

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flutamide Mylan Generics 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: Flutamide 250 mg

Per gli Eccipienti vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse gialle biconvesse contrassegnate "FT" linea di frattura "250" su di un lato e con una "G" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flutamide 250 mg compresse è indicata per il trattamento del carcinoma in stadio avanzato della prostata in cui è indicata la soppressione degli effetti del testosterone. Flutamide 250 mg compresse può essere usata in associazione con un LHRH-agonista, sia all'inizio della terapia che come terapia aggiuntiva nei pazienti già trattati con un LHRH-agonista. Flutamide 250 mg compresse può anche essere usata nei pazienti sottoposti a castrazione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e anziani: una compressa tre volte al giorno. Le compresse vanno assunte preferibilmente dopo i pasti. Quando le compresse di Flutamide sono utilizzate come trattamento iniziale con un LHRH-agonista, è possibile ottenere una riduzione della gravità della reazione di riacutizzazione se la terapia con Flutamide viene iniziata prima di quella con l'LHRH-agonista. Di conseguenza, la terapia con Flutamide deve quindi iniziare almeno tre giorni prima della somministrazione dell'LHRH-agonista.

Nei pazienti la cui funzione epatica è compromessa, la terapia a lungo termine con Flutamide deve essere iniziata soltanto dopo l'attento esame dei rischi e benefici individuali.

Le compresse di Flutamide da 250 mg devono essere somministrate con cautela nei pazienti la cui funzione renale è compromessa.

4.3 Controindicazioni

Le compresse di Flutamide da 250 mg sono controindicate nei pazienti con ipersensibilità nota ad uno dei loro componenti.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

La Flutamide può essere epatotossica e deve essere usata con cautela nei pazienti con disfunzione epatica preesistente, soltanto dopo aver considerato i benefici e di rischi potenziali.

Lesione epatica: sono stati riferiti livelli sierici elevati di transaminasi, ittero colestatico, necrosi epatica ed encefalopatia epatica associati alla terapia con Flutamide. Gli effetti epatici sono risultati in genere reversibili dopo la sospensione della somministrazione di Flutamide. L'epatotossicità, che può essere letale, può verificarsi dopo diverse settimane o mesi di terapia. La funzione epatica deve essere monitorata regolarmente prima, durante o dopo l'inizio della terapia con Flutamide.

Le analisi periodiche della funzionalità epatica devono essere effettuate prima dell'inizio e durante la terapia, particolarmente nei pazienti che ricevono la terapia a lungo termine con Flutamide.

Le analisi della funzionalità epatica devono essere effettuate al primo segno o sintomo di disfunzione epatica (ad esempio prurito, urina scura, anoressia persistente, ittero, iperestesia del quadrante

superiore destro o sintomi inspiegabili “simil-influenza”). L’epatotossicità indotta da Flutamide si riduce in genere con la riduzione della dose o la sospensione del farmaco, ma sono stati riferiti casi mortali (vedi sezione 4.8 Effetti indesiderati).

Se si verifica qualsiasi sintomo o segno indicante epatotossicità, si deve consigliare ai pazienti di sospendere la terapia con Flutamide e di rivolgersi immediatamente al medico.

Le compresse di Flutamide da 250 mg devono essere somministrate con cautela nei pazienti la cui funzione renale sia compromessa.

L’effettuazione di conta periodica degli spermatozoi deve essere considerata nei pazienti in terapia cronica con Flutamide non sottoposti a castrazione medica o chirurgica. La somministrazione di Flutamide tende ad elevare i livelli plasmatici di testosterone ed estradiolo in questi pazienti. Ciò può essere associato alla ritenzione di liquidi e per questo occorre esercitare cautela nell’uso di Flutamide se il paziente è affetto da cardiopatia.

E’ noto che il trattamento di deplezione degli androgeni riduce la densità minerale ossea ed aumenta il rischio di fratture da osteoporosi. In studi recenti questo è stato osservato nei pazienti trattati con analoghi LHRH più Flutamide. Queste complicazioni possono aumentare quando i pazienti soffrono già di osteoporosi a causa della loro età avanzata o di diagnosi di cancro alla prostata. La densità minerale ossea deve essere monitorata regolarmente per individuare i pazienti ad elevato rischio di fratture.

