

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

FLUTAMIDE Fidia 250 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: flutamide 250 mg.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

FLUTAMIDE Fidia è indicato quale monoterapia (con o senza orchiectomia) o in associazione con un agonista LHRH, del carcinoma prostatico in stadio avanzato sia di pazienti non precedentemente sottoposti ad alcuna terapia specifica sia di quelli che non hanno risposto o che sono divenuti refrattari al trattamento ormonale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata, salvo diversa prescrizione medica, in monoterapia o in associazione, è di 1 compressa da 250 mg tre volte al giorno. In combinazione con un LHRH-agonista, la somministrazione dei due farmaci può essere iniziata contemporaneamente oppure la somministrazione di FLUTAMIDE Fidia può essere iniziata 24 ore prima dell'inizio della somministrazione di LHRH-agonista.

#### 4.3 Controindicazioni

Flutamide Fidia compresse è controindicata nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Insufficienza epatica - In caso di compromessa funzionalità epatica, il trattamento a lungo termine con flutamide deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima di iniziare il trattamento. La terapia con flutamide non deve essere iniziata in pazienti con livelli di transaminasi sierica superiori di 2-3 volte i valori normali.

Essendo stati riportati casi di anormalità dei valori di transaminasi, ittero colestatico, necrosi epatica, ed encefalopatia epatica associati all'uso di flutamide compresse o capsule, deve essere considerata l'esecuzione periodica dei test di funzionalità epatica. Tali patologie epatiche sono risultate usualmente reversibili dopo interruzione della terapia; tuttavia, ci sono state segnalazioni di morte conseguenti a grave insufficienza epatica associate all'uso di flutamide compresse o capsule. Un appropriato controllo dei valori di laboratorio relativi alla funzionalità epatica deve essere eseguito mensilmente per ogni paziente nei primi 4 mesi, e poi periodicamente o alla comparsa dei primi segni/sintomi di disfunzione epatica (ad esempio prurito, urine scure, anoressia persistente, ittero, dolorabilità del quadrante superiore destro o sintomi "simil-influenzali" inspiegabili). La terapia con flutamide compresse o capsule deve essere interrotta se il paziente presenta evidenza di laboratorio di insufficienza epatica o di ittero, in assenza di metastasi epatiche

confermate biotticamente, o se i livelli di transaminasi sierica superano di 2-3 volte i valori normali, anche in pazienti asintomatici.

L'uso di flutamide è indicato solo nei pazienti di sesso maschile

Durante il trattamento, vanno utilizzati adeguati metodi contraccettivi.

Flutamide deve essere utilizzata con cautela in pazienti con disturbi della funzionalità renale.

Flutamide può elevare i livelli plasmatici di testosterone e di estradiolo, e provocare ritenzione idrica. Nei casi più severi, ciò può portare ad un aumento di rischio di angina e insufficienza cardiaca. Pertanto, flutamide deve essere usata con cautela in pazienti con disturbi cardiovascolari. Flutamide può aggravare gli edemi o i gonfiori cavigliari in pazienti soggetti a tali disturbi.

Un aumentato livello plasmatico di estradiolo può predisporre a eventi tromboembolitici.

Nei pazienti che vengono trattati a lungo termine e che non sono stati sottoposti a castrazione medica o chirurgica, deve essere controllata periodicamente la conta spermatica.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Il paziente non dovrebbe interrompere o alterare lo schema posologico senza consultare il medico.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (vedere anche il paragrafo 4.4)**

Non sono state segnalate interazioni tra flutamide e leuprorelina; comunque, in caso di terapia combinata di flutamide compresse o capsule e un farmaco agonista LHRH, sono da tenere in considerazione i possibili effetti indesiderati di ognuno dei prodotti.

In pazienti sottoposti a trattamento con un anticoagulanti orali si sono osservati incrementi del tempo di protrombina quando viene iniziata la terapia con flutamide compresse o capsule. Perciò è raccomandato uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'anticoagulante quando flutamide compresse o capsule viene somministrata concomitantemente agli anticoagulanti orali.

Sono stati riportati casi di aumento della concentrazione plasmatica di teofillina.

La somministrazione concomitante di altri farmaci potenzialmente epatotossici deve essere consentita solo dopo attenta valutazione dei benefici e dei rischi.

Data la nota tossicità epatica e renale del prodotto, un consumo eccessivo di bevande alcoliche va evitato.

