

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flutan 250 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ SI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține flutamidă 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 295,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, convexe, de culoare galbenă, prevăzute cu linie mediană pe una din fețe, cu diametrul de 12 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul carcinomului de prostată în stadiu avansat, în care este indicată supresia efectelor testosteronului.

Ca tratament inițial, în asociere cu un agonist LHRH sau ca tratament adjuvant la pacienții cărora li se administrează deja tratament cu agonist LHRH.

La pacienții castrați chirurgical.

Tratamentul pacienților care nu au răspuns la alte forme de tratament hormonal sau la pacienții care nu pot tolera un astfel de tratament.

Flutan este indicat pentru tratamentul carcinomului de prostată localizat, în stadii B₂-C₂ (T_{2b}-T₄) pentru scăderea volumului tumoral, controlul sporit al tumorii și extinderea perioadei de supraviețuire în afara bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 250 mg flutamidă (un comprimat Flutan) de 3 ori pe zi, administrată oral la intervale de 8 ore.

Atunci când flutamida este utilizată ca tratament inițial în asociere cu un agonist LHRH, poate să apară o scădere mai accentuată a incidenței și severității reacției inflamatorii determinată de acesta, dacă flutamida este administrată înainte și nu concomitent cu agonistul. De aceea, se recomandă ca administrarea flutamidei, 250 mg flutamidă (un comprimat Flutan) de 3 ori pe zi, să înceapă simultan sau cu cel puțin 3 zile înaintea inițierii terapiei cu agonistul LHRH și să fie apoi continuată cu aceeași doză.

Pentru tratamentul carcinomului de prostată localizat, doza recomandată este de 250 mg flutamidă (un comprimat Flutan) de 3 ori pe zi, la intervale de 8 ore. Dacă agonistul LHRH este inclus în schema terapeutică, Flutan trebuie administrat simultan sau cu cel puțin 3 zile înaintea introducerii agonistului LHRH. Administrarea flutamidei trebuie să înceapă cu 8 săptămâni înaintea tratamentului radioterapic și

să continue pe întreg parcursul acestuia (de obicei aproximativ 8 săptămâni), în total o durată de aproximativ 16 săptămâni.

Insuficiență renală

Principala cale de excreție a flutamidei și a metaboliților săi este cea renală. Se recomandă prudență la pacienții cu afecțiuni renale, dar scăderea dozei este puțin probabil să fie necesară.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea flutamidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu în cazul administrării de flutamidă timp îndelungat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Flutan este indicat exclusiv utilizării la bărbați.

Nu se recomandă administrarea în caz de insuficiență hepatică severă sau antecedente de afectare hepatică determinată de administrarea de flutamidă.

În timpul tratamentului cu flutamidă au fost raportate creșteri ale concentrațiilor serice ale transaminazelor, icter colestatic, necroză hepatică și encefalopatie hepatică. De obicei, modificările hepatice au fost reversibile la întreruperea tratamentului sau scăderea dozei, deși, ocazional, au fost raportate decese în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă tratați cu flutamidă.

Se recomandă monitorizarea funcției hepatice în timpul tratamentului, în special la pacienții care urmează tratament îndelungat. Monitorizarea testelor de laborator trebuie efectuată lunar în primele 4 luni urmând ca după aceea să se efectueze periodic, precum și la primul semn de afectare hepatică (de exemplu prurit, icter, urini hiperchrome, greață, vărsături, anorexie persistentă, durere la nivelul hipocondrului drept sau simptome pseudo-gripale inexplicabile). Creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la valori de 3 ori limita superioară a normalului impune întreruperea tratamentului.

Dacă pacientul prezintă rezultate ale testelor de laborator care indică leziuni hepatice sau icter, în absența metastazelor hepatice confirmate de biopsie, tratamentul cu Flutan trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului de lungă durată la pacienții care nu au suferit castrare medicală sau chirurgicală, trebuie efectuată periodic spermograma. La acești pacienți, administrarea de flutamidă tinde să crească concentrațiile plasmatice de testosteron și estradiol.

