

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**FLUTAMIDE**

Flutamide

Comprimés, 250 mg, voie orale

Norme maison

Index ATC : L02BB01

Antiandrogène non stéroïdien

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit #1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr

Date de l'homologation
initiale : 7 mars 2019

Date de révision :
25 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257084

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune	S. O.
--------	-------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	13
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	13

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Méthodologie et aspects démographiques de l'étude	19
14.2	Résultats de l'étude	20
14.3	Études de biodisponibilité comparative	21
15	MICROBIOLOGIE	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	22
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLUTAMIDE (flutamide) est indiqué :

- Pour un usage en association avec un analogue (agoniste) de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) (comme l'acétate de leuprolide) pour le traitement du carcinome métastatique de la prostate (stade D₂). Pour obtenir le bienfait du traitement d'appoint par FLUTAMIDE, on doit administrer simultanément les deux médicaments dès le début du traitement.
- Comme traitement d'appoint à l'orchidectomie, afin d'obtenir un blocage androgénique complet.
- FLUTAMIDE en association avec un agoniste de la LH-RH est également indiqué avant et pendant une radiothérapie externe conventionnelle chez les patients présentant un carcinome prostatique volumineux localement avancé de stade B₂ et de stade C. Voir [3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé d'indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge. Voir [7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#) et [9.3 Pharmacocinétique](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

FLUTAMIDE (flutamide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité au flutamide ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [5 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients présentant une insuffisance hépatique grave.

FLUTAMIDE n'a pas été étudié chez les femmes et n'est pas indiqué dans cette population, en particulier pour les affections non graves ou qui ne menacent pas le pronostic vital.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Dose chez l'adulte

La posologie recommandée de FLUTAMIDE (flutamide) en association avec une orchidectomie ou en association avec un agoniste de la LH-RH est d'un comprimé de 250 mg 3 fois par jour à intervalles de 8 heures. Lorsqu'on prescrit FLUTAMIDE en association avec un agoniste de la LH-RH, on peut commencer à administrer les deux agents en même temps, ou commencer le traitement par FLUTAMIDE 24 heures plus tôt.

Dans la prise en charge du carcinome prostatique volumineux localement avancé de stade B₂ et de stade C, la posologie recommandée est d'un comprimé de 250 mg, 3 fois par jour à intervalles de 8 heures. On doit commencer à administrer FLUTAMIDE en même temps que l'agoniste de la LH-RH ou 24 heures plus tôt. L'administration de FLUTAMIDE doit commencer 8 semaines avant la radiothérapie externe et se poursuivre pendant toute la durée de la radiothérapie.

Enfants

Santé Canada n'a pas approuvé d'indication de ce médicament chez les enfants.

4.4 Administration

Aucune considération particulière en matière d'administration.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, lui demander de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 SURDOSAGE

Au cours d'études menées chez les animaux portant sur le flutamide seul, les signes de surdose comprenaient une hypoactivité, une piloérection, une respiration lente, une ataxie, ou un larmoiement, une anorexie, une tranquillisation, des vomissements et une méthémoglobinémie. Des essais cliniques ont été menés avec le flutamide à des doses allant jusqu'à 1 500 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 36 semaines sans qu'aucun effet indésirable grave ne soit signalé. Les effets indésirables signalés comprenaient la gynécomastie, la sensibilité mammaire et quelques augmentations du taux de SGOT. La dose unique de flutamide habituellement associée à des symptômes de surdose ou considérée comme menaçant le pronostic vital n'a pas été établie.

Comme le flutamide est fortement lié aux protéines, la dialyse peut ne pas être utile comme traitement contre une surdose.

Comme pour la prise en charge d'une surdose de médicament, il faut garder à l'esprit que le patient peut avoir pris plusieurs produits. Un lavage gastrique peut être envisagé. Des soins de soutien généraux sont indiqués, y compris l'observation étroite du patient et la surveillance fréquente de ses signes vitaux.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

<u>Voie d'administration</u>	<u>Forme pharmaceutique/ concentration/ composition</u>	<u>Ingrédients non médicinaux</u>
<u>Orale</u>	Comprimé 250 mg de flutamide	cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 16 %, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

FLUTAMIDE à 250 mg : Chaque comprimé pelliculé rond, de couleur jaune pâle, biconvexe et portant une rainure et l'inscription « FLUT » sur « 250 » sur un côté et l'inscription « APO » sur l'autre, contient 250 mg de flutamide.

Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une gynécomastie est apparue chez 9 % des patients recevant du flutamide conjointement à une castration médicale.

Les médecins doivent se familiariser avec l'utilisation appropriée de la LH-RH avant d'envisager un traitement par l'association médicamenteuse.

Carcinogénèse et mutagénèse

Après une administration à long terme chez le rat, le flutamide a produit des adénomes des cellules interstitielles testiculaires. Il a également entraîné une augmentation liée à la dose des adénomes ou des carcinomes des glandes mammaires. La pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue. Il convient de noter que quelques cas de néoplasmes mammaires malins ont été signalés chez des patients de sexe masculin recevant du flutamide; le lien de causalité n'a pas été établi.

- **Syndrome de sevrage des antiandrogènes**

Chez certains patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, les antiandrogènes (stéroïdiens ou non stéroïdiens) peuvent favoriser, plutôt qu'inhiber, la croissance du cancer de la prostate. Une diminution du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) ou une amélioration clinique après l'arrêt des antiandrogènes ont été signalées. Il est recommandé que les patients à qui l'on a prescrit un antiandrogène et qui présentent une hausse progressive du taux d'APS cessent immédiatement de prendre l'antiandrogène. On recommande aussi de les surveiller pendant 6 à 8 semaines pour détecter l'apparition éventuelle d'un syndrome de sevrage avant de décider de passer à un autre traitement contre cancer de la prostate.

