

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUTAMIDE EG 250 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flutamide 250 mg

Eccipiente con effetto noto:
Lattosio monoidrato 220 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Compresse rotonde di colore giallo pallido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della prostata in stadio avanzato nel quale è indicata la soppressione degli effetti del testosterone. Flutamide EG può essere usata come trattamento iniziale in associazione con un agonista LHRH o come terapia aggiuntiva in pazienti già in terapia con un agonista LHRH. Flutamide EG può essere anche usata in pazienti castrati chirurgicamente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e persone anziane

Una compressa tre volte al giorno. Le compresse devono essere assunte preferibilmente dopo i pasti. Quando le compresse di Flutamide EG vengono utilizzate quale trattamento iniziale con un agonista LHRH, una riduzione nell'intensità della comparsa di reazioni può essere ottenuta iniziando prima il trattamento con Flutamide EG che con l'LHRH agonista. Si raccomanda, conseguentemente, che il trattamento con Flutamide EG deve iniziare almeno 3 giorni prima del trattamento con l'agonista LHRH.

Nei pazienti con insufficienza epatica, un trattamento a lungo termine con flutamide deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi individuali.

Flutamide EG deve essere somministrata con cautela nei pazienti con insufficienza renale.

Modo di somministrazione

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- L'utilizzo di flutamide è anche controindicato in pazienti affetti da grave insufficienza epatica (Child Pugh C).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatico – In presenza di una compromissione della funzionalità epatica, la terapia cronica con flutamide deve essere somministrata solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Si devono eseguire i test della funzione epatica prima di iniziare il trattamento. Il trattamento con flutamide non deve essere iniziato se i valori delle transaminasi sieriche del paziente sono di due-tre volte più alti del normale.

Con l'uso di flutamide compresse o capsule sono state segnalate alterazioni delle transaminasi, ittero colestatico, necrosi epatica, encefalopatia epatica; si consideri pertanto la necessità di svolgere periodicamente dei test di funzionalità epatica. Le condizioni epatiche sono risultate solitamente reversibili alla sospensione del trattamento; vi sono stati tuttavia casi di decesso a seguito di grave danno epatico associato all'uso di flutamide compresse o capsule.

Ogni paziente dovrà sottoporsi a opportuni test di funzionalità epatica una volta al mese per i primi 4 mesi ed in seguito periodicamente oppure al manifestarsi dei primi segni / sintomi di disfunzione epatica (ad esempio prurito, urine scure, anoressia persistente, ittero, dolorabilità al quadrante superiore destro o sintomi inspiegabili di tipo influenzale). Se il paziente presenta evidenza di laboratorio di danno epatico o ittero, con assenza di metastasi epatiche confermate da biopsia, oppure se i valori delle transaminasi sieriche sono due-tre volte superiori ai valori normali in pazienti senza riscontri patologici, la terapia con flutamide compresse o capsule deve essere interrotta.

Flutamide è indicata solo per l'uso in pazienti di sesso maschile.
Durante il trattamento si devono adottare misure contraccettive.

Flutamide deve essere usata con prudenza nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

La somministrazione di flutamide tende ad innalzare i livelli plasmatici di testosterone ed estradiolo con conseguente ritenzione di liquidi. Nei casi più gravi questo può comportare un aumento del rischio di angina e di scompenso cardiaco. Per questa ragione la flutamide deve essere usata con prudenza in presenza di malattia cardiovascolare. Flutamide può esacerbare un edema od il gonfiore alle caviglie in pazienti soggetti a queste condizioni.

Un aumento dei livelli di estradiolo può predisporre ad eventi tromboembolici.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Flutamide EG i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Si deve prevedere una conta periodica dello sperma per i pazienti in trattamento cronico con flutamide che non abbiano subito una castrazione medica o chirurgica.