#### 4.6 **Gravidanza e allattamento**

L'uso di FLUTAMIDE Fidia compresse è indicato solo nei pazienti di sesso maschile. Durante il trattamento, vanno utilizzati adeguati metodi contraccettivi.

Flutamide compresse o capsule può causare danni fetali nel caso di somministrazione a donne in gravidanza. In studi condotti su animali, gli effetti tossici sulla capacità riproduttiva sono stati correlati all'attività antiandrogena di questo farmaco. Si è verificata una diminuzione della sopravvivenza alle 24 ore nella progenie di ratti trattati durante gravidanza con flutamide a dosi giornaliere di 30, 100, o 200 mg/kg (rispettivamente circa 3, 9, e 19 volte la dose prevista nell'uomo). Nel feto dei ratti trattati con i due dosaggi più alti è stato osservato un lieve aumento di variazioni minori nello sviluppo dei segmenti sternali e delle vertebre. Ai due dosaggi più alti si è verificata anche la femminilizzazione dei maschi. Nella prole di conigli a cui è stata somministrata la dose più alta (15 mg/kg al giorno; equivalente a 1,4 volte la dose prevista nell'uomo), è stata osservata una diminuzione della frequenza di sopravvivenza.

Nessun studio è stato condotto in donne in gravidanza o in allattamento. Perciò, si deve considerare la possibilità che la flutamide compresse o capsule possa causare danni fetali nel caso di somministrazione a donne in gravidanza, o che possa essere presente nel latte materno durante l'allattamento.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi con flutamide sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sono state segnalate possibili reazioni avverse quali affaticamento, capogiri e confusione, che possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

##### ***Monoterapia –***

Le reazioni avverse alla flutamide compresse o capsule segnalate più frequentemente sono ginecomastia e/o dolorabilità mammaria, talora accompagnate da galattorrea. Tali reazioni solitamente scompaiono in seguito all'interruzione del trattamento o alla riduzione del dosaggio.

La flutamide compresse o capsule presenta scarsa attività sul sistema cardiovascolare, e comunque una attività significativamente minore rispetto a quella osservata con dietilstilbestrolo.

##### ***Terapia in associazione (con LHRH-agonisti)***

Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza nel corso della terapia di associazione di flutamide compresse o capsule con agonisti LHRH sono: vampate di calore, diminuzione della libido, impotenza, diarrea, nausea e vomito. Con l'eccezione della diarrea, questi effetti collaterali si presentano notoriamente in corso di trattamento con -agonisti LHRH in monoterapia, ad una frequenza confrontabile.

L'alta incidenza di ginecomastia osservata a seguito di trattamento con flutamide compresse o capsule in monoterapia veniva ridotta in modo marcato con la terapia in associazione. Nel corso degli studi clinici non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'incidenza di ginecomastia tra i gruppi in trattamento con placebo e quelli in trattamento con flutamide e -agonista LHRH.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Classe Sistemica/Organo</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Terapia di associazione con LHRH-agonisti</b>
<b>Esami diagnostici</b>		
Comune:	Insufficienza epatica transitoria	
Raro:		azoto ureico ematico (BUN) elevato, valori elevati di creatinina sierica
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Raro:	Linfedema	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
Molto raro:		Anemia emolitica, anemia macrocitica, metemoglobinemia, solfoemoglobinemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Raro:	Capogiri, cefalea	Torpore, confusione, nervosismo
<b>Patologie dell'occhio</b>		
Raro:	Visione offuscata	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Molto raro:		Sintomi a livello polmonare (ed es. Dispnea), malattia polmonare interstiziale
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Molto comune:		Diarrea, nausea, vomito
Comune:	Diarrea, nausea, vomito	
Raro:	Disturbi gastrointestinali non specifici, dolore epigastrico, costipazione	Disturbi gastrointestinali non specifici
<b>Patologie renali and urinarie</b>		
Raro		Sintomi genitourinari
Molto raro		Modifiche del colore delle urine ad ambra o giallo-verde
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Raro:	Prurito, ecchimosi	Rash
Molto raro:	Reazioni di fotosensibilità	Reazioni di fotosensibilità, eritema, ulcerazioni, necrolisi epidermica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Raro:		Sintomi neuromuscolari