Appareil cardiovasculaire

FLUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RD ou une orchidectomie. D'après les données probantes publiées, le blocage androgénique combiné au moyen d'un antiandrogène et d'un analogue de la LH-RH augmente le risque de maladie cardiovasculaire (crise cardiaque, insuffisance cardiaque, mort subite d'origine cardiaque) et aggrave les facteurs de risque cardiovasculaire indépendants (lipoprotéines sériques, sensibilité à l'insuline et obésité). Les médecins doivent évaluer avec soin si les bienfaits du blocage androgénique combiné l'emportent sur le risque cardiovasculaire potentiel. L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire, la surveillance des signes et symptômes évocateurs du développement d'une maladie cardiovasculaire et la prise en charge selon les pratiques cliniques et les directives locales doivent être envisagées.

Comme le flutamide a tendance à élever les taux plasmatiques de testostérone et d'estradiol, une rétention liquidienne peut se produire. Par conséquent, le flutamide doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiaque.

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

FLUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RD ou une orchidectomie. Les effets potentiels de FLUTAMIDE sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc n'ont pas été étudiés. Les études sur le blocage androgénique combiné au moyen d'autres antiandrogènes et d'un analogue de la LH-RH ou d'une castration chirurgicale ont montré une association avec le potentiel d'allonger l'intervalle QT/QTc à l'ECG. Les médecins doivent se demander si

les bienfaits du traitement antiandrogénique l'emportent sur le risque potentiel chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive et chez les patients prenant 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).

Endocrinologie et métabolisme

Une réduction de la tolérance au glucose ou de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) a été observée chez les hommes subissant un blocage androgénique combiné. Cela peut se manifester par un diabète ou par la perte de la maîtrise de la glycémie chez ceux qui présentent déjà un diabète préexistant. Il faut donc envisager de surveiller la glycémie ou l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez les patients recevant FLUTAMIDE en association avec un analogue de la LH-RH.

Hématologie

L'anémie est une conséquence physiologique connue de la suppression de la testostérone. L'évaluation du risque d'anémie et la prise en charge selon les pratiques cliniques et les directives locales doivent être envisagées.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

- **Lésions hépatiques**

Des cas d'hospitalisations et, dans de rares cas, de décès dus à une insuffisance hépatique ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par le flutamide. Les signes de lésion hépatique comprenaient des taux élevés de transaminases sériques, un ictère, une encéphalopathie hépatique et un décès lié à une insuffisance hépatique aiguë. Les lésions hépatiques étaient réversibles après l'interruption rapide du traitement chez certains patients. Environ la moitié des cas signalés sont survenus au cours des 3 premiers mois de traitement par le flutamide.

Les taux de transaminases sériques doivent être mesurés avant de commencer le traitement par le flutamide. Le flutamide n'est pas recommandé chez les patients dont les valeurs d'ALT dépassent 2 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de transaminases sériques doivent ensuite être mesurés tous les mois pendant les 4 premiers mois du traitement, puis périodiquement par la suite. Des tests de la fonction hépatique doivent également être effectués dès les premiers signes et symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, p. ex. nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie, symptômes pseudo-grippaux, hyperbilirubinurie, ictère ou sensibilité du quadrant supérieur droit. Si, à un moment ou à un autre, un patient présente un ictère ou si son taux d'ALT dépasse 2 fois la limite supérieure de la normale, on doit interrompre immédiatement le traitement par le flutamide et surveiller étroitement la fonction hépatique jusqu'à ce que les résultats reviennent à la normale.

Le traitement par le flutamide ne doit pas être instauré chez les patients dont le taux de transaminases sériques dépasse 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale. Étant donné que des anomalies des transaminases, un ictère cholestatique, une nécrose hépatique et une encéphalopathie hépatique ont été signalés lors de l'utilisation du flutamide, des tests périodiques de la fonction hépatique doivent être effectués chez tous les patients.

Des tests de laboratoire appropriés doivent être effectués tous les mois pendant les 4 premiers mois, puis périodiquement par la suite, et au premier symptôme/signe de dysfonctionnement hépatique (p. ex. prurit, urine foncée, anorexie persistante, ictère, sensibilité du quadrant supérieur droit ou symptômes inexplicables pseudo-grippaux).

Si les résultats des épreuves de laboratoire du patient évoquent la présence de lésions hépatiques ou d'ictère, en l'absence de métastases hépatiques confirmées par biopsie, le traitement par le flutamide doit être interrompu si le patient développe un ictère ou si le taux de transaminases sériques augmente jusqu'à 2 ou 3 fois la limite supérieure de la normale, même chez les patients cliniquement asymptomatiques.

Les lésions hépatiques sont généralement réversibles après l'interruption du traitement et, chez certains patients, après une réduction de la posologie. Toutefois, des cas de décès ont été signalés à la suite de lésions hépatiques graves associées à l'utilisation du flutamide.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Des cas d'anémie ont été observés chez des patients traités par FLUTAMIDE. Le taux d'hémoglobine doit être surveillé.

L'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire, la surveillance des signes et symptômes évocateurs du développement d'une maladie cardiovasculaire et la prise en charge selon les pratiques cliniques et les directives locales doivent être envisagées. La surveillance de l'ECG et des taux d'électrolytes sériques pendant le traitement doit également être envisagée pour les personnes présentant un risque d'anomalie électrolytique et d'allongement de l'intervalle QTc.

Les taux de transaminases sériques doivent être mesurés avant le début du traitement par le flutamide, puis tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement, et périodiquement par la suite. Des tests de la fonction hépatique doivent également être obtenus dès les premiers signes et symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique.

Il faut envisager de surveiller la glycémie ou l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez les patients recevant FLUTAMIDE en association avec un analogue de la LH-RH. L'évaluation du risque d'ostéoporose et la prise en charge selon la pratique clinique et les directives doivent être

envisagées.