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

In circa il 30% dei pazienti che sviluppano stadio refrattario del cancro alla prostata dipendente da flutamide, la sospensione della terapia di flutamide potrebbe portare benefici terapeutici a breve termine (mesi). È necessaria la sospensione di flutamide per almeno 4 settimane per determinare la risposta della privazione di flutamide in termini di riduzione dei livelli di PSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si sono verificate interazioni tra flutamide e leuprolide; in caso di somministrazione concomitante di flutamide compresse e capsule ed un agonista LHRH, bisogna tuttavia considerare i possibili effetti negativi dei singoli prodotti.

Poichè il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Flutamide EG con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati osservati prolungamenti del tempo di protrombina in pazienti in terapia con anticoagulanti orali dopo l'inizio del trattamento con flutamide compresse o capsule. Si deve pertanto effettuare un accurato monitoraggio del tempo di protrombina e potrebbe essere necessario un adattamento del dosaggio del farmaco anticoagulante in caso di somministrazione concomitante con flutamide compresse o capsule.

Sono stati segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di teofillina.

La somministrazione concomitante con altri farmaci potenzialmente epatotossici deve avvenire solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

In considerazione della nota tossicità renale ed epatica del prodotto, il consumo eccessivo di alcol deve essere evitato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Flutamide è indicata solo per l'uso in pazienti di sesso maschile. Durante il trattamento si devono adottare misure contraccettive.

Flutamide compresse o capsule può causare danno al feto quando somministrato a donne gravide. Negli studi sugli animali, la tossicità riproduttiva di flutamide è stata associata all'attività anti-androgena di questa sostanza. La sopravvivenza nelle 24 ore della prole dei ratti trattati risulta diminuita con flutamide a dosi di 30, 100 o 200 mg/kg/die (circa 3, 9, e 19 volte la dose umana) durante la gravidanza. Nei feti di ratte trattate con le due dosi più alte è stato osservato un leggero aumento delle variazioni minori nello sviluppo di sternebre e vertebre. Dopo somministrazione di due regimi posologici più alti è stato osservato anche un effemminamento dei feti di sesso maschile. Il tasso di sopravvivenza è diminuito nella prole di conigli trattati con la dose più alta (15 mg/kg/die, pari a 1,4 volte la dose umana).

Non sono stati condotti studi su donne in stato di gravidanza o che allattavano al seno. Deve essere quindi presa in considerazione la possibilità che flutamide compresse o capsule possa causare danno fetale se somministrata a donne in gravidanza, o possa essere presente nel latte materno delle donne che allattano.

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

Non sono stati condotti studi con flutamide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Sono state comunque segnalate reazioni avverse come affaticamento, capogiri e confusione. In questi casi la capacità di guidare e di operare su macchinari potrebbe essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Monoterapia

Le reazioni avverse più frequentemente riportate con flutamide compresse o capsule sono ginecomastia e/o dolorabilità al seno, a volte associata a galattorrea. Ginecomastia leggera è stata osservata nel 57%, ginecomastia moderata nel 36% e una ginecomastia massiva nell'8% dei pazienti. Questi sintomi scompaiono di norma alla sospensione del trattamento o alla riduzione del dosaggio.

Flutamide compresse o capsule dimostra un basso potenziale di responsabilità cardiovascolare, che, quando messa a confronto con dietilstilbestrolo, si è dimostrata significativamente più bassa.

Terapia di associazione

Gli effetti avversi segnalati più frequentemente durante il trattamento di associazione con flutamide compresse o capsule ed un agonista LHRH sono stati vampate di calore (61%), diminuzione della libido

(36%), impotenza (33%), diarrea (13,6%), nausea e vomito (14%). Ad eccezione della diarrea i restanti effetti indesiderati sono frequentemente riscontrati con gli agonisti LHRH usati in monoterapia, con una frequenza confrontabile.

L'alta incidenza di ginecomastia osservata in monoterapia con flutamide compresse o capsule si riduce enormemente in terapie combinate. Nel corso di studi clinici non si è osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di ginecomastia, tra i gruppi in trattamento con placebo e quelli in trattamento con flutamide compresse o capsule – agonisti LHRH.