La densitometria ossea (mineralometria ossea computerizzata – MOC) deve essere effettuata regolarmente per identificare i pazienti ad alto rischio di fratture. La MOC deve essere misurata al basale e poi dopo un anno come minimo. Ulteriori misurazioni possono essere prese in considerazione ad intervalli annuali in soggetti con valori di MOC prossimi alla osteoporosi o in quelli con diminuita densità ossea nei quali l’aspettativa di vita lo giustifichi.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Aumenti del tempo di protrombina sono stati riferiti in pazienti in terapia cronica con warfarina dopo l’inizio della monoterapia con Flutamide. Può essere necessario aggiustare la dose del farmaco anticoagulante se la Flutamide viene somministrata contemporaneamente a warfarina.

Evitare la somministrazione concomitante di farmaci potenzialmente epatotossici.
Evitare il consumo eccessivo di alcool.

4.6 Uso durante la gravidanza e l’allattamento

Non pertinente, perché il prodotto Flutamide viene usato unicamente nei pazienti di sesso maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchine

Possibili effetti indesiderati come stanchezza e capogiri possono interferire con l’abilità di guidare e con l’uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Monoterapia

Classi di organi e sistemi	Frequenza	Reazioni
Neoplasie benigne e maligne	Molto rari	Neoplasia maligna della mammella maschile
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	Rari	Anemia emolitica e macrocitica, metaemoglobinemia,

		linfoedema, trombocitopenia, tromboembolismo, sulfaemoglobinemia
Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso	Rari	Ansia, depressione, insonnia
Disturbi dell'occhio	Rari	Visione annebbiata
Disturbi respiratori, toracici e del mediastino	Rari	Polmonite interstiziale
Disturbi cardiaci e vascolari	Rari	Disturbi cardiovascolari, ipertensione
Disturbi gastrointestinali	Comuni	Nausea, vomito, diarrea, aumento dell'appetito
	Rari	Stitichezza, dolori tipo ulceroso, sete, dispepsia, colite, anoressia
Disturbi epato-biliari	Non comuni	Epatite, anormariltà nel test di funzionalità epatica. Vedere Sezione 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego
	Rari	Ittero colestatico, encefalopatia epatica, necrosi epatica (sono stati riportati casi letali)
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	Rari	Orticaria, prurito, sindrome simil-lupoide, fotosensibilità (eritema, ulcerazioni, eruzioni bollose, necrolisi epidermica), ecchimosi, herpes zoster, alterazione della crescita e perdita di capelli
Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e delle ossa	Rari	Crampi muscolari
Disturbi renali ed urinari	Rari	Elevati livelli di creatinina, aumentata concentrazione di urea nel siero. E' stato osservato un coloramento verdastro o giallo scuro delle urine.
Disturbi del sistema riproduttivo e problemi al seno	Comuni	Ginecomastia, indolenzimento del seno, galattorrea (Queste reazioni scompaiono con la fine del trattamento o una riduzione del dosaggio).
	Rari	Aumento reversibile dei livelli serici di testosterone. Ridotta conta dello sperma
Disturbi generali	Non comuni	Diminuzione della libido, sonnolenza, stanchezza, edema
	Rari	Astenia, cefalea, capogiri, dolore toracico, malessere, vampate di calore

Terapia combinata

Classi di organi e sistemi	Frequenza	Reazioni
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	Rari	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
Disturbi endocrini	Comuni	Vampate di calore, diminuzione della libido, impotenza
Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso	Rari	Sonnolenza, depressione, confusione, ansia, nervosismo
Disturbi cardiaci e vascolari	Molto rari	Sintomi polmonari come dispnea ed ipertensione
Disturbi gastrointestinali	Comuni	Nausea, vomito, diarrea.

	Rari	Disturbi gastrointestinali non specificati, anoressia
Disturbi epato-biliari	Rari	Epatite, itterizia
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	Rari	Rash
Disturbi muscolo-scheletrici, del tessuto connettivo e delle ossa	Rari	Sintomi neuro-muscolari, ridotta densità minerale ossea, disturbi osteoporotici
Disturbi renali ed urinari	Rari	Sintomi genito-urinari
Disturbi generali	Rari	Edema

L'elevata incidenza di ginecomastia osservata con la flutamide in monoterapia, è generalmente ridotta nella terapia combinata.

