



FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flutamida EDIGEN 250 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:
Flutamida (DCI) 250 mg

Para excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Comprimidos redondos de color amarillo, planos y ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del carcinoma prostático avanzado en el que esté indicada la supresión de los efectos de la testosterona.
- Tratamiento inicial en asociación con un agonista LHRH.
- Terapia adyuvante, en pacientes que ya están en tratamiento con agonistas LHRH o hayan sido castrados quirúrgicamente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y ancianos: Un comprimido tres veces al día administrado por vía oral a intervalos de ocho horas. Los comprimidos deben tomarse preferentemente después de las comidas.

Cuando los comprimidos de flutamida se utilizan desde el principio con un agonista LHRH, puede conseguirse una reducción de la intensidad de la reacción de exacerbación sintomatológica (flare-up), si el tratamiento con flutamida se inicia antes que el del agonista LHRH. Por consiguiente, se recomienda que el tratamiento con flutamida se inicie, por lo menos, de uno a tres días antes que el agonista LHRH.

La administración de flutamida se iniciará ocho semanas antes de la radioterapia y continuará mientras dure ésta, o doce semanas pre-prostatectomía.

Ajuste posológico en la insuficiencia renal o hepática: La flutamida es ampliamente metabolizada a nivel hepático y eliminada principalmente vía renal. Por tanto, las insuficiencias renal y hepática pueden afectar el comportamiento farmacocinético de la flutamida y modificar los requerimientos de dosis, aunque estos requerimientos no han sido establecidos.

Insuficiencia renal: Flutamida debe administrarse con precaución.

Insuficiencia hepática: El tratamiento a largo plazo con flutamida debe iniciarse únicamente tras un análisis individual y cuidadoso de la relación riesgo - beneficio (Ver 4.4. Advertencia y precauciones especiales de empleo).

4.3. Contraindicaciones

CORREO ELECTRÓNICO

Sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<http://www.aemps.gob.es/cima>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Flutamida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a flutamida o a cualquiera de los componentes del preparado.

4.4. Advertencia y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia hepática el tratamiento prolongado deberá iniciarse solamente después de una cuidadosa valoración de los beneficios y riesgos para el individuo (Ver 4.2. Posología y forma de administración).

Daño hepático: El tratamiento con flutamida no debe ser iniciado en pacientes con niveles de transaminasas séricas que excedan de 2 a 3 veces el límite superior de la normalidad.

Asociado al tratamiento con uso de flutamida se han comunicado alteraciones de las transaminasas e ictericia colestática así como necrosis y encefalopatía hepáticas. Las alteraciones hepáticas fueron generalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis, aunque se han comunicado casos de muerte después de una lesión hepática grave en pacientes tratados con flutamida (Ver 4.8. Reacciones adversas).

Deberá tenerse en cuenta la realización de pruebas de función hepática periódicas en todos los pacientes y efectuarse pruebas de laboratorio apropiadas mensualmente durante los primeros 4 meses y periódicamente después y ante el primer síntoma o signo de disfunción hepática (por ej., prurito, orinas oscuras, anorexia persistente, ictericia, hipersensibilidad en hipocondrio derecho o síntomas de tipo gripal inexplicados). Si el paciente tuviera pruebas de laboratorio indicativas de lesión hepática o ictericia, en ausencia de metástasis hepática confirmada por biopsia, o si los niveles de transaminasas séricas exceden de 2 a 3 veces el límite superior de la normalidad, incluso en pacientes clínicamente asintomáticos, deberá suspenderse la administración de flutamida.

El tratamiento con flutamida debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (Ver 4.2. Posología y forma de administración).

Además, en pacientes que no hayan sido sometidos a castración médica o quirúrgica deberá tenerse en cuenta la determinación del recuento de espermatozoides durante el tratamiento a largo plazo. En dichos pacientes, la administración de flutamida tiende a elevar las concentraciones plasmáticas de testosterona o estradiol. Esta elevación puede asociarse a retención de líquidos, por lo que el fármaco deberá emplearse con precaución en caso de cardiopatía.

Es posible que se produzca un cambio en la coloración de la orina (color ámbar a amarillo verdoso).

Flutamida sólo está indicado en pacientes varones.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes en tratamiento prolongado con warfarina, se han comunicado aumentos en el tiempo de protrombina tras el inicio de la monoterapia con flutamida. En consecuencia, se recomienda una estrecha monitorización del tiempo de protrombina. Puede requerirse un ajuste de la dosis del anticoagulante cuando la flutamida se administra conjuntamente con warfarina.

