

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **NRA-BICALUTAMIDE**

Comprimés de bicalutamide

50 mg

USP

Antiandrogène non stéroïdien

Nora Pharma Inc.
1565 boul. Lionel-Boulet
Varenes, QC, Canada
J3X 1P7

Date de préparation:
Le 20 fevrier 2026

Numéro de contrôle : 302681

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	155
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES.....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

PrNRA-BICALUTAMIDE

Comprimés de bicalutamide USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimé / 50 mg	lactose monohydrate <i>Voir la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement pour une liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Pédiatrie :

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

CONTRE-INDICATIONS

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- NRA-BICALUTAMIDE ne doit pas être administré à la dose de 150 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Cas rares d'insuffisance hépatique, y compris des cas ayant une issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques).
- Cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle, y compris des cas ayant une issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires).

Généralités

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

Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé

La dose de 150 mg d'NRA-BICALUTAMIDE ne doit PAS être administrée.

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

Ces nouveaux renseignements ne s'appliquent pas aux patients prenant une dose de 50 mg d'NRA-BICALUTAMIDE par jour pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique.

Syndrome de retrait des antiandrogènes

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

Cardiovasculaire

Le bicalutamide est indiqué en association avec soit un analogue de la LH-RH ou une castration chirurgicale. Le blocage androgénique combiné par un antiandrogène en association avec un analogue de la LH-RH ou une castration chirurgicale accroît le risque de maladie cardiovasculaire (crise cardiaque, insuffisance cardiaque, décès soudain d'origine cardiaque) et a des effets défavorables sur les facteurs de risque cardiovasculaire indépendants (taux sériques de lipoprotéines, sensibilité à l'insuline et obésité). Les médecins doivent évaluer soigneusement si les bienfaits du blocage androgénique combiné l'emportent sur le risque cardiovasculaire potentiel.

On doit envisager d'évaluer le risque cardiovasculaire, de surveiller l'apparition de signes et symptômes évoquant la survenue d'une maladie cardiovasculaire et de prendre en charge les patients conformément aux lignes directrices et aux pratiques cliniques locales.

Effet sur l'intervalle QT/QTc

Le bicalutamide est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Le blocage androgénique combiné par un antiandrogène en association avec un analogue de la LH-RH ou la castration chirurgicale peut allonger l'intervalle QT/QTc à l'ECG. Chez les patients qui présentent des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, y compris un syndrome du QT long congénital, des anomalies électrolytiques ou une insuffisance cardiaque congestive et chez les patients qui prennent en concomitance des produits médicinaux pouvant allonger l'intervalle QT, notamment des antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide), de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ou de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), les médecins doivent évaluer le rapport avantages/risques, y compris le risque de torsades de pointes, avant d'amorcer le traitement avec le bicalutamide.

Endocrinien et métabolisme

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

Gynécomastie, douleur mammaire

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

Hématologique

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

commencent un traitement par NRA-BICALUTAMIDE (voir EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatique

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

Des cas d'hépatotoxicité ont été observés avec le bicalutamide, y compris de rares cas d'insuffisance hépatique; des cas ayant une issue fatale ont également été rapportés. Il faut mettre fin au traitement par NRA-BICALUTAMIDE si les modifications sont importantes (voir aussi Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Musculo-squelettiques

Modifications de la densité osseuse

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

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

Respiratoire

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

Si des symptômes respiratoires comme la dyspnée, la toux et la fièvre s'aggravent, on doit en chercher la cause sans tarder et interrompre le traitement par du NRA-BICALUTAMIDE. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, la prise d’NRA-BICALUTAMIDE doit être abandonnée et le patient doit recevoir un traitement approprié.

Fonctionsexuelle/reproduction

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

Peau

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

Populations particulières

Femmes enceintes et qui allaitent : NRA-BICALUTAMIDE est contre-indiqué chez les femmes et ne doit pas être donné aux femmes enceintes. NRA-BICALUTAMIDE peut être nocif pour le fœtus lorsqu’il est administré à des femmes enceintes. NRA-BICALUTAMIDE est contre-indiqué durant l’allaitement.