Des tests périodiques de la fonction hépatique et des déterminations du nombre de spermatozoïdes doivent être effectués chez les patients suivant un traitement à long terme par le flutamide.

Appareil locomoteur

- **Modifications de la densité osseuse**

FLUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RD ou une orchidectomie. D'après les études publiées, on peut prévoir une diminution de la densité minérale osseuse avec un blocage androgénique combiné à long terme au moyen d'un antiandrogène et d'un analogue de la LH-RH. Un blocage androgénique combiné est associé à un risque accru d'ostéoporose et de fractures osseuses. Le risque de fracture augmente avec la durée du blocage androgénique combiné. L'évaluation du risque d'ostéoporose et la prise en charge selon la pratique clinique et les directives doivent être envisagées.

Chez les patients présentant des facteurs de risque importants de diminution du contenu minéral osseux ou de la masse osseuse, tels qu'une consommation chronique d'alcool ou de tabac, des antécédents familiaux présumés ou forts d'ostéoporose ou une utilisation à long terme de médicaments pouvant réduire la masse osseuse, tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes, le blocage androgénique combiné peut présenter un risque supplémentaire. Chez ces patients, il faut sopeser soigneusement les bienfaits par rapport aux risques avant d'instaurer le traitement.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Aucune donnée concernant les effets du flutamide sur la santé reproductive chez l'humain n'est disponible.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Par conséquent, on doit envisager la possibilité que FLUTAMIDE puisse nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

Une diminution de la survie sur 24 heures a été observée chez la progéniture des rates traitées par le flutamide à des doses de 30, 100 ou 200 mg/kg/jour (environ 3, 9 et 19 fois la dose recommandée chez l'humain) pendant la gestation. Une légère augmentation des variations mineures du développement des sternèbres et des vertèbres a été observée chez les fœtus de rates traitées par les deux doses plus élevées. La féminisation des mâles s'est également produite aux deux doses plus élevées. On a observé une diminution du taux de

survie chez la progéniture des lapines recevant la dose la plus élevée (15 mg/kg/jour, soit 1,4 fois la dose recommandée chez l'humain).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Par conséquent, on doit envisager la possibilité que FLUTAMIDE soit présent dans le lait maternel des femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé d'indication de ce médicament chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge. Voir [7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#) et [9.3 Pharmacocinétique](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors d'une monothérapie par le flutamide sont la gynécomastie ou la sensibilité mammaire, parfois accompagnées de galactorrhée. Ces effets disparaissent lors de l'interruption du traitement ou de la réduction de la dose. L'incidence de la gynécomastie est considérablement réduite lorsque le flutamide est administré en concomitance avec un agoniste de la LH-RH.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Les effets indésirables les plus souvent signalés (plus de 5 %) pendant le traitement par le flutamide en association avec un agoniste de la LH-RH sont énumérés dans le tableau ci-dessous. À titre de comparaison, les effets indésirables observés avec un agoniste de la LH-RH et le placebo sont également présentés dans le tableau suivant.

Tableau 2 – Effets indésirables dont l'incidence était \geq 5 %

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

Comme le montre le tableau, pour les deux groupes de traitement, les effets indésirables les plus fréquents (bouffées de chaleur, perte de libido, impuissance) étaient ceux qui étaient connus pour être associés à un faible taux sérique d'androgènes et connus pour se manifester avec les agonistes de la LH-RH employés seuls.

La seule différence notable entre ces groupes de traitement était l'incidence plus élevée de diarrhée dans le groupe recevant le flutamide et un agoniste de la LH-RH (12 %; grave chez 5 %) que dans le groupe recevant le placebo et un agoniste de la LH-RH (4 %; grave chez moins de 1 % des patients).

De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés pendant le traitement par le flutamide et un agoniste de la LH-RH. Aucun lien de causalité n'a été établi entre ces effets et le traitement médicamenteux, et certains des effets indésirables signalés sont ceux qui surviennent couramment chez les patients âgés.

Appareil cardiovasculaire : Hypertension chez 1 % des patients. Rares cas de thrombophlébite, d'embolie pulmonaire et d'infarctus du myocarde.

Système nerveux central : Des effets sur le SNC (sommolence/confusion/dépression/anxiété/nervosité) sont survenus chez 1 % des patients. De rares cas d'insomnie, de fatigue, de maux de tête, de vertiges, de faiblesse, de malaise, de vision trouble et de baisse de la libido ont été signalés.

Système endocrinien : Gynécomastie chez 9 % des patients. De rares cas de sensibilité mammaire parfois accompagnée de galactorrhée.

Appareil gastro-intestinal : Des nausées/vomissements sont survenus chez 11 % des patients; diarrhée chez 12 %, anorexie chez 4 %, et autres troubles gastro-intestinaux chez 6 % des patients. Une augmentation de l'appétit, une indigestion et une constipation ont également été signalées.

Système hématopoïétique : Une anémie est survenue chez 6 % des patients, une leucopénie chez 3 %, une thrombocytopenie chez 1 %.

Système hépatique et biliaire : Des signes cliniques d'hépatite et d'ictère sont apparus chez < 1 % des patients.

Peau : Une irritation au point d'injection et une éruption cutanée sont survenues chez 3 % des patients. Des réactions de photosensibilité ont été signalées chez cinq patients.