<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>		
Comune:	Aumento dell'appetito	
Raro:	Anoressia	Anoressia
Molto raro:		Iperglicemia, peggioramento del diabete mellito
<b><i>Infezioni e infestazioni</i></b>		
Raro:	Herpes zoster	
<b><i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i></b>		
Molto raro	Neoplasia del seno nell'uomo *	
<b><i>Patologie vascolari</i></b>		
Molto comune:		Vampate di calore
Raro:	Vampate di calore	Ipertensione
Non noto:		Tromboembolia
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>		
Comune:	Stanchezza	
Raro:	Edema, debolezza, malessere, sete, dolore toracico	Edema, irritazione cutanea al sito di iniezione
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>		
Raro:	Sindrome simil-lupoide	
<b><i>Patologie epatobiliari</i></b>		
Comune:	Epatite	
Non comune:		Hepatitis
Raro:		Disfunzione epatica, ittero
Molto raro:		Ittero colestatico, encefalopatia epatica, necrosi cellulare epatica, epatotossicità con esito fatale
<b><i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i></b>		
Molto comune:	Ginecomastia e/o dolorabilità mammaria, galattorrea	Diminuzione della libido, impotenza.
Non comune:		Ginecomastia
Raro:	Diminuzione della libido, riduzione della conta spermatica	
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>		
Comune:	Insonnia	
Raro:	Ansia, depressione	Depressione, ansia

\*Vi sono state poche segnalazioni di neoplasie maligne del seno nell'uomo in pazienti in terapia con flutamide compresse. Una riguardava l'aggravamento di un nodulo preesistente che era stato rilevato tre-quattro mesi prima dell'avvio della monoterapia con flutamide in un paziente con ipertrofia prostatica benigna. Dopo rimozione, questo fu diagnosticato quale carcinoma del dotto scarsamente differenziato. L'altra segnalazione riguardava ginecomastia ed un nodulo rilevati rispettivamente due e sei mesi dopo l'avvio della monoterapia con flutamide per il trattamento del carcinoma prostatico in stadio avanzato.

Dopo nove mesi dall'avvio della terapia il nodulo è stato rimosso e diagnosticato quale tumore invasivo del dotto moderatamente differenziato di stadio T4N0M0, G3.

Alterazioni micronodulari del seno possono verificarsi con una frequenza non comune.

Un aumento del testosterone sierico è inizialmente possibile, durante monoterapia con flutamide; inoltre, sono riscontrabili vampate di calore e modifiche delle caratteristiche della capigliatura.

In seguito alla commercializzazione di flutamide sono stati riportati casi, di cui non è nota la frequenza, di scompenso renale acuto, nefrite interstiziale, e ischemia miocardica.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi condotti negli animali utilizzando flutamide da sola, i segni di sovradosaggio comprendevano ipoattività, piloerezione, respirazione lenta, atassia e/o lacrimazione, anoressia, sedazione, emesi e metaemoglobinemia.

Non sono stati riportati effetti indesiderati gravi in studi clinici con flutamide compresse o capsule in dosi fino a 1500 mg al giorno per periodi fino a 36 settimane. Gli effetti indesiderati segnalati in tali studi comprendevano ginecomastia, dolorabilità del seno e aumento dei valori ematici di aspartato aminotransferasi (AST).

Non è stata definita la dose singola di flutamide compresse o capsule in grado di provocare l'insorgenza di sintomi da sovradosaggio o di mettere in pericolo la vita del paziente.

Poichè flutamide compresse o capsule presenta un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, la dialisi può non essere di alcuna utilità nel trattamento di un sovradosaggio. Come nel trattamento di un sovradosaggio con qualsiasi altro farmaco, si deve tener presente che possono essere stati assunti anche altri farmaci. Sono altresì consigliate misure di supporto generali, comprendenti un monitoraggio frequente dei segni vitali ed una attenta osservazione del paziente. Può essere preso in considerazione il lavaggio gastrico.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Flutamide, un acetanilide, è un antiandrogeno non steroideo, attivo per via orale, caratterizzato da potenti effetti antiandrogeni, grazie alla sua capacità di inibire la captazione e/o il legame nucleare degli androgeni a livello delle cellule dei tessuti bersaglio.

Flutamide possiede effetti antiandrogeni altamente specifici, principalmente diretti verso la prostata, che rappresenta l'organo bersaglio.

I dati biomedici dimostrano che flutamide è altamente specifica nei confronti delle attività androgeno-dipendenti, con scarso effetto su altre attività ormonali.

Flutamide è priva di attività estrogenica, antiestrogenica, progestativa ed antiprogestativa.

In uno studio di dose-finding, flutamide, alla dose di 500 mg, veniva somministrata 3 volte al giorno per 6 settimane. Sono stati osservati incrementi di testosterone ed estradiolo correlati alla dose. Si osservavano ridotta conta spermatica, tensione mammaria, ginecomastia, mentre in alcuni pazienti si osserva colostro.