Dans des études de toxicologie portant sur la reproduction, les rejetons mâles des rats (mais non ceux des lapins) recevant des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour de bicalutamide présentaient une distance anogénitale réduite et un hypospadias. Ces effets pharmacologiques ont été observés avec d’autres antiandrogènes. Aucun autre effet tératogène n’a été relevé chez les lapins (recevant des doses allant jusqu’à 200 mg/kg/jour) ou chez les rats (recevant des doses allant jusqu’à 250 mg/kg/jour).

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

Surveillance et essais de laboratoire

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

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

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

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Bicalutamide – Cancer de la prostate métastatique

Voici les effets indésirables les plus fréquents chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé et traités dans le cadre de l'essai clinique multicentrique, contrôlé et à double insu comparant la prise de 50 mg de bicalutamide une fois par jour à la prise de 250 mg de flutamide

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

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

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

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

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

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

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans ≥ 5 % des cas au cours du même essai clinique, peu importe la cause.

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

Effets indésirables	Groupe de traitement Nombre (%) de patients	
	Bicalutamide plus analogue de la LHRH (N = 401)	Flutamide plus analogue de la LHRH (N=407)
Bouffées de chaleur	211 (53)	217 (53)
Douleur (générale)	142 (35)	127 (31)
Douleur dorsale	102 (25)	105 (26)
Asthénie	89 (22)	87 (21)
Constipation	87 (22)	69 (17)
Douleur pelvienne	85 (21)	70 (17)
Infection	71 (18)	57 (14)
Nausées	56 (14)	54 (13)
Œdème périphérique	53 (13)	42 (10)
Anémie ^a	51 (13)	60 (15)
Dyspnée	51 (13)	32 (8)
Diarrhée	49 (12)	107 (26)
Nycturie	49 (12)	55 (14)
Hématurie	48 (12)	26 (6)
Douleur abdominale	46 (11)	46 (11)
Étourdissements	41 (10)	35 (9)
Douleur osseuse	37 (9)	43 (11)
Gynécomastie	36 (9)	30 (8)
Éruption cutanée	35 (9)	30 (7)
Infection des voies urinaires	35 (9)	36 (9)
Douleur thoracique	34 (8)	34 (8)
Hypertension	34 (8)	29 (7)
Exacerbation de la toux	33 (8)	24 (6)
Pharyngite	32 (8)	23 (6)
Paresthésie	31 (8)	40 (10)
Hausse des enzymes hépatiques ^b	30 (7)	46 (11)
Perte de poids	30 (7)	39 (10)
Céphalée	29 (7)	27 (7)
Syndrome grippal	28 (7)	20 (5)
Myasthénie	27 (7)	19 (5)
Insomnie	27 (7)	39 (10)
Dysfonction érectile	27 (7)	35 (9)
Flatulence	26 (7)	22 (5)
Hyperglycémie	26 (7)	27 (7)
Dyspepsie	26 (7)	23 (6)
Perte d'appétit	25 (6)	29 (7)
Sudation	25 (6)	20 (5)
Bronchite	24 (6)	11 (3)
Douleur mammaire (sensibilité)	23 (6)	15 (4)

Effets indésirables	Groupe de traitement	
	Nombre (%) de patients	
	Bicalutamide plus analogue de la LHRH (N = 401)	Flutamide plus analogue de la LHRH (N=407)
Mictions fréquentes	23 (6)	29 (7)
Hausse de la phosphatase alcaline	22 (5)	24 (6)
Gain pondéral	22 (5)	18 (4)
Arthrite	21 (5)	29 (7)
Anxiété	20 (5)	9 (2)
Rétention urinaire	20 (5)	14 (3)
Difficulté à uriner	19 (5)	15 (4)
Pneumonie	18 (4)	19 (5)
Fracture pathologique	17 (4)	32 (8)
Dépression	16 (4)	33 (8)
Vomissements	16 (4)	28 (7)
Rhinite	15 (4)	22 (5)
Incontinence urinaire	15 (4)	32 (8)

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

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

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

Système cardiovasculaire

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

Système nerveux central :

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

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

Anomalies des résultats d'hématologie et de biochimie clinique

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

de la LH-RH. D'autres variations sont survenues selon une incidence similaire dans les deux groupes.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Cardiovasculaires:	Infarctus du myocarde (des cas ayant une issue fatale ont été rapportés), insuffisance cardiaque, décès soudain d'origine cardiaque
Hépatobiliaires:	Insuffisance hépatique (des cas ayant une issue fatale ont été rapportés)
Hématologiques:	Anémie, augmentation du TP/RIN en raison d'une interaction médicamenteuse entre bicalutamide et les anticoagulants coumariniques
Respiratoires :	Pneumopathie interstitielle (des cas ayant une issue fatale ont été rapportés)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés :	Réaction de photosensibilité

