

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

■ APO-BICALUTAMIDE

Bicalutamide

Comprimés à 50 mg

Antiandrogène non stéroïdien

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston(Ontario)
M9L 1T9**

Numéro de contrôle : 203352

**DATE DE RÉVISION :
10 mars 2017**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
CONSERVATION ET STABILITÉ	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES.....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES.....	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	32

P APO-BICALUTAMIDE
bicalutamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 50 mg	<p>Lactose</p> <p><i>Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i></p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Enfants

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients. Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Patients atteints d'un cancer de la prostate localisé qui, autrement, seraient en attente sous surveillance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- Femmes : L'innocuité et l'efficacité de bicalutamide chez les femmes n'ont pas fait l'objet d'étude.
- Enfants : L'innocuité et l'efficacité de bicalutamide chez les enfants n'ont pas fait l'objet d'étude.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

APO-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.

- APO-BICALUTAMIDE ne doit pas être administré à la dose de 150 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Rares cas d'insuffisance hépatique, dont certains à l'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques).
- Cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle, dont certains à l'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires).

Généralités

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

Patients atteints du cancer de la prostate localisé

Bicalutamide NE doit PAS être administré à la dose de 150 mg.

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

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

Syndrome de retrait des antiandrogènes

Chez certains patients 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 prenant des antiandrogène qui affichent une progression du taux d'APS, on recommande d'interrompre immédiatement le traitement par l'antiandrogène et de suivre les patients pendant 6 à 8 semaines pour déceler toute réponse au retrait de l'antiandrogène avant de prendre la décision d'adopter une autre forme de traitement.

Troubles cardiovasculaires

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 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 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 bicalutamide.

Troubles endocriniens et métaboliques

Une baisse de la tolérance au glucose et/ou de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) a été observée chez les hommes recevant du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH. Cet effet pourrait se manifester sous forme de diabète ou de perte de l'équilibre glycémique dans les cas de diabète préexistant. Par conséquent, on devrait envisager une surveillance de la glycémie et/ou de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez les patients qui prennent du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH.

Gynécomastie, douleur mammaire

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

Troubles hématologiques

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

Troubles hépatiques

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

Des cas d'hépatotoxicité ont été observés, dont une insuffisance hépatique rare, ainsi que des cas à l'issue fatale ont été signalés chez des patients prenant du bicalutamide. Il faut mettre fin au traitement par le bicalutamide si les variations sont importantes (voir aussi Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Troubles musculo-squelettiques

Modifications de la densité osseuse

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

L'administration d'un agent de 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 chroniques, 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. Chez ces patients, il importe donc d'évaluer soigneusement les risques et les avantages d'un blocage androgénique combiné avant d'entreprendre ce type de traitement.

Troubles respiratoires

Des cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle (dont certains à l'issue fatale) ont été signalés chez des patients prenant du bicalutamide (voir aussi Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés plus souvent aux doses supérieures à 50 mg. Le bicalutamide NE doit PAS être administré à la dose de 150 mg.

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

Fonction sexuelle/reproduction

D'après les études menées chez les animaux, bicalutamide peut affecter la spermatogenèse (numération et mobilité des spermatozoïdes). Les effets à long terme de bicalutamide sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés. Même si l'effet du bicalutamide sur la spermatogenèse n'a pas été évalué chez l'humain, les patients et leurs partenaires devraient utiliser une méthode de contraception adéquate pendant un traitement par bicalutamide et pendant au moins 130 jours suivant ce traitement.

Troubles de la peau

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

Cas particuliers

Grossesse et allaitement : Le bicalutamide est contre-indiqué chez les femmes. Le bicalutamide peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Dans des études de toxicologie portant sur la reproduction, les rejetons mâles des rats (mais pas ceux des lapins) recevant des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour de bicalutamide avaient une distance anogénitale réduite et un hypospadias. Ces effets pharmacologiques ont été observés avec d'autres antiandrogènes. Aucun autre effet tératogène n'a été observé chez les lapins (recevant des doses jusqu'à concurrence de 200 mg/kg/jour) ni chez les rats (recevant des doses jusqu'à concurrence de 250 mg/kg/jour).

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

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

L'élévation possible des concentrations plasmatiques de testostérone et d'œstradiol due à la prise de bicalutamide peut donner lieu à une rétention hydrique. En conséquence, la prudence est de rigueur lorsque le bicalutamide est administré à des patients atteints d'une maladie cardiaque.