Autres effets : De rares cas de prurit, d'ecchymose, de zona, de soif, de lymphœdème, de syndrome de type lupus, d'hématurie et de diminution du nombre de spermatozoïdes ont été signalés lors d'un traitement à long terme. Un œdème est survenu chez 4 % des patients; des symptômes neuromusculaires et génito-urinaires sont survenus chez 2 % des patients. Une pneumopathie interstitielle est survenue chez < 1 % des patients.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Paramètres de laboratoire : Les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire signalés comprennent des taux élevés de SGOT (AST), de SGPT (ALT), d'urée sanguine et de bilirubine; moins fréquemment, on a signalé des taux élevés de créatinine sérique et de gamma-glutamyltransférase.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés lors de la commercialisation mondiale du flutamide : anémie hémolytique, anémie macrocytaire, méthémoglobinémie, sulfhémoglobinémie, réactions de photosensibilité (y compris érythème, ulcérations, éruptions bulleuses et nécrolyse épidermique) et changement de la couleur de l'urine vers un aspect ambré ou jaune-vert, qui peut être attribué au flutamide ou à ses métabolites. Des cas d'ictère cholestatique, d'encéphalopathie hépatique et de nécrose hépatique ont également été observés. Les troubles hépatiques étaient habituellement réversibles après l'arrêt du traitement; toutefois, des cas de décès ont été signalés à la suite de lésions hépatiques graves associées à l'utilisation du flutamide. Des cas d'insuffisance cardiaque et de mort subite d'origine cardiaque ont été signalés. De très rares cas d'hyperglycémie et d'aggravation du diabète ont été signalés.

Deux cas de néoplasme malin du sein ont été signalés chez des patients recevant du flutamide. Dans le premier cas, il s'agissait de l'aggravation d'un nodule préexistant qui avait été détecté pour la première fois 3 à 4 mois avant le début de la monothérapie par le flutamide chez un patient présentant une hypertrophie bénigne de la prostate. Une fois le nodule excisé, on a diagnostiqué un carcinome canalaire peu différencié. L'autre cas concernait une gynécomastie et un nodule observés respectivement 2 et 6 mois après le

début de la monothérapie par le flutamide pour le traitement d'un carcinome prostatique avancé. Neuf mois après le début du traitement, on a excisé le nodule et déterminé qu'il s'agissait d'une tumeur canalaire invasive modérément différenciée, de stade T4N0M0, G3, sans métastases.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

FLUTAMIDE est indiqué en association avec un analogue de la LH-RD ou une orchidectomie. Les effets potentiels du flutamide sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc n'ont pas été étudiés. Étant donné que le blocage androgénique combiné allonge l'intervalle QTc, l'utilisation concomitante de FLUTAMIDE et de produits médicaux connus pour allonger l'intervalle QTc ou de produits médicaux capables d'induire des torsades de pointes doit être évaluée avec soin. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les exemples suivants : les 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), les antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine), les antidépresseurs (p. ex. amitriptyline, nortriptyline), les opioïdes (p. ex. méthadone), les antibiotiques macrolides et leurs analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, azithromycine), les antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex. moxifloxacine), les antipaludéens (p. ex. quinine), les antifongiques azolés, les antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. ondansétron) et les agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex. salbutamol).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Leuprolide	T	Aucune interaction entre le flutamide et le leuprolide n'a été observée.	
Anticoagulants oraux	EC	Chez les patients recevant un traitement anticoagulant oral à long terme, des augmentations du temps de prothrombine ont été signalées après l'instauration d'une monothérapie par le flutamide.	Une surveillance étroite du temps de prothrombine est recommandée, et un ajustement de la dose d'anticoagulants peut s'avérer nécessaire lorsque FLUTAMIDE est administré en concomitance.
Théophylline	EC	Des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline ont été signalés chez des patients recevant en concomitance de la théophylline et du flutamide en comprimés. La théophylline est principalement métabolisée par la CYP 1A2, qui est la principale enzyme responsable de la conversion du flutamide en son agent actif, le 2-hydroxyflutamide.	

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = risque théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le flutamide a démontré des effets antiandrogéniques puissants en inhibant le captage des androgènes ou en inhibant la liaison nucléaire des androgènes dans les tissus cibles. Chez les rats mâles adultes, le poids de la prostate ventrale et celui des vésicules séminales ont été nettement réduits par l'administration quotidienne de flutamide.

10.2 Pharmacodynamie

Généralités : Dans les études menées chez les animaux, le flutamide démontre des effets antiandrogéniques puissants. Il exerce son action antiandrogénique en inhibant le captage des androgènes ou en inhibant la liaison nucléaire des androgènes dans les tissus cibles ou les deux. Le carcinome prostatique est connu pour être sensible aux androgènes et répond à un traitement qui neutralise l'effet des androgènes ou supprime la source d'androgènes, par exemple la castration.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

L'analyse du plasma, de l'urine et des fèces après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de flutamide marqué au tritium à des volontaires humains a montré que le médicament est rapidement et complètement absorbé.

Distribution :

Après l'administration d'une dose orale unique de 250 mg à des volontaires adultes en bonne santé, de faibles niveaux plasmatiques de quantités variables de flutamide ont été détectés. Le métabolite alpha-hydroxylé biologiquement actif atteint sa concentration plasmatique maximale en 2 heures environ, ce qui indique qu'il se forme rapidement à partir du flutamide. La demi-vie plasmatique de ce métabolite est d'environ 6 heures.

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

Chez les rats mâles, ni le flutamide ni aucun de ses métabolites ne s'accumulent préférentiellement dans aucun tissu, à l'exception de la prostate, après une dose orale de 5 mg/kg de ¹⁴C-flutamide. Les concentrations totales de médicament étaient les plus élevées 6 heures après l'administration du médicament dans tous les tissus. Les concentrations ont diminué à peu près à la même vitesse pour atteindre des niveaux faibles 18 heures après l'administration. Le principal métabolite était présent à des concentrations plus élevées que le flutamide dans tous les tissus étudiés.

Des élévations des taux plasmatiques de testostérone et d'estradiol ont été notées après l'administration de flutamide.