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

SOC	Monoterapia	Terapia di associazione con agonisti LH-RH-analoghi
Esami diagnostici		
Comune:	Funzionalità epatica temporaneamente anormale	
Raro:		Elevati valori di urea nel sangue, elevati valori di creatinina sierica
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Raro:	Linfedema	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
Molto raro:		Anemia emolitica, anemia megalocitica, metemoglobinemia, sulfemoglobinemia
Patologie del sistema nervoso		
Raro:	Capogiri, Cefalea	Intorpidimento, confusione, nervosismo
Patologie dell'occhio		
Raro:	Visione offuscata	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Molto raro:		Sintomi polmonari (ad esempio dispnea), malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali		
Molto comune		Diarrea, nausea, vomito
Comune:	Diarrea, nausea, vomito	
Raro:	Disturbi addominali non specifici, bruciore, stipsi	Disturbi addominali non specifici
Patologie renali e urinarie		
Raro		Sintomi urogenitali
Molto raro		Colorazione ambrata o giallo-verdastra delle urine
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Raro:	Prurito, ecchimosi	Eruzione cutanea
Molto raro:	Reazioni di fotosensibilità	Reazioni da fotosensibilità, eritema, ulcere, necrosi epidermica.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Raro:		Sintomi neuromuscolari

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		
Comune:	Aumento dell'appetito	
Raro:	Anoressia	Anoressia
Molto raro:		Iperglicemia, aggravamento del diabete mellito.
<i>Infezioni e infestazioni</i>		
Raro:	Herpes Zoster	
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>		
Molto raro:	Neoplasia della mammella maschile*	
<i>Patologie cardiache</i>		
Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	
<i>Patologie vascolari</i>		
Molto comune:		Vampate di calore
Raro:	Vampate di calore	Iperensione
Non nota:		Tromboembolismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Comune:	Stanchezza	
Raro:	Edema, debolezza, malessere, sete, dolore toracico	Edema
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Raro:	Sindrome lupus-simile.	
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Comune:	Epatite	
Non comune:		Epatite
Raro:		Disfunzione epatica, ittero.
Molto raro:		Ittero colestatico, encefalopatia epatica, necrosi delle cellule epatiche, epatotossicità ad esito fatale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		
Molto comune:	Ginecomastia e/o dolorabilità mammaria, galattorea	Diminuzione della libido, impotenza
Non comune:		Ginecomastia
Raro:	Diminuzione della libido, diminuita produzione di sperma	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Comune:	Insomnia	
Raro:	Ansia, depressione	Depressione, ansia

* Sono stati segnalati alcuni casi di tumore maligno della mammella maschile in pazienti trattati con flutamide compresse. Un caso ha riguardato l'aggravamento di un nodulo preesistente individuato tre o quattro mesi prima dell'inizio della monoterapia con flutamide in un paziente con ipertrofia prostatica benigna. Dopo l'escissione, è stato diagnosticato un carcinoma duttale scarsamente differenziato. L'altra segnalazione riguardava un caso di ginecomastia e un nodulo rilevati, rispettivamente, due e sei mesi dopo l'inizio della monoterapia con flutamide per il trattamento di carcinoma prostatico avanzato. Nove mesi dopo l'inizio della terapia, il nodulo è stato asportato e diagnosticato come tumore duttale invasivo moderatamente differenziato, stadio T4N0M0, G3.

Occasionalmente possono verificarsi alterazioni micronodulari del corpo della mammella.

Durante la fase iniziale della monoterapia con flutamide è possibile un aumento del testosterone sierico; possono inoltre manifestarsi vampate di calore ed alterazioni delle caratteristiche dei capelli.

In seguito alla commercializzazione di flutamide, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, e ischemia del miocardio, la cui frequenza è sconosciuta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In studi su animali con flutamide da sola, i segni di sovradosaggio consistevano in ipoattività, piloerezione, respirazione lenta, atassia e/o lacrimazione, anoressia, tranquillizzazione, emesi e metaemoglobinemia.