Se recomienda tomar los comprimidos preferentemente después de las comidas.

4.6. Embarazo y lactancia

No procede ya que no está indicada su administración en mujeres (Ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han descrito en la población estudiada. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes que los posibles efectos sedantes iniciales pueden interferir con la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Monoterapia

Las reacciones adversas a flutamida más frecuentes son ginecomastia y/o sensibilidad mamaria, en ocasiones acompañadas de galactorrea. Dichas reacciones desaparecen con la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis.

Reacciones adversas frecuentes: náuseas y vómitos.

Reacciones adversas menos frecuentes: diarrea, aumento del apetito, insomnio, cansancio, disfunción hepática transitoria y hepatitis (ver Otros acontecimientos adversos y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Reacciones adversas raras: disminución de la libido, malestar gástrico, anorexia, dolor de tipo ulceroso, pirosis, estreñimiento, edema, equimosis, herpes zóster, prurito, síndrome lupoide, cefaleas, mareos, debilidad, malestar general, visión borrosa, sed, dolor torácico, ansiedad, depresión y linfedema. Raramente, se ha comunicado disminución de los recuentos espermáticos.

Tratamiento combinado

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento combinado de flutamida con agonistas LHRH fueron accesos de calor, disminución de la libido, impotencia, diarrea, náuseas y vómitos. Con excepción de la diarrea, se sabe que estos acontecimientos adversos ocurren con los agonistas LHRH solos y con una frecuencia similar.

La elevada frecuencia de ginecomastia observada con la monoterapia de flutamida disminuyó en gran medida con el tratamiento combinado.

Raramente, los pacientes experimentaron anemia, leucopenia, trastornos gastrointestinales inespecíficos, anorexia, irritación y eritema en el sitio de inyección, edema, síntomas neuromusculares, ictericia, síntomas genito-uritarios, hipertensión arterial, acontecimientos adversos del sistema nervioso central (somnia, depresión, confusión, ansiedad, nerviosismo) y trombocitopenia.

Muy raramente, se han observado síntomas pulmonares, hepatitis y fotosensibilidad.

Otras reacciones adversas

La reacción de exacerbación sintomatológica (flare-up) que se produce cuando los comprimidos de flutamida se utilizan desde el principio con un agonista LHRH, puede reducirse si el tratamiento con flutamida se inicia, por lo menos de uno a tres días, antes que el agonista LHRH.

Además, se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos durante el período de comercialización internacional de flutamida: anemia hemolítica, anemia macrocítica, metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia, reacciones de fotosensibilidad – tales como eritema, ulceraciones, erupciones ampollosas y necrosis epidérmica – así como cambios en el color de la orina a ámbar o amarillo-verdosa, que pueden atribuirse a flutamida y/o sus metabolitos.

También, se han observado ictericia colestática así como encefalopatía y necrosis hepáticas. Las afecciones hepáticas fueron generalmente reversibles tras la suspensión del tratamiento; no obstante, se han comunicado casos de muerte tras la lesión hepática grave asociada con el empleo de flutamida (Ver 4.2. Posología y forma de administración y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han comunicado dos casos de neoplasias malignas de mama en pacientes varones tratados con flutamida. Uno de ellos consistió en la agravación de un nódulo previo detectado inicialmente tres o cuatro meses antes del comienzo de la monoterapia con flutamida en un paciente con hipertrofia prostática benigna. Tras la extirpación, se realizó el diagnóstico de carcinoma ductal poco diferenciado. El otro caso consistió en una ginecomastia y un nódulo, observados, respectivamente, dos a seis meses después del comienzo de la monoterapia con flutamida para el tratamiento de un carcinoma prostático avanzado. Nueve meses después del comienzo del tratamiento, el nódulo se extirpó y se diagnosticó un tumor ductal invasivo moderadamente diferenciado en estadio T4N0M0, G3, sin metástasis.

Se han comunicado anomalías en las pruebas de laboratorio tales como alteraciones de la función hepática, aumento del nitrógeno uréico en sangre (NUS) y, raramente, aumento de los valores de creatinina sérica.

Por lo general, estas reacciones no han revestido la suficiente gravedad como para requerir una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

4.9. Sobredosificación

En estudios en animales realizados sólo con flutamida, los signos de sobredosificación consistieron en hipoactividad, piloerección, respiración lenta, ataxia y/o lagrimeo, anorexia, sedación, emesis y metahemoglobinemia.