Métabolisme :

La composition de la radioactivité plasmatique a montré que le flutamide est rapidement et largement métabolisé, le flutamide représentant 2,5 % de la radioactivité plasmatique une heure après l'administration. Au moins 6 métabolites ont été décelés dans le plasma. Le principal métabolite plasmatique est un dérivé alpha-hydroxylé biologiquement actif, qui représente 23 % du tritium plasmatique une heure après l'administration du médicament. Le principal métabolite urinaire est le 2-amino-5-nitro-4-(trifluorométhyl)phénol.

Élimination :

Le flutamide est excrété principalement dans l'urine avec 4,2 % de la dose excrétée dans les fèces en 72 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé d'indication de ce médicament chez les enfants.
- **Personnes âgées :** Après l'administration de doses orales multiples de 250 mg 3 fois par jour chez des volontaires âgés en bonne santé, le flutamide et son métabolite actif se sont approchés des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre (selon les simulations pharmacocinétiques) après la quatrième dose de flutamide. La demi-vie du métabolite actif chez les volontaires âgés après une dose unique de flutamide est d'environ 8 heures et de 9,6 heures à l'état d'équilibre.
- **Sexe :** FLUTAMIDE n'a pas été étudié chez les femmes et n'est pas indiqué dans cette population, en particulier pour les affections non graves ou qui ne menacent pas le pronostic vital.
- **Grossesse et allaitement :** Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Par conséquent, on doit envisager la possibilité que FLUTAMIDE puisse nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte ou qu'il soit présent dans le lait maternel des femmes qui allaitent.
- **Insuffisance hépatique :** FLUTAMIDE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité excessive.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

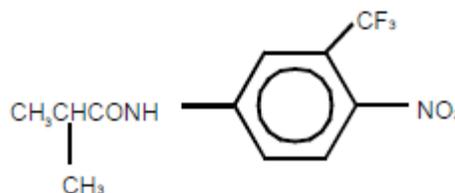
Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Flutamide
Nom chimique :	1) propanamide de 2-méthyl- <i>N</i> -[4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl]; 2) 2,2,2-trifluoro-2-méthyl-4'-nitro- <i>m</i> -propionotoluidide.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ et 276,22 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline jaune pâle.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

Il a été démontré que le flutamide interfère avec la testostérone au niveau cellulaire. Cela peut compléter la castration médicale obtenue avec le leuprolide, qui supprime la production testiculaire d'androgènes en inhibant la sécrétion de l'hormone lutéinisante.

Traitement d'association : Pour étudier les effets du traitement d'association, 617 patients (dont 311 traités par le leuprolide et le flutamide, et 306 par le leuprolide et un placebo) atteints d'un carcinome prostatique avancé non traité au préalable ont été inscrits dans un vaste essai clinique multicentrique et contrôlé.

Trois ans et demi après le début de l'étude, la survie médiane a été atteinte. Le temps de survie actuariel médian était de 34,9 mois pour les patients traités par le leuprolide et le flutamide par rapport à 27,9 mois pour les patients traités par le leuprolide seul. Cette augmentation de 7 mois représente une amélioration de 25 % de la survie globale avec le traitement par le flutamide. L'analyse de la survie sans progression a montré une

amélioration de 2,6 mois chez les patients ayant reçu le leuprolide et le flutamide, soit une augmentation de 19 % par rapport à ceux recevant le leuprolide et un placebo.

Carcinome prostatique localement avancé : Un essai de phase III prospectif et multicentrique a été mené dans un but précis : évaluer l'efficacité et l'innocuité du schéma thérapeutique à base de flutamide et d'acétate de goséréline administré avant et pendant la radiothérapie externe conventionnelle à des patients atteints d'un carcinome prostatique volumineux localement avancé, de stade clinique B₂ ou C. Les patients répartis aléatoirement dans le groupe de traitement ont reçu du flutamide à une dose de 750 mg/jour (250 mg 3 fois par jour) 8 semaines avant le début de la radiothérapie. Le traitement s'est poursuivi pendant un total de 16 semaines ou jusqu'au dernier jour de la radiothérapie, selon la première éventualité. Le traitement par le flutamide a été poursuivi pendant les interruptions imprévues de la radiothérapie. Ces patients ont également reçu une injection d'acétate de goséréline à effet retard de 3,6 mg administrée par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure toutes les 4 semaines pendant 16 semaines (4 injections au total) à partir de 8 semaines avant le début de la radiothérapie. Les patients du groupe témoin ont reçu uniquement la radiothérapie.

14.2 Résultats de l'étude

L'association de flutamide et d'acétate de goséréline administrée avant et pendant la radiothérapie a augmenté la survie sans maladie et la maîtrise loco-régionale de la maladie sans augmentation cliniquement significative de la toxicité. Environ 75 % des patients des deux groupes étaient en vie 4 ans après la répartition aléatoire initiale; un échec local est survenu chez 33 % des témoins, mais chez seulement 16 % des patients traités ($p < 0,001$). Sur 4 ans, 36 % des témoins par rapport à 27 % des patients traités ont développé des métastases à distance.

Lorsque le taux d'antigène prostatique spécifique (ASP) n'était pas utilisé comme critère de présence de la maladie, la durée de la survie sans maladie était significativement plus longue chez les patients traités que chez les témoins ($p < 0,001$). Les patients traités avaient une durée médiane de survie sans maladie estimée à 4,4 ans, comparativement à 2,6 ans pour les patients témoins. De même, lorsque les taux normaux d'APS étaient considérés comme faisant partie des critères de survie, les patients traités avaient une durée médiane de survie sans maladie significativement plus longue que les témoins ($p < 0,001$). Les patients du groupe traité ont eu une durée médiane de survie sans maladie estimée à 2,7 ans, tandis que les patients du groupe témoin ont obtenu une durée médiane de survie sans maladie estimée à 1,5 an. Il convient de noter que l'augmentation de la survie sans maladie observée chez les patients traités a été observée avec un blocage androgénique réversible pendant 16 semaines.