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. Cet effet pourrait se manifester sous forme de diabète ou de perte de l'équilibre glycémique dans les cas de diabète préexistant. Par conséquent, on devrait envisager une surveillance de la glycémie et/ou de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez les patients qui prennent du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH, en particulier chez les patients diabétiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Bicalutamide – Cancer de la prostate métastatique

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé et traités dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, contrôlé et à double insu comparant le bicalutamide à 50 mg une fois par jour au flutamide à 250 mg trois fois par jour, chacun en association avec un analogue de la LH-RH, les effets indésirables les plus fréquents étaient : bouffées de chaleur (53 %), asthénie (22 %), constipation (22 %), nausées (14 %), œdème périphérique (13 %), anémie (13 %), hématurie (12 %), douleur abdominale (11 %), étourdissements (10 %), gynécomastie (9 %), éruption cutanée (9 %), douleur thoracique (8 %), dysfonction érectile (7 %), flatulence (7 %), dyspepsie (7 %), perte d'appétit (6 %), sensibilité mammaire (6 %), gain pondéral (5 %), insuffisance cardiaque (4 %), dépression (4 %), sécheresse cutanée (4 %), alopécie (4 %), prurit (3 %), somnolence (3 %), infarctus du myocarde (3 %), baisse de la libido (2 %), hirsutisme (2 %) et réactions d'hypersensibilité (1 %), y compris œdème de Quincke et urticaire.

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

Des cas d'insuffisance hépatique et de pneumopathie interstitielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) ont été observés après la commercialisation du produit; des cas à l'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 du traitement imputables à des manifestations indésirables. Les manifestations indésirables qui ont le plus souvent mené au retrait du médicament à l'étude étaient les suivantes : résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (1,5 %), bouffées de chaleur (1,0 %) ainsi que nausées et vomissements (0,7 %).

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

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

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

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

Tableau 1 Incidence des manifestations indésirables ($\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes de traitement), peu importe la cause		
Manifestation indésirable	Groupe de traitement Nombre (%) de patients	
	Bicalutamide + analogue de la LH-RH (n = 401)	Flutamide + analogue de la LH-RH (n = 407)
Bouffées de chaleur	211(53)	217(53)
Douleur (générale)	142(35)	127(31)
Douleur dorsale	102(25)	105(26)
Asthénie	89(22)	87(21)

Constipation	87(22)	69(17)
Douleur pelvienne	85(21)	70(17)
Infection	71(18)	57(14)
Nausées	56(14)	54(13)
Œdème périphérique	53(13)	42(10)
Anémie ^a	51(13)	60(15)
Dyspnée	51(13)	32(8)
Diarrhée	49(12)	107(26)
Nycturie	49(12)	55(14)
Hématurie	48(12)	26(6)
Douleur abdominale	46(11)	46(11)
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)
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(8)
Fracture pathologique	17(4)	32(8)
Dépression	16(4)	33(5)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 épreuves d'évaluation de la fonction hépatique (signalés comme des manifestations indésirables)

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

Système cardiovasculaire :

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

Système nerveux central :

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

Système endocrinien :

diabète

Appareil digestif;

méléna, hémorragie rectale, sécheresse de la bouche, dysphagie, trouble gastro-intestinal, abcès périodontique, carcinome gastro-intestinal, trouble rectal, obstruction intestinale, gastrite

Sang :

ecchymoses, thrombopénie

Système immunitaire :

hypersensibilité, œdème de Quincke et urticaire

Métabolisme et nutrition :

œdème, hausse de l'azote uréique sanguin, hausse de la créatinine, déshydratation, goutte, hypercholestérolémie, hypoglycémie, hypercalcémie

Appareil locomoteur :

crampes aux jambes, troubles osseux, myalgie

Appareil respiratoire :

trouble pulmonaire, asthme, épistaxis, sinusite, effusion pleurale, modification de la voix

Peau et annexes cutanées :

sécheresse de la peau, alopécie, prurit, zona, carcinome cutané, trouble cutané, hypertrophie cutanée, hirsutisme, ulcère cutané

Organes des sens :	cataracte, vision anormale, conjonctivite
Appareil génito-urinaire :	dysurie, miction impérieuse, hydronéphrose, trouble des voies urinaires, sténose vésicale, calculs rénaux, troubles prostatiques, balanite
Organisme entier :	néoplasme, douleur au cou, fièvre, frissons, 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 sanguin et de la créatinine ainsi qu'une baisse des valeurs de l'hémoglobine et de la numération leucocytaire ont été signalées chez les patients prenant l'association bicalutamide-analogue de la LH-RH et les patients traités par l'association flutamide-analogue de la LH-RH. La hausse des enzymes hépatiques et la baisse des valeurs de l'hémoglobine ont été signalées moins fréquemment dans le groupe recevant du bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH. D'autres variations sont survenues à une incidence similaire dans les deux groupes.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Des études *in vitro* ont montré que l'énanthiomère R est un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4) ayant des effets inhibiteurs moindres sur l'activité des isoenzymes CYP 2C9, 2C19 et 2D6. Bien que des études *in vitro* aient indiqué que le bicalutamide pourrait inhiber l'isoenzyme CYP 3A4, un nombre d'études cliniques montrent qu'il est peu probable que l'ampleur de cette inhibition soit pertinente sur le plan clinique en ce qui concerne 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 dont l'indice thérapeutique est étroit (p. ex. la cyclosporine).

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

Le bicalutamide est indiqué en association avec un analogue de la LH-RH ou avec la castration chirurgicale. Étant donné que le blocage androgénique combiné allonge l'intervalle QTc, l'administration de bicalutamide en association avec un analogue de la LH-RH et des produits médicinaux connus pour allonger l'intervalle QTc ou pouvant provoquer des torsades de pointes doit être évaluée avec précaution.

De tels produits médicinaux comprennent entre autres les suivants : antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, dronedarone) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine); antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, nortriptyline); opioïdes (p. ex., méthadone); antibiotiques de type macrolide et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, azithromycine); antibiotiques de type quinolone (p. ex., moxifloxacine); antipaludiques (p. ex., quinine); antifongiques de type azole; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT3) (p. ex., ondansétron) et agonistes des récepteurs bêta2 adrénergiques (p. ex. salbutamol).

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

APO-BICALUTAMIDE à 50 mg pour le traitement du cancer de la prostate

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

Considérations posologiques dans des cas particuliers

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

SURDOSAGE

La dose unique de APO-BICALUTAMIDE provoquant des symptômes de surdosage qui menacent le pronostic vital n'a pas été établie. Dans les études chez les animaux, le bicalutamide a montré un faible potentiel de toxicité aiguë. La DL50 chez les rats et les souris excérait 2 000 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 APO-BICALUTAMIDE, on peut provoquer des vomissements si le patient est conscient. Il faut tenir compte de la probabilité d'une polythérapie chez cette population de patients. L'utilité de la dialyse est peu probable, puisque le bicalutamide est fortement lié aux protéines et largement métabolisé. Le maintien des fonctions vitales, comprenant des mesures fréquentes des signes vitaux et une surveillance étroite du patient, est indiqué.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

Le bicalutamide est un antiandrogène non stéroïdien dénué de toute autre activité endocrinienne. Le bicalutamide s'oppose de façon compétitive à l'action des androgènes en se liant aux récepteurs cytosoliques des androgènes dans le tissu cible. Cette inhibition se traduit par la régression des tumeurs prostatiques. Le bicalutamide est un racémate, et l'énanthiomère 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 9 jours. On n'a relevé aucun effet cliniquement significatif de la nourriture sur la biodisponibilité du médicament. À l'état d'équilibre, on observe des concentrations plasmatiques de l'énanthiomère R d'environ 9 mcg/ml après l'administration quotidienne de doses de 50 mg de bicalutamide. À l'état d'équilibre, l'énanthiomère R, qui est l'énanthiomère actif, représente 99 % de la concentration plasmatique de bicalutamide circulant.

Le bicalutamide se lie aux protéines dans une forte proportion (racémate, 96 %; énanthiomère R, 99,6 %). Dans le cas d'une administration quotidienne, la concentration plasmatique de l'énanthiomère R est 10 fois plus importante que celle de l'énanthiomère S, ce qui est compatible avec une demi-vie d'élimination d'environ une semaine. L'énanthiomère S est très rapidement éliminé par comparaison à l'énanthiomère R. Le bicalutamide est largement métabolisé tant par oxydation que par glucuronidation; l'élimination des métabolites se fait presque également par les voies rénale et biliaire.