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

Des études *in vitro* ont montré que le bicalutamide, qui se lie fortement aux protéines, peut déplacer les anticoagulants coumariniques tels que la warfarine des sites de liaison aux protéines. Chez les patients prenant NRA-BICATULAMIDE et la warfarine en concomitance, on a signalé une augmentation des effets de l'anticoagulation tels qu'une hausse du RIN au-dessus des concentrations thérapeutiques et un risque d'événements hémorragiques. Lorsque NRA-

BICALUTAMIDE est administré à des patients qui reçoivent une anticoagulation coumarinique, il est donc recommandé de surveiller étroitement le TP/RIN et on devrait envisager un ajustement de la dose de l'anticoagulant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Le bicalutamide est indiqué en association avec soit un analogue de la LH-RH ou une castration chirurgicale. Étant donné que le blocage androgénique combiné allonge l'intervalle QTc, l'administration du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH et des produits médicaux connus pour allonger l'intervalle QTc ou pouvant provoquer des torsades de pointes doit être évaluée avec précaution. De tels produits médicaux comprennent entre autres des antiarythmiques de classe IA (p. ex. la quinidine, la disopyramide), de classe III (p. ex. l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, la dronédarone) ou de classe IC (p. ex. la flécaïnide, la propafénone), des antipsychotiques (p. ex. la chlorpromazine), des antidépresseurs (p. ex. l'amitriptyline, la nortriptyline), des opioïdes (p. ex. la méthadone), des antibiotiques de type macrolide et analogues (p. ex. l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine), des antibiotiques de type quinolone (p. ex. la moxifloxacin), des antipaludiques (p. ex. la quinine), des antifongiques azolés, des antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. l'ondansétron) et des agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques (p. ex. le salbutamol).

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

NRA-BICALUTAMIDE à raison de 50 mg pour a maladie métastatique : La dose recommandée de bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale est un comprimé à 50 mg une fois par jour, avec ou sans aliments. Le traitement par du NRA-BICALUTAMIDE devrait être instauré en même temps qu'un traitement par un analogue de la LH-RH ou après une castration chirurgicale.

Considérations posologiques pour les populations particulières

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

SURDOSAGE

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

Comme il n'existe aucun antidote spécifique, le traitement du surdosage devrait être symptomatique. Dans la prise en charge d'un surdosage par NRA-BICALUTAMIDE (bicalutamide), les vomissements peuvent être provoqués si le patient est conscient. Il faut tenir compte de la probabilité d'une polythérapie chez cette population de patients. L'utilité de la dialyse est peu probable, étant donné que bicalutamide est fortement lié aux protéines et largement métabolisé. Des soins de soutien généraux comprenant des mesures fréquentes des signes vitaux et une surveillance étroite du patient sont indiqués.

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

MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

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

Pharmacocinétique

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du bicalutamide ont été étudiés à la suite de l'administration d'une dose unique de 50 mg par voie orale à des volontaires. Les résultats ont indiqué que la dose était largement absorbée puis excrétée presque également dans l'urine (36 %) et dans les fèces (43 %) sur une période de prélèvement de neuf jours. On n'a relevé aucun effet cliniquement significatif de la nourriture sur la biodisponibilité du médicament. À l'état d'équilibre, des concentrations plasmatiques de l'énantiomère R d'environ 9 µg / mL sont observées après l'administration quotidienne de doses de 50 mg de bicalutamide. À l'état d'équilibre, l'énantiomère

R actif représente 99 % de la concentration plasmatique de bicalutamide en circulation. Le bicalutamide se lie fortement aux protéines (racémate, 96 %; énantiomère R, 99,6 %). Dans le cas d'une administration quotidienne, l'énantiomère R s'accumule dans le plasma jusqu'à ce que sa concentration atteigne un multiple d'environ 10 fois la dose administrée, ce qui est compatible avec une demi-vie d'élimination d'environ une semaine. L'énantiomère S est très rapidement éliminé par comparaison à l'énantiomère R. Le bicalutamide est largement métabolisé tant par oxydation que par glucuronidation; l'élimination des métabolites se fait presque autant par la voie rénale que la voie biliaire.