4.9 Sovradosaggio

In studi sugli animali con flutamide da sola, i segni di sovradosaggio hanno incluso: ipoattività, piloerezione, bradicardia, atassia e/o lacrimazione, anoressia, sedazione, emesi e metaemoglobinemia.

La dose acuta tossica di Flutamide nell'uomo non è stata stabilita. Un paziente è sopravvissuto dopo aver ingerito oltre 5 g in una singola dose, senza alcun effetto avverso evidente. Poiché la Flutamide è un composto anilidico, teoricamente può produrre la metaemoglobinemia. Di conseguenza, un paziente con intossicazione acuta può essere cianotico. Se il vomito non insorge spontaneamente, deve essere provocato, purché il paziente sia conscio e consapevole della realtà circostante. Varie misure generali di supporto sono appropriate, compreso il controllo frequente dei segni vitali e l'attenta osservazione del paziente. Poiché il legame della Flutamide con le proteine è alto, la dialisi non può essere utile per trattare un'eventuale sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Anti-androgeni, ATC – codice L02 B B01.

La Flutamide è un agente antiandrogeno, oralmente attivo, non steroideo, altamente specifico. Ha dimostrato di ridurre i pesi della prostata e della vescicola seminale nei ratti immaturi intatti e di prevenire l'ipertrofia stimolata da androgeni di questi organi nei ratti immaturi castrati. Anche i pesi della prostata nei cani e nei babuini sono stati ridotti con la terapia con Flutamide. L'attività biologica di Flutamide somministrata per via orale è attribuibile all'idrossiflutamide, il suo metabolita farmacologicamente attivo, che si ritiene eserciti un effetto antiandrogeno direttamente sui tessuti bersaglio, tramite l'inibizione della captazione degli androgeni o tramite il blocco del legame citoplasmico e nucleare degli androgeni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La Flutamide viene assorbita rapidamente ed in misura elevata; essa viene metabolizzata quasi totalmente dopo la somministrazione orale. Il metabolita principale è l'idrossiflutamide, che ha anche dimostrato di possedere una potente attività antiandrogena. L'emivita di eliminazione nel plasma è di 5-6 ore per la Flutamide e per l'idrossiflutamide, il suo principale metabolita. La concentrazione massima nel plasma dell'idrossiflutamide, allo stato stazionario, alla dose terapeutica consigliata (250 mg tre volte al giorno) è di circa 1700 µg/l e l'emivita di eliminazione allo stato stazionario è di 10 ore circa. Il farmaco viene escreto principalmente nell'urina e il 4,2% della dose escreto nelle feci nel corso di 72 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti osservati negli studi tossicologici con somministrazione orale ripetuta nel ratto, nel cane e nella scimmia, sono quelli attesi per un potente agente antiandrogeno. La riduzione dei pesi della ghiandola prostatica e della vescicola seminale sono state osservate in tutte le specie e pesi testicolari ridotti sono stati osservati nel ratto e nella scimmia. I cambiamenti istologici caratteristici dell'attività antiandrogena sono stati osservati in tutte le specie ed è stata evidenziata soppressione della spermatogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Le compresse di Flutamide contengono: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido di mais pregelatinizzato, laurilsolfato di sodio, silice colloidale anidra e magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Flutamide sono confezionate in blister in PVC/alluminio o in contenitori di polipropilene con coperchi di polietilene (con riempitivo opzionale in polietilene) contenenti 20, 21, 30, 50, 60, 84, 100, 105, 250, o 10*21 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Non sono previste istruzioni speciali per la manipolazione delle compresse di Flutamide.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031018/M
21 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031020/M
30 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031032/M
50 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031044/M
60 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031057/M
84 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031069/M
100 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031071/M
105 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031083/M
250 compresse in blister PVC/AL da 250 mg	AIC n. 035031095/M
20 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031107/M
21 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031119/M
30 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031121/M
50 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031133/M
60 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031145/M
84 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031158/M
100 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031160/M
105 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031172/M
250 compresse in contenitore PP da 250 mg	AIC n. 035031184/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2000

10. **TABELLA DI APPARTENENZA AL DPR 309/90**
Medicinale non soggetto al DPR 309/90
11. **DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO**
OTTOBRE 2008

Agenzia Italiana del Farmaco