La morbidité liée à la radiothérapie externe n'a pas été augmentée par l'ajout de l'association de flutamide et d'acétate de goséréline. Les bouffées de chaleur et la diarrhée ont été les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités (46 %

et 40 %, respectivement). La diarrhée a également été signalée chez 40 % des patients du groupe témoin comme un effet tardif de la radiothérapie. Une gynécomastie a été signalée chez 3 % des patients traités; des taux élevés de SGOT ont été observés chez 1 % des patients du groupe traité. Bien que les patients traités aient été plus nombreux que les témoins à présenter des taux anormaux de SGOT ou de SGPT pendant la période de suivi, les patients traités étaient également plus nombreux que les témoins à présenter des valeurs de base anormales. Pendant la période de suivi, les niveaux de phosphatase acide étaient plus élevés dans le groupe témoin que chez les patients traités.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à l'insu portant sur FLUTAMIDE en comprimés à 250 mg (AA Pharma Inc.) et Euflex® en comprimés à 250 mg (Schering Canada Inc.) a été menée chez des hommes volontaires (n = 22) en bonne santé et à jeun.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant :

2-hydroxyflutamide (1 x 250 mg de flutamide) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng*h/mL)	3 016,9	3 026,0	100 %	90 % à 110 %
	3 322,1 (47,9)	3 201,8 (35,7)		
ASC_I (ng*h/mL)	3 155,8	3 146,4	100 %	91 % à 111 %
	3 463,0 (47,2)	3 326,0 (35,2)		
C_{max} (ng/mL)	443,2	555,0	80 %	70 % à 91 %
	480,9 (45,5)	573,4 (27,3)		
T_{max}[§] (h)	2,68 (37,97)	2,09 (38,09)		
t_{1/2}[§] (h)	4,74 (24,73)	4,73 (25,29)		

* FLUTAMIDE en comprimés à 250 mg, AA Pharma Inc., Vaughan, Canada.

† Euflex® en comprimés à 250 mg, Schering Canada Inc. acheté au Canada.

§ Moyenne arithmétique (CV %) présentée seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Les signes de surdose de flutamide ont été l'hypoactivité, la piloérection, la respiration lente, l'ataxie ou le larmolement observés chez le rat, la souris et le cobaye. L'anorexie, la tranquillisation et les vomissements ont été observés chez le chat et le chien. La DL₅₀ administrée par voie orale était supérieure à 1 000 mg/kg chez le chat et le chien.

Une étude de toxicité orale chronique de 52 semaines chez des rats mâles et femelles a produit une diminution du gain de poids corporel liée à la dose. La nécropsie a révélé les changements suivants liés au médicament : réduction de la taille de la prostate, des vésicules séminales et des reins mâles; réduction de la taille des testicules ou de l'utérus dans les groupes recevant la plus forte dose (18 fois la dose recommandée chez l'humain); augmentation de la taille du foie, des testicules de texture et de couleur inhabituelles et chez les femelles, suppression de la lactation. Les modifications histologiques liées au médicament chez les mâles comprenaient une hyperplasie des cellules interstitielles des testicules, un œdème de l'espace interstitiel et, à 52 semaines seulement, un adénome des cellules interstitielles, une suppression de la spermatogenèse, une atrophie des vésicules séminales et de la prostate et une augmentation du nombre de cellules hypophysaires de castration. L'adénome était lié au mode d'action du flutamide et était spécifique à l'espèce.

Cancérogénicité :

L'administration quotidienne de flutamide à des rats pendant 52 semaines à des doses de 30, 90 ou 180 mg/kg/jour (environ 3, 8 ou 17 fois la dose recommandée chez l'humain) a produit des adénomes des cellules interstitielles testiculaires à toutes les doses.

Dans les études de toxicité chronique chez les rats mâles, on a observé une augmentation proportionnelle à la dose des adénomes et des carcinomes des glandes mammaires. Ces deux résultats sont liés au mode d'action reconnu du flutamide sur les cellules sensibles du système endocrinien.

Génotoxicité :

Le flutamide n'a pas montré d'activité modificatrice de l'ADN lors de l'épreuve de mutagenèse avec *Salmonella*/microsomes (test d'Ames). Les épreuves de létalité dominante chez les rats ont été négatives.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Une diminution du nombre de spermatozoïdes a été observée au cours d'une étude de 6 semaines sur le flutamide en monothérapie chez des volontaires en bonne santé. Le flutamide n'a pas affecté les cycles œstraux ni interféré avec le comportement d'accouplement des rats mâles et femelles lorsque le médicament a été administré à 25 et 75 mg/kg/jour avant l'accouplement. Les mâles recevant 150 mg/kg/jour (30 fois la dose antiandrogénique minimale efficace) n'ont pas réussi à s'accoupler; le comportement d'accouplement est revenu à la normale après l'arrêt du traitement. Les taux de conception ont diminué dans tous les groupes posologiques. Une suppression de la spermatogenèse a été observée chez les rats ayant reçu pendant 52 semaines environ 3, 8 ou 17 fois la dose recommandée chez l'humain, et chez les chiens ayant reçu pendant 78 semaines 1,4, 2,3 et 3,7 fois la dose recommandée chez l'humain.

Des changements histologiques caractéristiques de l'activité antiandrogénique du flutamide ont été observés chez toutes les espèces, et il y avait des preuves de suppression de la spermatogenèse. Chez les rats seulement, le nombre d'adénomes des cellules interstitielles des testicules a augmenté après l'administration chronique de flutamide, indépendamment de la dose administrée.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie d'Euflex® (comprimés dosés à 250 mg de flutamide) – Antiandrogène non stéroïdien, numéro de contrôle de la présentation : 157238. Merck Canada Inc., Kirkland (Québec). 15 octobre 2012.
2. Euflex[®] (flutamide), Schering, antiandrogène non stéroïdien. Renseignements thérapeutiques (monographie du CPS). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, 31^e édition, 1996; p. 510-511.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrFLUTAMIDE

Comprimés de flutamide

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **FLUTAMIDE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre maladie et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **FLUTAMIDE**.