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservé à température ambiante de 15 à 30 C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés NRA-BICALUTAMIDE à 50 mg sont blancs à blanc cassé, rond, biconvex, pelliculés et portent l'inscription « B50 » sur un côté et rien de l'autre côté.

En plus de l'ingrédient actif bicalutamide USP, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants: E5 hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol 400, povidone K-30, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

Disponible en bandes alvéolées de 15 et de 30 comprimés par emballage ainsi qu'en flacons de 30 et de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

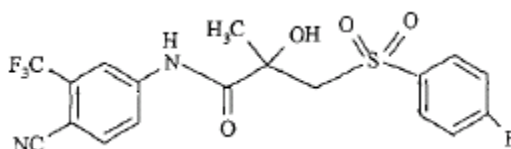
Nom propre : Bicalutamide

Nom chimique : Propanamide, N-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-3-[(4-fluorophényl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-méthyl- (±)-IUPAC

Formule moléculaire : C₁₈H₁₄N₂O₄ F₄S

Masse moléculaire : 430,38 g / mol

Formule développée :



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

NRA-BICALUTAMIDE est un racémate et l'énantiomère R du bicalutamide est principalement responsable de l'activité antiandrogène du bicalutamide.

ESSAIS CLINIQUES

Résumé des études établissant la bioéquivalence d’NRA-BICALUTAMIDE 50 mg comprimés aux comprimés CASODEX®

L’étude 113-07 était, aveugle, à dose unique, à deux périodes, à deux-séquence, croisée visant à comparer la biodisponibilité de 1 x 50 mg comprimé NRA-BICALUTAMIDE (Nora Pharma Inc.) et Casodex® 1 x 50 mg comprimé (AstraZeneca Canada Inc.) menée chez des sujets adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les données de 40 patients ayant terminé l’étude sont présentées ci-dessous.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

Bicalutamide (1 x 50 mg comprimés) De données mesurées Teneur non corrigé Moyenne des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
---	--	--	--	--

Paramètre	NRA-BICALUTAMIDE (Nora Pharma Inc.)	Comprimés de Casodex® (Astra Zeneca Canada Inc.)	Ration des moyennes des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance (90%)
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	46936.8, 47866.1 (19.9%)	53247.7, 54384.3 (20.2%)	88.1	84.6-91.9%
ASC ₁ [†] (ng.h/mL)	171662.0, 177459.6 (29.8%) [^]	200215.9, 206254.5 (26.1%) [#]	85.7	81.3-90.4%
C _{max} (ng/mL)	803.4, 819.6 (20.2%)	903.0, 925.3 (21.5%)	89.0	84.8-93.4%
T _{max} [§] (h)	28.0 (6.0-48.0)	28.0 (10.0-72.0)		
T _½ [€] (h)	131.8 (29.9%) [^]	133.1 (28.1%) [#]		

§ Exprimé comme la médiane (intervalle) seulement

€ Exprimées comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

#: n=35, ^: n=37

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

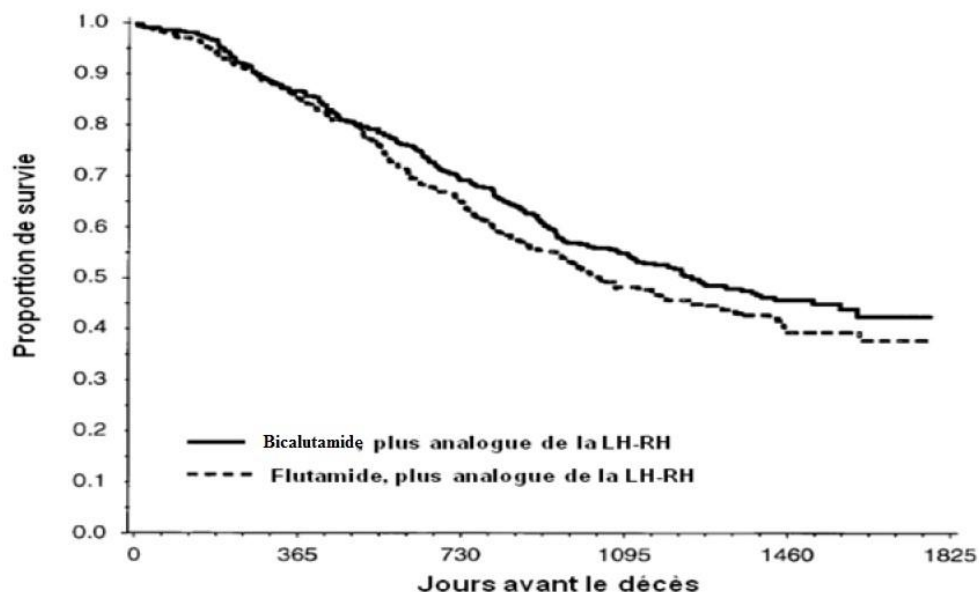
Le principal critère d'évaluation d'un vaste essai clinique multicentrique de non-infériorité à double insu était le délai avant un échec thérapeutique. Huit cent treize (813) patients souffrant d'un cancer de la prostate de stade avancé et non traité ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes,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