Deoarece poate să apară retenția hidrosalină, acest medicament trebuie administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiace.

Datorită conținutului în lactoză, se recomandă prudență în caz de galactozemie congenitală, sindrom de malabsorbție a glucozei și galactozei, prin deficit de lactază.

În caz de cianoză, trebuie determinată methemoglobinemia. Tratamentul trebuie întrerupt dacă methemoglobinemia are valori > 5%.

La unii pacienți a fost raportată modificarea de culoare a urinei (în verde – gălbui), datorată flutamidei și/sau metaboliților acesteia.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții tratați timp îndelungat cu warfarină s-au înregistrat creșteri ale timpului de protrombină după începerea administrării flutamidei în monoterapie. De aceea, se recomandă o monitorizare atentă a timpului de coagulare în timpul și până la 8 zile după întreruperea tratamentului cu flutamidă. Poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulant oral dacă flutamida se administrează concomitent cu warfarina

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Flutan este indicat numai pentru utilizarea la pacienții de sex masculin. Nu s-au efectuat studii în cazul femeilor gravide sau care alăptează. Trebuie avută în vedere posibilitatea ca Flutan să afecteze fătul dacă este administrat la gravide sau ca acesta să fie prezent în laptele matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Flutan nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar pacienții trebuie atenționați asupra posibilității apariției unor reacții adverse (somniale, tulburări de acuitate vizuală) care pot afecta aceste capacități.

4.8 Reacții adverse

Monoterapie:

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la administrarea flutamidei sunt ginecomastie și/sau durere la nivelul glandelor mamare, uneori însoțite de galactoree. Aceste reacții sunt reversibile la scăderea dozei sau întreruperea tratamentului.

Flutamida are un potențial redus de a determina tulburări cardiovasculare, iar, în comparație cu dietilstilbestrolul, acest potențial este semnificativ mai mic.

Reacții adverse rare: diaree, greață, vărsături, creșterea apetitului, insomnie, oboseală, disfuncție hepatică tranzitorie și hepatită (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse foarte rare: scăderea libidoului, disconfort abdominal, anorexie, dureri de tip ulceros, pirozis, constipație, edem, echimoze, herpes zoster, prurit, sindrom pseudolupic, cefalee, amețeli, stare de slăbiciune, stare generală de rău, tulburări de acuitate vizuală, sete, durere toracică, anxietate, depresie, limfedem.

Rar, s-a semnalat scăderea numărului de spermatozoizi.

Tratament asociat

În studiile clinice, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul administrării de flutamidă în asociere cu un agonist LHRH au fost: bufeuri, scăderea libidoului, impotență, diaree, greață și vărsături. Cu excepția diareei, celelalte reacții adverse apar și la administrarea în monoterapie a agonistului LHRH, având o frecvență comparabilă.

Incidența crescută a ginecomastiei observată la administrarea flutamidei în monoterapie s-a redus considerabil în cazul administrării terapiei asociate.

Rar, pacienții au prezentat anemie, leucopenie, tulburări gastro-intestinale nespecifice, anorexie, iritație și eritem la locul injecției, edem, simptome neuromusculare, icter, simptome la nivelul tractului genito-urinar, hipertensiune arterială, reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (somniale, depresie, stare de confuzie, anxietate, stare de nervozitate) și trombocitopenie.

Foarte rar, au apărut manifestări pulmonare, hepatită și fotosensibilizare.

Alte reacții adverse

Tulburări hepatice: encefalopatie hepatică, necroză hepatică și icter colestatic.

Foarte rar, au fost raportate cazuri de hepatită severă, cu evoluție letală. De obicei, modificările hepatice au fost reversibile la întreruperea tratamentului sau scăderea dozei.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de fotosensibilitate de diferite tipuri, erupții veziculare, necroze epidermice, eritem și ulcerații.