Cas particuliers

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

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

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

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le médicament entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-BICALUTAMIDE en comprimés à 50 mg : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « BIC » au-dessus du chiffre « 50 », de l'autre, contient 50 mg de bicalutamide. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

En plus du principe actif, le bicalutamide, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre, silice colloïdale, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

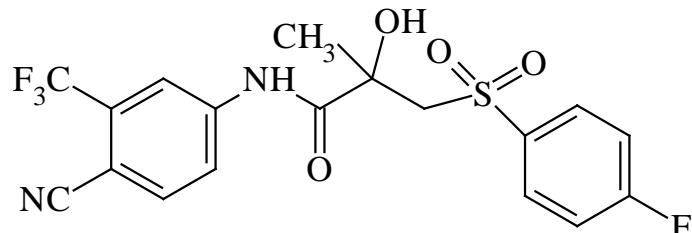
Dénomination commune :

Bicalutamide

Nom chimique :

- 1) Propanamide, *N*-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)-phényl]-3-[(4-fluorophényl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-méthyl-, (±)-;
- 2) (±)-4'-Cyano- α,α,α -trifluoro-3-[(*p*-fluorophényl)sulfonyl]-2-méthyl-*m*-lactotoluidide.

Formule moléculaire et masse moléculaire C₁₈H₁₄N₂O₄F₄S; 430,37g/mol



Formule développée

Propriétés physicochimiques

Le bicalutamide est une poudre blanche ou blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le chloroforme et dans l'éthanol absolu, modérément soluble dans le méthanol et soluble dans l'acétone et le tétrahydrofurane. Son pK_a est d'environ 12.

Intervalle de fusion :

191 – 193 °C (cristaux d'un mélange 1:1 (v/v) d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à dose unique, à double insu et avec permutation de traitement a été menée auprès de 81 volontaires de sexe masculin (de 19 à 45 ans) en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du bicalutamide ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique d'APO-BICALUTAMIDE (bicalutamide) ou de CASODEX® en comprimés. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative Bicalutamide en comprimés (dose unique de 50 mg : 1 comprimé à 50 mg) Sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	APO-BICALUTAMIDE en comprimés	Casodex® en comprimés†	Rapport des moyennes géométriques (%)§	Intervalle de confiance à 90 %§
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	49 791,27 50 441,87 (17)	57 676,51 58 608,96 (18)	86,33	80,94 – 92,07
ASC _∞ (ng·h/ml)	156 501,31 178 242,54 (58)	189 704,89 234 571,32 (98)	82,50	66,39 – 102,51
C _{max} (ng/ml)	894,27 908,91 (19)	1 022,71 1 042,31 (20)	87,44	81,50 – 93,82
T _{max} (h)	37,38 (29)	34,10 (40)		
t _{1/2} (h)	128,69 (68)	159,44 (127)		

¶ Exprimé(e) en moyenne arithmétique (CV en %) seulement
 § Basé sur la moyenne des moindres carrés
 † Les comprimés Casodex® sont fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., et ont été achetés au Canada.

Aspects démographiques et plan de l'étude

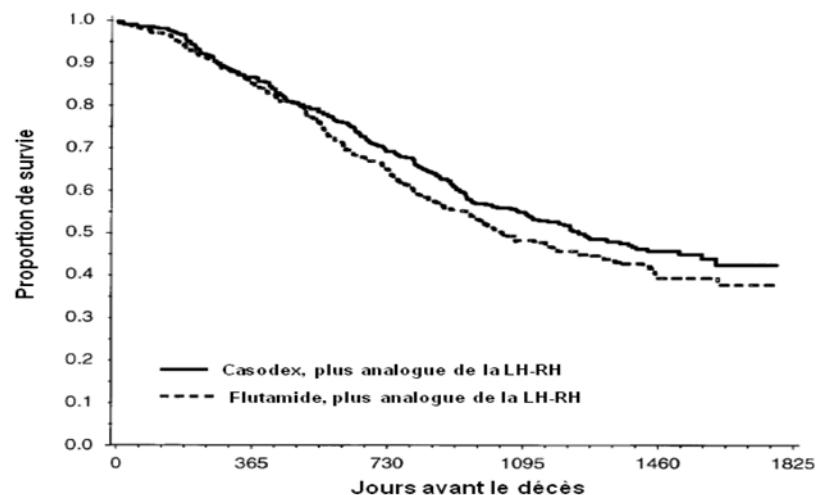
Dans un vaste essai clinique multicentrique de non-infériorité, mené à double insu, le principal critère d'évaluation était le délai avant un échec thérapeutique. Huit cent treize (813) patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé et non traité ont été répartis de façon aléatoire en deux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