Résultats de l'étude

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

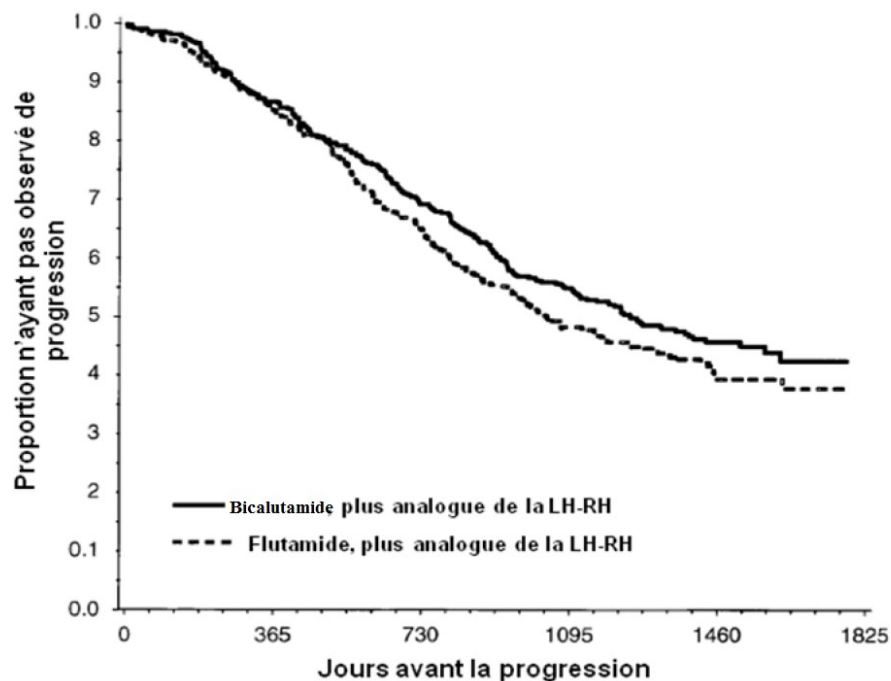
Dans une analyse de la survie menée au terme d'un suivi médian d'une durée de 160 semaines, 213 patients (soit 52,7 %) traités par l'association bicalutamide – analogue de la LH-RH et 235 patients (soit 57,5 %) traités par l'association flutamide – analogue de la LH-RH étaient décédés. Il n'y avait pas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

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier des probabilités de survie pour les deux groupes recevant un traitement antiandrogénique.



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

Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier du délai avant la progression pour les deux groupes recevant un traitement antiandrogénique



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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamique

In vitro

Le bicalutamide se lie aux récepteurs androgéniques de l'hypophyse des rats et à ceux de la prostate des rats, des chiens et des humains. Des doses graduées de bicalutamide se sont avérées inhiber la fixation de l'androgène synthétique [³H]-R-1881 dans des dosages par déplacement d'un marqueur radioactif. Quand on utilise le récepteur des androgènes de la prostate du rat, les courbes de déplacement sont parallèles pour le bicalutamide, l'antiandrogène hydroxyflutamide, le R-1881 et le ligand naturel 5 α -dihydrotestostérone.