Pourquoi **FLUTAMIDE** est-il utilisé?

FLUTAMIDE, en association avec d'autres médicaments, constitue une option de traitement pour les hommes atteints de certains types de cancer de la prostate.

FLUTAMIDE est utilisé conjointement avec une injection appelée « agoniste de la LH-RH », comme traitement d'association appelé « blocage androgénique complet ». L'objectif de ce traitement est de réduire les taux d'androgènes et de bloquer l'effet des androgènes sur la tumeur. L'agoniste de la LH-RH réduit les taux d'androgènes. Le traitement par FLUTAMIDE bloque l'effet des androgènes sur la tumeur.

Comment **FLUTAMIDE** agit-il?

FLUTAMIDE appartient à un groupe de médicaments appelés antiandrogènes non stéroïdiens. Il agit en bloquant les effets des androgènes (hormone comme la testostérone) pour arrêter la croissance et la propagation des cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de **FLUTAMIDE**?

Ingrédients médicinaux : Flutamide

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 16 %, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

FLUTAMIDE est offert dans la forme pharmaceutique suivante :

Comprimé : 250 mg

N'utilisez pas **FLUTAMIDE** si :

- vous êtes allergique à FLUTAMIDE ou à tout autre ingrédient de FLUTAMIDE;

- vous avez des problèmes hépatiques graves;
- vous êtes une femme.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLUTAMIDE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez une faible densité minérale osseuse (DMO);
- avez un faible nombre de globules rouges (anémie);
- souffrez d'une maladie cardiaque ou d'une affection cardiaque appelée « syndrome du QT long » ou avez des antécédents familiaux de cette affection cardiaque;
- êtes diabétique ou avez une glycémie élevée;
- êtes enceinte;
- allaitez.

En outre, vous devez appeler immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants :

- Démangeaisons de la peau
- Perte d'appétit
- Nausées et vomissements
- Maux d'estomac ou douleurs abdominales
- Fatigue extrême
- Symptômes de type grippal (douleurs musculaires, courbatures)
- Urine brune
- Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux)

Autres mises en garde à connaître :

FLUTAMIDE peut causer des effets secondaires, notamment les suivants :

- **Problèmes de foie :** Le traitement par FLUTAMIDE pourrait causer des problèmes de foie. Si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé :
 - Démangeaisons de la peau
 - Perte d'appétit
 - Nausées et vomissements
 - Maux d'estomac ou douleurs abdominales
 - Fatigue extrême
 - Douleurs musculaires et courbatures
 - Urine brune
 - Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)

Certains hommes prenant un traitement par le flutamide ont eu des lésions hépatiques et ont dû être hospitalisés. Dans de rares cas, des hommes sont morts à cause d'une insuffisance hépatique alors qu'ils prenaient des comprimés de flutamide. Dans environ la moitié de ces cas, l'insuffisance hépatique est survenue au cours des 3 premiers mois de la prise des comprimés de flutamide.

Comme FLUTAMIDE peut causer une insuffisance hépatique, vous devrez subir des tests sanguins réguliers pour déterminer si vous avez des problèmes de foie. Le calendrier recommandé pour ces tests sanguins réguliers est le suivant :

- Avant de commencer le traitement par FLUTAMIDE;
 - Tous les mois pendant les 4 premiers mois de traitement;
 - Périodiquement après les 4 premiers mois.
- **Diarrhée** : La diarrhée (au moins 2 selles molles ou liquides en une journée) est un effet secondaire courant associé à la prise de FLUTAMIDE. Elle peut être grave et vous pourriez être déshydraté ou avoir des problèmes de tension artérielle basse ou de rein.

Si vous présentez une diarrhée pendant le traitement par FLUTAMIDE :

- Buvez beaucoup de liquides;
- Réduisez votre consommation de produits laitiers (par exemple, lait, fromage, yogourt);
- Augmentez votre consommation de grains entiers, de fruits et de légumes;
- Prenez des médicaments en vente libre pour traiter la diarrhée.

Si la diarrhée persiste ou si elle devient grave, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Contrôles et tests

Vous aurez des visites régulières avec de votre professionnel de la santé pendant le traitement par FLUTAMIDE pour :

- Vérifier vos taux d'antigène prostatique spécifique (APS) afin de s'assurer que votre organisme répond au traitement.
 - L'antigène prostatique spécifique est (APS) est un marqueur utilisé pour surveiller la progression du cancer et la réponse au traitement. Le taux d'APS peut être mesuré à partir d'un échantillon de sang.
 - Le taux d'APS est généralement élevé en cas de progression du cancer et faible en cas de réponse au traitement.
 - Si vos taux d'APS demeurent élevés ou augmentent, votre traitement par FLUTAMIDE et un agoniste de la LH-RH sera interrompu.
 - Vos taux d'APS feront l'objet d'une surveillance pendant 6 à 8 semaines après l'arrêt du traitement pour voir si ces taux diminuent.