Résultats de l'étude

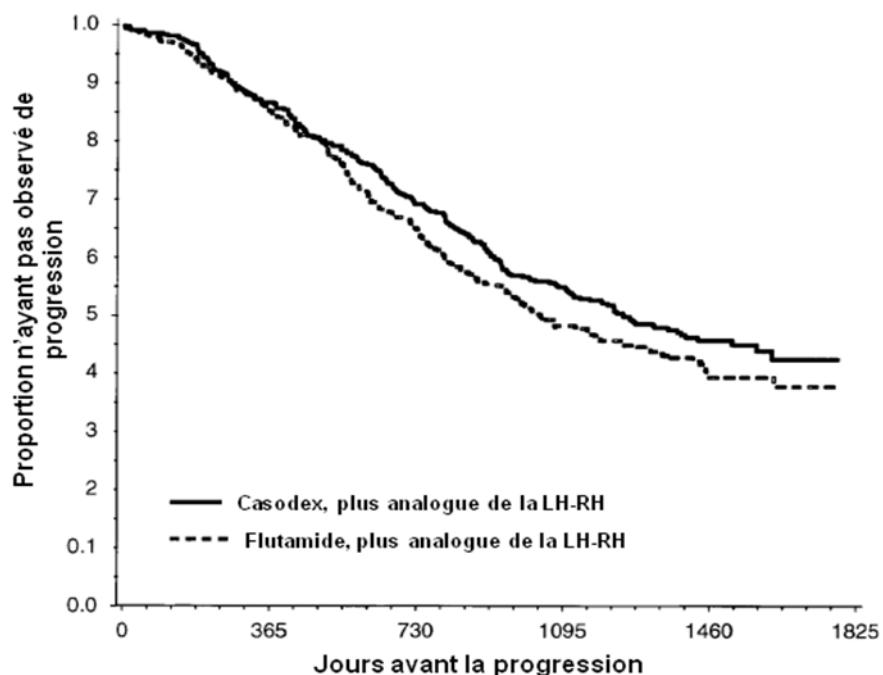
L'homologation du produit était fondée sur un suivi médian de 49 semaines, qui a montré que le traitement par le bicalutamide et un analogue de la LH-RH a été associé à une prolongation statistiquement significative ($p = 0,005$) du délai avant un échec thérapeutique. Au terme d'un suivi plus long (médiane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

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

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



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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamique

In vitro

Le bicalutamide se lie aux récepteurs androgéniques de l'hypophyse des rats et à ceux de la prostate des rats, des chiens et des humains. Dans des expériences de déplacement de la liaison dans lesquelles un radioligand est utilisé, des doses graduées de bicalutamide inhibent la fixation de l'androgène synthétique [³H]-R-1881. Quand on utilise le récepteur des androgènes de la prostate de rat, les courbes de déplacement sont parallèles pour le bicalutamide, l'antiandrogène hydroxyflutamide, le R-1881 et le ligand naturel 5 α -dihydrotestostérone.

Chez le rat, le bicalutamide se lie environ 50 fois moins efficacement que la 5α -dihydrotestostérone et environ 100 fois moins efficacement que le R-1881 aux récepteurs androgéniques, mais il a une affinité environ 4 fois plus grande pour le récepteur androgénique de la prostate et 10 fois plus grande pour le récepteur androgénique de l'hypophyse que l'hydroxyflutamide. Les affinités relatives du bicalutamide pour les récepteurs androgéniques de la prostate du chien et de l'humain sont similaires à celles qui sont observées pour le rat et, cette fois encore, plus importantes que celles de l'hydroxyflutamide. Le bicalutamide n'a pas d'effet sur la 5α -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'énanthiomère R sont des antiandrogènes au moins 1 000 fois plus puissants que l'énanthiomère S, qui est très peu puissant. Chez les rats castrés immatures, une dose de 0,5 mg/kg de bicalutamide administrée 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 mcg/kg). Chez les rats matures indemnes, plusieurs études révèlent que le bicalutamide provoque une réduction, liée à la dose, du poids des organes sexuels annexes. Dans ces études, le bicalutamide n'a eu qu'un effet minime sur la lutéostimuline et la testostérone.