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

In vivo

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

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

Singe : Des études longitudinales chez le singe, où l'évolution de la taille de la prostate et des vésicules séminales était suivie par résonance magnétique, ont révélé que le bicalutamide est un

antiandrogène très puissant (1 à 5 mg / kg) exerçant un effet négligeable sur la testostérone sérique, bien que l'on ait constaté une importante variabilité chez un même animal et d'un animal à l'autre.

Pharmacocinétique

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le bicalutamide s'est révélé avoir un faible potentiel de toxicité aiguë dans les études chez l'animal. La DL₅₀ était supérieure à 2000 mg / kg chez la souris, le rat et le chien alors qu'elle dépassait 200 mg / kg chez les lapins.

Toxicité à long terme

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

Tableau 2 Toxicité à long terme

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

Tableau 2 Toxicité à long terme

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

Tableau 2 Toxicité à long terme

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

Tableau 2 Toxicité à long terme

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

Tableau 2 Toxicité à long terme

ESPÈCE	DURÉE	N ^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Chien Beagle	6 mois	5 à 8 M* + 5 à 8 F*	Orale	0, 2,5, 10, 100	Deux mâles (groupes III et IV) ont été sacrifiés en raison d'une infection, et une femelle du groupe IV atteinte d'une infection à la 20 ^e semaine s'est rétablie. Le poids corporel (8 %) et la consommation alimentaire ont été réduits au cours des six premières semaines dans le groupe IV; ce groupe a repris du poids pendant la période de retrait du médicament. Une réduction liée à la dose de l'intervalle P-R a été observée; les valeurs modifiées (groupe IV) sont revenues à la normale quatre semaines après l'arrêt du traitement et ces modifications n'étaient associées à aucune anomalie histologique au niveau du cœur. On a constaté une perte pondérale et une atrophie diffuse de la prostate (à toutes les doses), une hyperplasie des cellules de Leydig, une atrophie des tubes séminifères, un arrêt de la spermatogenèse dans les testicules, une atrophie du canal épидидymaire, un amincissement de l'endomètre, une kératinisation accrue du col et du vagin, une atrophie des glandes mammaires ainsi qu'un gain pondéral, une vacuolisation et une hypertrophie du cortex des surrénales; ces effets étaient associés à l'activité antiandrogène. Seize semaines après le retrait du médicament, les animaux du groupe IV ne présentaient aucun signe d'atrophie prostatique; les autres anomalies de l'appareil reproducteur mâle et femelle étaient absentes ou moins marquées. La vacuolisation du cortex des surrénales était encore présente.

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

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

Pouvoir cancérogène

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

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

Pouvoir mutagène

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

Reproduction et tératologie

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

Tableau 3 Reproduction et tératologie

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

* Jusqu'à douze semaines

** Quatre autres femelles ont été ajoutées à l'échantillon pharmacocinétique

*** Six autres femelles ont été ajoutées à l'échantillon pharmacocinétique

RÉFÉRENCES

1. Bauer J, Connely R, et al. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of Urology* 1998;159:929-933.
2. Blackledge G. Casodex - Mechanisms of Action and Opportunities for Usage. *Cancer* 1993; 72 (12) Dec 15 Supplement: 3830-3833.
3. Blute M, Bergstralh E, et al. Validation of partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 2000;164:1591-1595.
4. Boyle GW, McKillop D, Phillips PJ, Harding JR, Pickford R, McCormick AD. Metabolism of Casodex in laboratory animals. *Xenobiotica* 1993; 23(7): 781-798.
5. Cockshott ID, Cooper KJ, Sweetmore DS, Blacklock NJ, Denis L, Study Group. The Pharmacokinetics of Casodex in Prostate Cancer Patients after Single and During Multiple Dosing. *European Urology* 1990; 18 Suppl 1 3: 10-17.
6. Cockshott ID, Sotaniemi EI, Cooper KJ, Jones DC. The pharmacokinetics of Casodex enantiomers in subjects with impaired liver function. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1993; 36(4): 339-343.
7. D'Amico A, Whittington R, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No.1 (Jan), 1999:168172.
8. D'Amico A, Whittington R, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 1998;160:20962101.
9. Freeman SN, Mainwaring WIP, Furr BJA. A possible explanation for the peripheral selectivity of a novel non-steroidal pure antiandrogen, Casodex (ICI 176, 334). *British Journal of Cancer* 1989; 60:664-668.
10. Furr BJA. Casodex (ICI 176,334) - a new, pure, peripherally-selective anti-androgen: preclinical studies. *Hormone Research* 1989: 32 Suppl 1:69-76. Proceedings of the International Symposium on Endocrine Therapy, Monaco, 19-21 Nov 1988.
11. Furr BJA. Casodex: Preclinical Studies. *European Urology* 1990; 18 Suppl 3: 2-9.