- Vos taux d'APS feront également l'objet d'une surveillance pour voir si d'autres formes de traitement doivent être envisagées.
- Effectuer des analyses de sang pour vérifier votre foie et l'état de votre sang.
- Vérifier la santé de votre cœur.
- Vérifier votre densité minérale osseuse.
- Vérifier votre glycémie (taux de sucre dans le sang).
- Vérifier votre nombre de spermatozoïdes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits et médicaments suivants peuvent interagir avec FLUTAMIDE :

- Médicaments anticoagulants – médicaments qui préviennent les caillots de sang.
- Tout médicament susceptible d'augmenter le risque de présenter une anomalie du rythme cardiaque. Ceux-ci peuvent comprendre, sans s'y limiter :
 - Médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque anormal (antiarythmiques) comme :
 - la quinidine, la disopyramide (classe IA)
 - l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, la dronédarone (classe III)
 - la flécaïnide, la propafénone (classe IC)
 - Médicaments utilisés pour traiter les troubles psychotiques (antipsychotiques) comme la chlorpromazine.
 - Médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) comme l'amitriptyline et la nortriptyline.
 - Médicaments utilisés pour traiter la douleur (opioïdes) comme la méthadone.
 - Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme :
 - l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine
 - la moxifloxacine
 - Médicaments utilisés pour traiter et prévenir le paludisme (antipaludiques) comme la quinine.
 - Médicaments qui freinent la croissance des champignons (antifongiques).
 - Médicaments utilisés pour traiter les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie anticancéreuse (antagonistes des récepteurs 5-HT3) comme l'ondansétron.
 - Médicaments utilisés pour traiter les maladies respiratoires (agoniste des récepteurs bêta₂-stimulants) comme le salbutamol.
- Médicament contenant de la théophylline– utilisés pour traiter certains problèmes respiratoires.

Comment prendre FLUTAMIDE :

- Prenez toujours FLUTAMIDE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- En plus de FLUTAMIDE, vous pourriez recevoir d'autres traitements, notamment des injections régulières d'un agoniste de la LH-RH ou une radiothérapie.
- FLUTAMIDE et le médicament utilisé pour la castration médicale doivent être pris en même temps, et vous ne devez pas arrêter de prendre ces médicaments sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Dose chez l'adulte :

Prenez 1 comprimé 3 fois par jour (toutes les 8 heures).

Surdose :

Si vous pensez que vous avez pris une dose trop élevée de FLUTAMIDE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de FLUTAMIDE, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Prenez simplement la dose suivante au moment habituel.

N'essayez PAS de compenser en prenant des comprimés supplémentaires.

Quels sont les effets secondaires possibles de FLUTAMIDE?

Les effets secondaires possibles de FLUTAMIDE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FLUTAMIDE. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document, veuillez en faire part à votre professionnel de la santé.

- Nausées, vomissements, perte d'appétit
- Diarrhée
- Bouffées de chaleur, perte de libido, impuissance
- Démangeaisons, ecchymoses (bleus), éruption cutanée, éruption ou cloques résultant d'une peau sensible à une forte ou longue exposition au soleil
- Gonflement (syndrome de type lupus)
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Soif

- Difficulté à dormir, fatigue
- Maux de tête, étourdissements, faiblesse, sensation générale de malaise
- Vision trouble
- Augmentation de l'appétit, indigestion, constipation

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Gynécomastie : augmentation du volume des seins, sensibilité mammaire		√	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		√	
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		√	
Thrombopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		√	
PEU FRÉQUENT			
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau		√	
Jaunisse (accumulation de bilirubine dans le sang) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		√	
Pneumopathie interstitielle (maladie qui enflamme les tissus pulmonaires ou laisse une cicatrice à ces tissus) : essoufflement		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
au repos qui s'aggrave avec l'effort, toux sèche			
Changements de l'état mental : sommolence, confusion, dépression, anxiété, nervosité		√	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		√	
RARE			
Thrombophlébite : enflure et rougeur le long d'une veine qui est extrêmement sensible ou douloureuse au toucher.			√
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans les poumons) : douleur à la poitrine qui peut augmenter avec une respiration profonde, toux, crachats sanguinolents, essoufflement			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements; fatigue, sensation de tête légère; peau moite, transpiration, indigestion; anxiété, sensation d'évanouissement, possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			√
Zona (herpès zoster) : éruption cutanée douloureuse comprenant des ampoules			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
remplies de liquide, ampoules apparaissant sur une bande de peau, démangeaisons	√		
Hématurie (sang dans l'urine) : urine rose, rouge ou très foncée		√	
Oligospermie : diminution du nombre de spermatozoïdes		√	
Cancer du sein chez les hommes : épaissement des tissus mammaires, rougeur ou desquamation de la peau recouvrant le sein ou le mamelon, écoulement des mamelons		√	
TRÈS RARE			
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : peau pâle, sensation de fatigue ou de faiblesse, étourdissements, évanouissements, soif, respiration rapide			√
Anémie macrocytaire (un trouble sanguin dans lequel les globules rouges sont anormalement grands; les symptômes peuvent inclure une peau pâle, un essoufflement, des difficultés de concentration, de la fatigue, une perte d'appétit et de poids)			√
Méthémoglobinémie (un trouble sanguin dans lequel une quantité anormale de méthémoglobine est produite; les			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
symptômes peuvent inclure une couleur anormale de la peau, des maux de tête, des difficultés respiratoires, une faiblesse)			
Sulfhémoglobinémie (une maladie rare dans laquelle il y a un excès de sulfhémoglobine dans le sang; les symptômes peuvent inclure une coloration bleuâtre de la peau)			✓
Encéphalopathie hépatique (trouble du système nerveux dans lequel les toxines s'accumulent en raison du mauvais fonctionnement du foie, ce qui affecte les fonctions cérébrales)			✓
Nécrose hépatique (mort des cellules hépatiques) : douleur abdominale et urine foncée, fièvre, selles pâles et jaunisse (peau et blanc des yeux d'apparence jaune)			✓
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant la page Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 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 fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez le produit à la température ambiante (entre 15°C et 30°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité excessive.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur FLUTAMIDE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir la monographie de produit sur le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., Vaughan (Ontario) L4K 4N7

Dernière révision : 25 février 2022