Tests di tollerabilità di dosi singole crescenti e studi di tollerabilità subacuta evidenziavano che flutamide era sicura e ben tollerata.

Per ottenere un blocco androgenico completo sia a livello testicolare sia a livello surrenale, si può prendere in considerazione l'uso combinato delle compresse di FLUTAMIDE Fidia e di un agonista LHRH. Studi clinici condotti utilizzando tale terapia di combinazione in pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico dimostravano sicurezza ed efficacia, oltre ad un miglioramento della qualità della vita e del tempo di sopravvivenza, rispetto alla terapia con il solo agonista. Inoltre, il rischio di esacerbazioni della malattia associata all'incremento degli androgeni nel siero, osservabile nei primi giorni di terapia con LHRH può essere evitato con la somministrazione di FLUTAMIDE Fidia.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei soggetti trattati con una dose singola di 200 mg di flutamide marcata con tritio, l'analisi permetteva di rilevare come il farmaco fosse assorbito con rapidità e completamente escreto, principalmente attraverso l'emuntorio renale.

Il metabolita urinario principale è il 2-amino-5-nitro-4-(trifluoro-metil)-fenolo. Flutamide viene metabolizzata rapidamente e massicciamente.

Il metabolita plasmatico maggiore è un derivato alfa-idrossilato biologicamente attivo. A seguito della somministrazione di una dose orale singola di 250 mg il metabolita alfa-idrossilato raggiungeva i livelli plasmatici massimi in circa 2 ore, con una emivita di circa 6 ore.

Nei soggetti anziani l'emivita del metabolita attivo dopo una dose singola di flutamide era di circa 8 ore ed allo steady-state di circa 9,6 ore.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL<sub>50</sub> è stata valutata per via orale ed ha dato i seguenti risultati: ratto M 3258 mg/kg - ratto F 2768 mg/kg - topo M 1653 mg/kg - cavia M 218 mg/kg - cavia F 333 mg/kg - gatto  $\geq$  1000 mg/kg - cane  $\geq$  1000 mg/kg.

Flutamide non svolge alcun effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio anche a dosi fino a 20 volte superiori alla dose consigliata nell'uomo.

Negli studi condotti utilizzando i consueti animali di laboratorio, le modifiche correlate a flutamide, non facevano che riflettere l'azione farmacologica caratteristica del farmaco. Si osservavano riduzioni della dimensione della prostata, delle vescicole seminali e dei testicoli.

Il peso medio del fegato aumentava nei ratti e nei cani, ma non si osservavano modifiche morfologiche distinguibili ed importanti, associate a tali modifiche ponderali.

In tutte le specie erano rilevabili le modifiche istologiche caratteristiche della attività antiandrogena di flutamide ed inoltre si osservava soppressione della spermatogenesi.

Nei ratti si osservava insorgenza di adenomi delle cellule interstiziali dei testicoli in modo farmaco-correlato, ma non dose-correlato.

Nel cane e nella scimmia, per dosi giornaliere fino a 4 e 9 volte quella prevista per l'uomo e per periodi fino a 78 settimane e 42 giorni rispettivamente, non sono stati osservati effetti carcinogenetici.

Complessivamente c'era una scarsa evidenza di organotossicità.

I principali effetti erano quelli attesi dalle azioni antiandrogeniche di flutamide, che era relativamente ben controllata.

Flutamide non dimostrava potenziale mutageno nel test di Ames, nel DNA repair test, nello studio "in vivo" dello scambio tra cromatidi o nello studio del dominante letale nel ratto.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE****6.1 Lista degli eccipienti**

Lattosio, amido di mais, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, sodio dodecilsolfato, silice colloidale anidra.

**6.2 Incompatibilità**

A tutt'oggi non è nota alcuna incompatibilità con altri farmaci.

**6.3 Validità**

36 mesi.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Proteggere dalla luce.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di Alluminio/PVC contenente 21 compresse

Blister di Alluminio/PVC contenente 30 compresse

**6.6 Istruzioni per l'uso**

Nessuna in particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fidia Farmaceutici S.p.A. – Via Ponte della Fabbrica 3/A – 35031 Abano Terme (PD)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Flutamide Fidia "250 mg compresse" 21 compresse – AIC n. 034038024

Flutamide Fidia "250 mg compresse" 30 compresse – AIC n. 034038012

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

09/07/2001

**10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

09/01/2012