12. Furr BJA. Pharmacological properties and potential clinical utility of ICI 176, 334: a novel, non-steroidal, peripheral selective antiandrogen. *Hormonal Therapy of Prostatic diseases: Basic and Clinical Aspects* 1987; 148-161.
13. Kattan M, Eastham J, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, May 1998, vol 90 (10):766-771.
14. Kennealey GT, Furr BJA. Use of Nonsteroidal Antiandrogen Casodex in Advanced Prostatic Carcinoma. (Review, 43 Refs). *Urologic Clinics of North America* 1991;18(1) Feb: 99-110.
15. Levine et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2010; 121; 833-840.
16. Lunglmayr G. Casodex (ICI 176,334) A New, Non-Steroidal Anti-Androgen. *Early Clinical Results. Hormone Research* 1989; 32 Suppl 1: 77-81.
17. Mahler C, Denis L. Clinical profile of a new non-steroidal antiandrogen. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1990; 37 (6): 921-924.
18. McConnell JD. Physiologic Basis of Endocrine Therapy for Prostatic Cancer (Review 96 refs.). *Urologic Clinics of North America* 1991; 18(1): 1-13.
19. McKillop D, Boyle GW, Cockshott ID, Jones DC, Phillips PJ, Yates RA. Metabolism and enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man. *Xenobiotica* 1993; 23(11): 1241-1253.
20. McLaren D, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression? Prostate Specific Antigen Doubling times and clinical behavior in patients with Early Untreated Prostate Carcinoma. *American Cancer Society* 1998; 82(2) 342348.
21. Narayan P, Gajendran V, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995, 46(2):205-212.
22. Newling DWW. The response of advanced prostatic cancer to a new non-steroidal antiandrogen. Results of a multicentre open phase II study of Casodex. *European Urology* 1990; 18 Suppl 3: 18-21.
23. Partin A, Kattan M, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997; 277(18):1445-1451.

24. Partin A, Yoo J, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 1993, 150:110-114.
25. Pisansky T, Kahn M, Bostwick D. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 1997; 79:2154-2161.
26. Pruthi R, Johnstone I, Tu I, Stamey T. Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: Correlation with histologic characteristics of the Primary Cancer. *Adult Urology* 1997; 49(5):737-742.
27. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. *Urology* May 1995; 45(5): 745-752.
28. Schellhammer P, Sharafi, R, Block N, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Urology* 1997; 50(3): 330-336.
29. See, William A., Wirth Manfred. P. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized and locally advanced prostate cancer: First analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J. of Urology*, August 2002, 168:429-435.
30. Zagars G, Pollack A, Eschenbach. A Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1370-1380.
31. Monographie de produit pour CASODEX® (AstraZeneca Canada Inc.), Date de révision : 13 juillet 2017. Numéro de contrôle: 205811.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR

PrNRA-BICALUTAMIDE (Comprimés de bicalutamide USP)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

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

Les effets de ce médicament :

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

Quels sont les stades du cancer de la prostate?

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

Le dosage d'APS (antigène prostatique spécifique) est un test sanguin simple qui mesure une protéine produite par la prostate (appelée APS). Ce test a contribué à augmenter le taux d'hommes chez qui le cancer de la prostate a été détecté à un stade précoce.

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

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

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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

L'ingrédient médicinal est: L'ingrédient actif d'NRA-BICALUTAMIDE est le bicalutamide USP.

Les ingrédients non médicinaux importants

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

Les formes posologiques sont :

Les comprimés d'NRA-BICALUTAMIDE contiennent 50 milligrammes (mg) de bicalutamide USP en tant qu'ingrédient actif.