Tulburări renale și ale căilor urinare: urini de culoare verde-galbui, datorită flutamidei și/sau metaboliților acesteia.

Tulburări ale aparatului genital și sânului: au fost raportate 2 cazuri de carcinom mamar la pacienții cărora li s-a administrat flutamidă. Într-unul dintre cazuri a fost semnalată agravarea unui nodul preexistent, care a fost detectat înaintea inițierii monoterapiei cu flutamidă la un pacient cu hipertrofie prostatică benignă. După excizie, s-a stabilit diagnosticul de carcinom ductal slab diferențiat. Cel de-al

doilea caz raportat a semnalat prezența ginecomastiei și a unui nodul observat la 2, respectiv 6 luni după inițierea monoterapiei cu flutamidă pentru carcinom de prostată în stadiu avansat. La 9 luni după instituirea terapiei, nodulul a fost excizat și diagnosticat ca tumoră ductală invazivă moderat diferențiată, în stadiul T₄N₀M₀, G₃, fără metastaze.

De asemenea, au fost raportate valorile anormale ale rezultatelor testelor de laborator, inclusiv modificări ale funcției hepatice, concentrații crescute ale azotului ureic în sânge și, rareori, concentrații crescute ale creatininemiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Administrarea unor doze mari de flutamidă la animale a determinat: hipoactivitate, piloerecție, bradipnee, ataxie și/sau lăcrimare, anorexie, sedare, vărsături și methemoglobinemie.

Nu s-a stabilit doza unică de flutamidă asociată în mod curent simptomelor de supradozaj sau considerată a pune în pericol viața pacientului.

În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului. Deoarece flutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este posibil ca dializa să nu fie eficientă în tratamentul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, antiandrogeni, codul ATC: L02BB01.

Flutamida este un antiandrogen anilidic, nesteroidian, cu administrare pe cale orală. În studiile efectuate la animale, flutamida a demonstrat efect antiandrogenic puternic. Flutamida se leagă la nivelul receptorilor androgenici din citosol și inhibă competitiv captarea și/sau legarea androgenilor în țesuturile țintă, interferând astfel cu acțiunea androgenilor la nivel celular. Când flutamida se administrează pacienților supuși castrării medicale sau chirurgicale, se obține supresia activității androgenice testiculare și suprarenaliene.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Flutamida se absoarbe rapid și complet după administrare pe cale orală. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (94-96% pentru flutamidă, 92-94% pentru metabolitul său activ, 2-hidroxiflutamida, la starea de echilibru).

Studiile asupra flutamidei marcate cu izotopi radioactivi arată o metabolizare rapidă și marcată. Au fost identificați cel puțin 6 metaboliți. Metabolitul principal este derivatul alfa-hidroxilat, 2-hidroxiflutamida, care este activ. Alt metabolit este 4-nitro-3-fluoro-metilnilina, care poate determina efecte toxice anilinice, de exemplu icter colestatic, anemie hemolitică, methemoglobinemie la persoanele susceptibile. Timpul de înjumătățire plasmatică al flutamidei la starea de echilibru, este de aproximativ 7,8 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al metabolitului activ - 2-hidroxiflutamida - este de aproximativ 6 ore. Valori mai mari se obțin la vârstnici, aproximativ 8 ore de la administrarea unei doze unice și aproximativ 9,6 ore la starea de echilibru, și la pacienții cu insuficiență renală cronică (clearance al creatininei <28 ml/min). Aproximativ 94% din doza administrată se excretă în urină și 4% în materiile fecale, în primele 3 zile.

5.3 Date non-clinice de siguranță

Într-o serie de teste de screening, flutamida nu a demonstrat potențial mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Croscarmeloză sodică
Povidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină

Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A se ține blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MEDOCHEMIE LTD.
P.O. Box 51409 Limassol, CY-3505
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11473/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: iunie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019