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

Singe : Des études longitudinales chez les singes, dont 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 (de 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 montre un profil pharmacocinétique énanthiométrielectif chez le rat, le chien et l'humain, où l'énanthiomère R est éliminé lentement, en particulier chez le chien et l'humain. Par conséquent, il y a accumulation de cet énanthiomère lorsque l'administration est quotidienne. C'est chez l'humain que le rapport à l'état d'équilibre entre l'énanthiomère R et l'énanthiomère S est le plus élevé (~ 100:1); ce rapport est moins élevé chez le rat (~ 14:1) et est encore moins chez le chien (~ 3:1).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans les études chez l'animal, le bicalutamide a montré un faible potentiel de toxicité aiguë. La DL50 était supérieure à 2 000 mg/kg chez la souris, le rat et le chien, et à 200 mg/kg chez le lapin.

Toxicité à long terme

Les études sur l'administration de doses multiples incluaient des études de 1, 6 et 12 mois chez le rat et le chien (voir le tableau suivant).

Tableau 2 Toxicité à long terme					
ESPÈCE	DURÉE	N ^{bre} D'ANIMAUX/GROUPE	VOIE	DOSE mg/kg/jour	EFFETS
Rat Wistar	1 mois	28-40 M* + 28-40 F*	Orale	0, 25, 100, 500	Hausses liées au médicament, mineures et réversibles (< 10 %), des concentrations plasmatiques d'albumine et de protéines totales dans les groupes III et IV. Atrophie de la prostate et des vésicules séminales à toutes les doses, et augmentation liée au médicament et réversible du poids du foie (21 % et 35 % pour les mâles des groupes III et IV, 36 %, 55 % et 90 % pour les femelles des groupes II-IV) et des surrénales (24 % et 50 % pour les mâles des groupes III et IV, et 16 % et 27 % pour les femelles des groupes III et IV). Modifications microscopiques compatibles avec l'activité antiandrogène (p. ex. atrophie de la prostate ventrale et des vésicules séminales, hyperplasie des cellules de Leydig). On a constaté des modifications compatibles avec l'induction enzymatique dans le foie chez les groupes recevant bicalutamide et une aggravation minime ou légère de la nécrose de la zone corticale des glandes surrénales chez les animaux recevant bicalutamide, ainsi qu'une hypertrophie minime ou légère de l'épithélium folliculaire accompagnée d'une sécrétion moins abondante de la substance colloïde par la thyroïde chez les groupes traités. On a par ailleurs constaté une augmentation, liée à la dose, des basophiles et du contenu en ARN du cytoplasme hépatocytaire dans tous les groupes traités par bicalutamide ainsi qu'une augmentation du reticulum endoplasmique agranulaire chez certains animaux du groupe IV.
Rat Wistar	6 mois	30-57 M* + 30-57 F*	Orale	0, 10, 50, 250	On a noté de légère et réversible de l'albumine et des protéines plasmatiques ainsi qu'une diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobinémie ont été observées dans tous les groupes recevant le bicalutamide. Diminution attendue réversible de la taille de la prostate et des vésicules séminales (à toutes les doses) ainsi que des testicules (groupes III et IV); certains mâles du groupe IV présentaient une hypertrophie testiculaire. Accroissement du poids des surrénales dans tous les groupes; augmentation du poids du foie, des reins, du cœur (femelles uniquement) et de l'encéphale sans modification histologique notable. Changements histopathologiques constatés au niveau de la prostate et des vésicules séminales (atrophie), des testicules (atrophie des tubes séminifères et hyperplasie leydigienne), des ovaires (hyperplasie des cellules thécales de la granulosa), des surrénales (allant d'une hypertrophie corticale à une vacuolisation corticale), de l'hypophyse chez les mâles (cellules de castration) et de la thyroïde (hypertrophie des cellules épithéliales). Nombre de ces changements se sont atténués ou résorbés 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.
Rat Wistar	12 mois	33-45 M* + 33-45 F*	Orale dans la nourriture	0, 5, 15, 75	Incidence accrue de cas de testicules atrophiés/flasques dans les groupes III et IV, légère réduction du poids corporel des mâles, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase et faible réduction réversible de l'hémoglobinémie et des indices connexes chez les femelles du