NRA-BICALUTAMIDE est offert en bandes alvéolées de 15 et de 30 comprimés par emballage ainsi qu'en flacons de 30 et de 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Avisez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d’utiliser NRA-BICALUTAMIDE si l’une des situations suivantes s’applique à vous :

- maladie du foie;
- maladie pulmonaire;
- faible densité minérale osseuse (DMO).
- faible nombre de globules rouges (anémie);
- prise de médicaments pour éclaircir le sang ou d’autres médicaments pour prévenir la formation de caillots;
- troubles touchant le cœur ou les vaisseaux sanguins, y compris maladie cardiaque ou trouble cardiaque appelé «syndrome du QT long», ou antécédents familiaux de ce trouble cardiaque, problèmes de rythme cardiaque (arythmie) ou traitement par des médicaments contre l’arythmie. Le risque de problèmes de rythme cardiaque pourrait être plus élevé chez de tels patients s’ils utilisent NRA-BICALUTAMIDE.

Si vous allez à l’hôpital, avisez le personnel médical que vous prenez NRA-BICALUTAMIDE.

Si vous prenez NRA-BICALUTAMIDE, vous et/ou votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez NRA-BICALUTAMIDE et pendant au moins les 130 jours suivant l’arrêt du traitement par NRA-BICALUTAMIDE. Consultez votre médecin si vous

avez des questions au sujet des méthodes de contraception.

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

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

NRA-BICALUTAMIDE peut causer de la somnolence. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines tant que vous ne connaissez pas les effets du médicament sur vous.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

- Assurez-vous tout particulièrement d’aviser votre médecin si vous prenez des médicaments pour éclaircir le sang comme la warfarine ou d’autres médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins.
- Avisez également votre médecin si vous prenez des médicaments pouvant accroître le risque d’anomalie du rythme cardiaque.
- Avisez également votre médecin si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin sur la façon de prendre les comprimés et l’horaire à respecter. Interrogez votre médecin ou votre pharmacien si vous n’êtes pas certain.

La dose habituelle pour un adulte est de 50 mg par jour.

- Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec un verre d’eau.
- Essayez de prendre votre dose à la même heure tous les jours.

Durant les premiers mois du traitement, il se peut que le médecin prescrive des tests pour vérifier si votre foie fonctionne normalement. Des changements dans le

fonctionnement du foie peuvent entraîner l'arrêt du traitement chez à peu près 2,0 % des patients.

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

Surdose:

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

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, NRA-BICALUTAMIDE (50 mg) peut entraîner des effets secondaires.

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

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

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

- perte de l'appétit
- baisse du désir sexuel
- dépression
- somnolence
- troubles digestifs
- flatulence
- chute ou repousse de poils ou de cheveux
- éruption cutanée
- démangeaison
- sécheresse de la peau

- impuissance
- douleur à la poitrine
- sensibilité ou augmentation du volume des seins
- gain de poids
- insuffisance cardiaque
- crise cardiaque

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquents (plus de 10 patients sur 100 sont susceptibles de les prouver)			
Sang dans l'urine		√	
Douleur abdominale		√	
Fréquents (1 à 10 patients sur 100 sont susceptibles de les éprouver)			
Jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), ce qui peut être un symptôme de lésions au foie.		√	
Insuffisance cardiaque (réduction de la fonction du cœur)		√	
Crise cardiaque		√	
Peu fréquents (1 à 10 patients sur 1000 sont susceptibles de les éprouver)			
Essoufflement sérieux ou aggravation soudaine de l'essoufflement parfois accompagnée de toux ou de fièvre. Certains patients qui prennent du NRA-BICALUTAMIDE à raison de 50 mg peuvent présenter une inflammation des poumons appelée pneumopathie interstitielle.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Démangeaisons intenses (avec bosses sur la peau) ou enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, qui peuvent causer de la difficulté à avaler		√	
Rare (1 à 10 patients sur 10 000 sont susceptibles de les éprouver)			
Sensibilité accrue de la peau aux rayons du soleil		√	

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

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

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Laissez les comprimés dans leur contenant d'origine.
- Ne prenez pas les comprimés après la date limite d'utilisation imprimée sur le contenant. Débarrassez-vous-en de la façon recommandée.
- Rangez les comprimés dans un endroit sûr hors de la vue et de la portée des enfants. Ils pourraient être dangereux pour les enfants.
- Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15 et 30°C).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866- 234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d’NRA-BICALUTAMIDE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ; ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc à 1-888 270-9874.

Le présent dépliant a été rédigé par : Nora Pharma Inc.

Dernière révision: Le 20 février 2026