No se ha establecido la dosis única de flutamida asociada generalmente con síntomas de sobredosis o considerada de riesgo vital. Un paciente sobrevivió tras la ingestión de más de 5 g como dosis única y no se observaron reacciones adversas. Dado que flutamida es una sustancia derivada de la anilida, en teoría es potencialmente un agente causante de metahemoglobinemia.

Para el tratamiento de la sobredosificación, es adecuado el uso de medidas de soporte generales, incluyendo una monitorización frecuente de las constantes vitales y una estrecha observación del paciente. Si el vómito no se produjese espontáneamente, deberá inducirse siempre que el paciente esté consciente. Como flutamida se une en gran proporción a las proteínas, es posible que la diálisis carezca de utilidad como tratamiento de la sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico (código ATC): L02B B01.

Flutamida es un antiandrógeno no esteroideo oral. Ejerce su acción antiandrógena por inhibición de la captación de andrógenos y/o de la unión de éstos al núcleo de los tejidos diana. Cuando flutamida se administra en combinación con la castración quirúrgica o médica mediante un agonista LHRH, se obtiene una supresión de la actividad androgénica tanto testicular como suprarrenal (bloqueo androgénico total). Esto está provocado por el bloqueo ejercido por la flutamida sobre los receptores androgénicos periféricos y por tanto impidiendo que los andrógenos producidos tanto en la glándula adrenal como en los testículos, afecten a los tejidos diana. El tratamiento concomitante con un agonista LHRH también evitará la reacción de exacerbación de la sintomatológica que se produce durante el primer mes de tratamiento con un agonista LHRH y que está provocada por la elevación inicial de los niveles de testosterona con un incremento significativo del antígeno específico de la próstata (PSA).

En los ensayos clínicos realizados con flutamida asociada a agonistas LHRH como terapia neoadyuvante del carcinoma de próstata localmente confinado, pre-cirugía radical o radioterapia, no se ha demostrado un aumento en la tasa de supervivencia, aunque se ha evidenciado una reducción del tamaño del tumor, una disminución de la morbilidad y secuelas quirúrgicas y un retraso en la progresión de la enfermedad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Flutamida se absorbe bien tras la ingestión oral. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen después de aproximadamente 1-2 horas.

Flutamida se une en alta proporción a las proteínas (94 al 96%) y su metabolito activo lo hace en una proporción del 92 al 94%.

La flutamida es rápida y ampliamente metabolizada, habiendo sido identificados al menos seis en el plasma hasta 8 horas después de la administración. El metabolito alfa-hidroxilado biológicamente activo alcanza niveles plasmáticos máximos aproximadamente en dos horas, lo que indica que se forma rápidamente a partir de la flutamida. La semivida plasmática para este metabolito es alrededor de 6 horas en el adulto y de 8 horas en voluntarios sanos geriátricos. Aproximadamente el 45% de la dosis administrada se excreta en la orina y el 2% en las heces, durante los primeros dos días. La excreción y el metabolismo se completan esencialmente en el plazo de dos días.

Flutamida no se elimina mediante diálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos observados en animales fueron los esperados para un agente antiandrogénico. Los hallazgos principales fueron pérdida de peso y anorexia, que ocurrieron en todas las especies animales, y la aparición de vómitos en perros y monos. Los hallazgos autópsicos mostraron una disminución del tamaño de la próstata, los testículos y las vesículas seminales con supresión de la espermatogénesis, que fue compatible con el efecto antiandrógeno de flutamida. Además, se observó un aumento en el peso del hígado de ratas y perros y una elevación de los niveles de transaminasas en perros sin los correspondientes cambios morfológicos. En las ratas solamente, se observó la aparición de adenomas de células testiculares intersticiales relacionados con el fármaco (aunque no dosis-dependiente). Dicho efecto guarda relación con el mecanismo de acción de flutamida y es específico de especie. En un estudio a largo plazo en ratas, se encontraron aumentos en la incidencia de adenomas o carcinomas de glándulas mamaria relacionados con la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, dodecilsulfato sódico, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

6.2. Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con 50 y 84 comprimidos, acondicionados en blister de PVC/Aluminio.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No se requieren precauciones especiales en la utilización de esta especialidad.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

LABORATORIOS EDIGEN, S.A.
Ctra. M-300, Km. 29,920
28802 Alcalá de Henares (Madrid)

8. NÚMERO DE REGISTRO

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA APROBACIÓN/REVISIÓN DE LA FICHA TÉCNICA

Noviembre 2001