Tableau 2 Toxicité à long terme				
				<p>groupe IV. Légère augmentation des protéines plasmatiques totales. Accroissement du poids du foie dans les groupes III et IV avec hypertrophie hépatocytaire et basophilie, reliée à l'induction du système d'oxygénase à fonction mixte. D'autres changements histologiques étaient limités à l'appareil reproducteur et à certains organes endocriniens – poids accru des surrénales, hypertrophie de l'épithélium folliculaire de la thyroïde, hyperplasie de l'épithélium folliculaire et basophilie colloïdale, atrophie des tubes séminifères (groupes III et IV), atrophie de la prostate et des vésicules séminales. Mise à part l'atrophie testiculaire, les changements se sont résorbés ou atténués à la suite de l'arrêt du traitement. On a constaté une augmentation du nombre de tumeurs pour trois organes hormonodépendants, nommément les tumeurs leydiggiennes 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>
Chien Beagle	6 semaines	2 M + 2 F	Orale	0, 25, 75, 150
Chien Beagle	6 mois	5-8 M* + 5-8 F*	Orale	0; 2,5; 10; 100

Tableau 2 Toxicité à long terme					
					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.
Chien Beagle	12 mois	5-8 M* + 5-8 F*	Orale	0; 1; 2,5; 50	Raccourcissement de l'intervalle P-R moyen dans les groupes III et IV (7 à 16 % et 16 à 22 % respectivement). Augmentation du poids du foie et légère élévation de la phosphatase alcaline dans le groupe IV en raison de l'induction enzymatique. Augmentation des taux plasmatiques de glucose, d'urée, de cholestérol et d'alanine aminotransférase dans le groupe IV attribuable à l'activité antiandrogène. On a noté une perte de poids et une atrophie de la prostate, des modifications au niveau des testicules (hyperplasie des cellules de Leydig, exfoliation des cellules épithéliales des tubes séminifères, interruption de la maturation) et des épидidymes (hyperplasie du stroma, atrophie du canal épидidymaire 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 la forte dose. On a par ailleurs observé un gain pondéral et une vacuolisation du cortex des surrénales (à toutes les doses) ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie corticales (groupes III et IV); à l'arrêt du traitement, l'augmentation du poids des surrénales et la vacuolisation ont semblé régresser, mais l'hyperplasie corticale était encore présente.

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

Pouvoir cancérogène

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

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

Pouvoir mutagène

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

Reproduction et tératologie

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

		Tableau 4 Reproduction et tératologie				
ESPECE	DUREE	N ^{bre} D'ANIMAUX/ GROUPE	voie	DOSE mg/kg/jour	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 précoital et le délai requis pour un accouplement réussi étaient plus longs lors du premier appariement, mais aucun effet n'a été observé sur la fertilité après un accouplement réussi. Ces effets avaient disparu 7 semaines après la fin d'une période de traitement de 11 semaines.
Rat Wistar	2 semaines avant l'accouple- ment jusqu'à la mise bas et la lactation	6 M + 6 F	Orale	0, 10, 250	Fertilité de la femelle	Aucun effet n'a été constaté chez les femelles traitées (10 et 250 mg/kg/jour) ni chez leurs rejetons femelles. Sur le plan de l'activité antiandrogène, on a noté une féminisation conduisant à un hypospadias chez les rejetons mâles des femelles de tous les groupes traités. Les rejetons mâles touchés étaient aussi impuissants
Rat Wistar	jours 6-15	20 gravides/groupe**	Orale	0, 1, 10, 50, 250	Tératologie	Les rejetons des rats recevant 0, 1, 10, 50 et 250 mg/kg/jour et des lapins traités par 0, 10, 50 et 200 mg/kg/jour n'ont montré aucun signe d'effet tératogène ni d'anomalie à l'égard du développement.
Lapin Dutch Belled	jours 6-18	20 gravides/groupe***	Orale	0, 10, 50, 200	Tératologie	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 foetus 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.

* Jusqu'à 12 semaines

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

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