée à la dose, mais qui a été observée avec une plus grande intensité chez les animaux sacrifiés ou trouvés morts pendant l'étude. Les observations dans les cas de mortalité ont également révélé de l'anémie accompagnée d'augmentations modérées à marquées des numérations réticulocytaires et plaquettaires, du taux de fibrinogène et de la vitesse de sédimentation érythrocytaire et, dans certains cas, de vacuolisation et d'hypertrophie des hépatocytes. Chez les animaux qui sont morts durant l'étude, pratiquement tous les paramètres de la biochimie sanguine étaient altérés. Ces différentes toxicités ont été attribuées à une anorexie chronique et à une forme physique médiocre. Aucun effet ophtalmologique relié au médicament n'a été noté. Une diminution significative, reliée à la dose, des poids des prostates a été observée chez tous les mâles traités. La pathologie microscopique a révélé l'atrophie des unités tubulo-alvéolaires de la prostate chez tous

les mâles traités et l'inhibition de la spermatogenèse chez certains mâles dans tous les groupes traités. Les explorations hématologiques ont démontré de l'anémie (baisse de la numération érythrocytaire moyenne, de l'hémoglobine et de l'hématocrite) chez certains mâles dans tous les groupes traités, mais ces effets n'ont pas semblé être reliés à la dose. Une élévation de la numération plaquettaire a également été observée. Une diminution significative du potassium sérique a été observée chez les mâles des groupes recevant les doses moyennes et élevées. À la fin de l'étude, les animaux mâles survivants du groupe recevant 12 mg/kg/jour ont montré des augmentations des taux de chlorures, de glucose, de cholestérol, des protéines totales, des alphaglobulines et des gammaglobulines et de la phosphatase alcaline. Il y a également eu des diminutions des taux de calcium, d'urée et d'haptoglobine. Une augmentation significative du volume urinaire a été observée chez les 2 sexes dans les groupes recevant les 2 doses les plus élevées.

#### Pouvoir mutagène

Aucun signe de pouvoir mutagène n'a été observé dans les épreuves de mutation des gènes, dans les tests d'aberration chromosomique ou dans les tests non prévus de synthèse de l'ADN.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Akaza H, Aso Y, Nijima T, Imai K, et al. Clinical study of RU 23908 (Nilutamide) in prostatic cancer. *Acta Urol Jpn* 1991; 37: 407-20 (published in Japanese -English abstract).
2. Bertagna C, de Géry A, Hucher M, François JP, et al. Efficacy of the combination of nilutamide plus orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. A meta-analysis of seven randomized double-blind trials (1056 patients). *British Journal of Urology* 1994; 73; 396-402.
3. Brisset JM, Bertagna C, Fiet J, et al. Total androgen blockade vs. orchiectomy in stage D prostate cancer. Dans: Klijn JGM, et al., eds. *Hormonal manipulation of cancer: Peptides, growth factors and new antisteroidal agents*. New York: Raven Press; 1987: 17-30.
4. Brisset JM, Boccon-Gibod L, Botto H, et al. ANANDRON® (RU-23908) associated to surgical castration in previously untreated stage D prostate cancer: A multicenter comparative study of two doses of the drug and of placebo. Dans: Murphy GP, Khoury S, Kuss R, et al., eds. *Prostate Cancer Part A: Research, endocrine treatment and histopathology*, Vol 243. New York: AR Liss; 1987: 411-22.
5. Fiet J, Villette JM, Bertagna C, et al. Plasma hormone levels before and after orchiectomy in prostate cancer patients. Dans: Murphy GP, Khoury S, Kuss R, et al., eds. *Prostate Cancer Part A; Research, endocrine treatment and histopathology*, Vol 243. New York: AR Liss; 1987: 33-44.
6. Fiet J, Villette JM, Brisset JM, et al. Plasma hormone levels before and after orchiectomy in prostate cancer patients and action of a non-steroid antiandrogen ANANDRON®. Dans: Khoury S, Chatelain C, Murphy G, et al., eds. *Urology - Prostate cancer*. Boissy-le-Cutté: FIIS; 1990: 329-37.
7. Gooren L, Spinder T, Spijkstra JJ, et al. Sex steroids and pulsatile luteinizing hormone release in men. Studies in estrogen-treated agonadal subjects and eugonadal subjects treated with a novel nonsteroidal antiandrogen. *J Clin Endocrin & Metabol* 1987; 64:763-70.
8. Harris MG, Coleman SG, Faulds D, Chrisp P. Nilutamide - A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs & Aging* 1993; 3(1): 9-25.
9. Huan SD, Gerridzen RG, Yau JC, Stewart DJ. Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamine. *Urology* 1997; 49: 632-634.
10. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti L, et al. Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993; 149: 77-83.

11. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (Buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (Nilutamide). *N Engl J Med* 1989; 321:413-8.
12. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urology Association; endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010; 121 (6): 833-40.
13. Longmore L, Foley JP, Rozanski TA, Higgins B, Thompson IM. Prolonged prostate-specific antigen response in flutamide withdrawal syndrome despite disease progression. *Southern Medical Journal* 1998; 91(6):573-575.
14. Moguilewsky M, Bouton MM. How the study of the biological activities of antiandrogens can be oriented towards the clinic. *J Steroid Biochem* 1988; 31(4B):699-710.
15. Moguilewsky M, Cotard M, Proulx L, et al. What is an antiandrogen and what is the physiological and pharmacological rationale for combined "castration" + "antiandrogen" therapy. Dans: Murphy GP, Khoury S, Kuss R, et al., eds. *Prostate Cancer Part A: Research, endocrine treatment and histopathology*, Vol 243. New York: AR Liss; 1987: 315-40.
16. Namer M, Amiel J, Toubol J. ANANDRON® (RU-23908) associated with orchiectomy in stage D prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1988; (suppl 2):S191-6.
17. Namer M, Raynaud JP. Antiandrogens improve response to orchiectomy in advanced prostate cancer. Dans: Bresciani F, King RJB, Lippman ME, et al. *Progress in cancer research and therapy*, Vol 35: Hormones and Cancer 3. New York: Raven Press; 1988: 501-8.
18. Ojasoo T. Nilutamide. *Drugs of the future* 1987; 12(8):763-70.
19. Pendyala L, Creaven PJ, Huben R, et al. Clinical pharmacokinetics of a new antiandrogen ANANDRON® (RU-23908). Dans: Murphy GP, Khoury S, Kuss R, et al., eds. *Prostate Cancer Part A: Research, endocrine treatment and histopathology*, Vol 243. New York: AR Liss; 1987: 351-63.
20. Pendyala L, Creaven PJ, Huben R, et al. Pharmacokinetics of ANANDRON® in patients with advanced carcinoma of the prostate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22:69-76.
21. Raynaud JP. ANANDRON® therapy in castrated prostate cancer patients. In: Motta M, et al., eds. *Hormonal therapy of prostatic diseases: Basic and clinical aspects*. Medicom (In Press).

22. Raynaud JP, Moguilewsky M, Tournemine C, et al. Pharmacology and clinical studies with RU-23908 ( ANANDRON®). Dans: Schroder FH, Richards B, eds. EORTC Genitourinary Group Monograph 2, Part A. Therapeutical principles in the management of metastatic prostatic cancer. New York: AR Liss; 1985: 99-120.
23. Rouger-Barbier D, Delefosse D, Pamphile R, et al. Absence de manifestation clinique et biologique après absorption massive de nilutamide. *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale* 1989; 9(2):77-82.
24. Sella A, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Antiandrogen withdrawal syndrome with cyproterone acetate. *Urology* 1998 Dec; 52(6): 1091-1093.
25. Smith JA. New methods of endocrine management of prostatic cancer. *J Urol* 1987; 137:1-10.
26. Tremblay D, Dupont A, Meyer BH, et al. The kinetics of antiandrogens in humans. Dans: Murphy GP, Khoury S, Kuss R, et al., eds. *Prostate Cancer Part A: Research, endocrine treatment and histopathology*, Vol 243. New York: AR Liss; 1987: 341-50.
27. Wirth MP, Froschermaier SE. The antiandrogen withdrawal syndrome. *Urol Res* 1997; 25 (Suppl 2): 567-571.