Gli studi clinici sono stati condotti con varie dosi di flutamide compresse o capsule fino a 1500 mg al giorno per periodi fino a 36 settimane con nessuna segnalazione di effetti avversi gravi. Le reazioni avverse segnalate riguardavano ginecomastia, dolorabilità mammaria ed alcuni aumenti dei valori SGOT.

Non è stata stabilita la dose singola di flutamide compresse o capsule che provoca sintomi di sovradosaggio o tali da porre il soggetto in pericolo di vita. Dato che flutamide, compresse o capsule, è altamente legato alle proteine la dialisi potrebbe non essere utile al trattamento del sovradosaggio di flutamide. Come nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi specialità medicinale, è necessario tenere presente che potrebbero essere state assunte più sostanze. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed un'attenta osservazione del paziente. Può essere indicata la lavanda gastrica.

Se il paziente non vomita spontaneamente, deve essere indotto a farlo, assicurandosi che il paziente sia vigile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiandrogeni

Codice ATC: L02BB01

La flutamide è una sostanza non steroidea (derivata dall'anilide) con proprietà antiandrogene.

La flutamide agisce a livello cellulare. Esercita la sua azione antiandrogena inibendo l'uptake dell'androgeno (soprattutto testosterone) e/o inibendo il legame nucleare nei tessuti bersaglio. Mediante il trattamento associato di un antiandrogeno come la flutamide ed un agonista LHRH (il cosiddetto blocco androgeno totale), si ottiene nel tumore un minor effetto androgeno rispetto alla monoterapia con agonista LHRH. Ciò deriva dal blocco esercitato da parte della flutamide del recettore androgeno periferico impedendo in tal modo che gli androgeni, prodotti sia dalla ghiandola surrenale che dai testicoli, possano agire sui tessuti bersaglio. Massimo beneficio dal trattamento sarà riportato da pazienti in stadio avanzato della malattia e con un tumore piccolo. Il trattamento contemporaneo con un agonista LHRH previene anche la reazione di esacerbazione della malattia che si verifica durante il primo mese di trattamento con l'agonista LHRH provocata da un iniziale aumento dei livelli di testosterone con un aumento significativo dello specifico antigene della prostata (PSA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche della flutamide usata come monoterapia non sono state studiate in modo completo. Dopo circa 1-2 ore si ottiene il picco della concentrazione nel siero. Il legame con le proteine plasmatiche è circa il 95%. La flutamide viene metabolizzata abbondantemente. Un'ora dopo la somministrazione, solamente il 2,5% della dose somministrata resta flutamide immodificata. Il principale metabolita nel plasma è l' α -idrossiflutamide che è farmacologicamente attivo e contribuisce all'effetto farmacologico in misura superiore alla sostanza principale. Si raggiunge una concentrazione plasmatica di circa 30 volte superiore del metabolita attivo. L'emivita terminale della flutamide e del metabolita attivo nel plasma è di circa 8 e 9 ore rispettivamente. Dopo somministrazione ripetuta, la concentrazione allo steady-state della flutamide si ottiene entro circa 4 giorni. La flutamide viene principalmente eliminata per metabolismo e i metaboliti sono escreti per via urinaria. Solamente il 5% circa viene eliminato con le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti osservati in studi tossicologici con somministrazioni orali ripetute nel ratto, cane e scimmia sono stati uguali a quelli previsti per un potente agente anti-androgenico. Sono state osservate riduzioni nel peso della ghiandola prostatica e delle vescicole seminali in tutte le specie ed è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli nel ratto e nella scimmia. Sono state osservate in tutte le specie modifiche istologiche caratteristiche dell'attività anti-androgenica ed è stata evidenziata la soppressione della spermatogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido di mais, sodio laurilsolfato, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio con 21, 50, 84, 90, 100, 105 o 200 compresse in ogni astuccio. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 MILANO

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLUTAMIDE EG 250 mg Compresse - 21 compresse: AIC n. 034707012

FLUTAMIDE EG 250 mg Compresse - 84 compresse: AIC n. 034707024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 7 Luglio 2000
Rinnovo: 14 Novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco