

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

flutamida cinfa 250 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de flutamida.

Excipientes: cada comprimido contiene 221,7 mg de lactosa monohidrato y 1,2 mg de sodio (como laurilsulfato sódico).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color amarillo brillante.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del carcinoma prostático avanzado en el que esté indicado la supresión de los efectos de la testosterona; como tratamiento inicial en asociación con un agonista LHRH; como terapia adyuvante, en pacientes que estén en tratamiento con un agonista LHRH o hayan sido castrados quirúrgicamente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Un comprimido (250 mg) tres veces al día a intervalos de 8 horas.

Si se inicia el tratamiento con flutamida 1-3 días antes que el tratamiento con el agonista LHRH se obtiene una mayor reducción en la incidencia y gravedad de la reacción de exacerbación sintomatológica (Flare-up) del agonista LHRH. Por lo tanto, se recomienda comenzar el tratamiento con un comprimido de flutamida tres veces al día, bien simultáneamente, bien 24 ó más horas antes del comienzo de la administración del agonista LHRH, continuando después con la misma dosis.

La administración de flutamida cinfa 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. La insuficiencia renal y hepática pueden afectar el comportamiento farmacocinético de la flutamida y modificar los requerimientos de dosis, aunque estos requerimientos no han sido establecidos hasta la fecha.

No se elimina mediante diálisis.

Método de administración:

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la flutamida o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su empleo

Daño hepático: El tratamiento con flutamida cinfa no debe ser iniciado en pacientes con niveles de transaminasas séricas que excedan de 2 a 3 veces el límite superior de la normalidad. Con el 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. 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 ejemplo 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 cinfa. 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. Puede ocurrir 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 cinfa sólo está indicado en pacientes varones.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes en tratamiento prolongado con anticoagulantes orales, 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.

Se ha comunicado aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina en pacientes que recibían flutamida y teofilina concomitante. Teofilina se metaboliza principalmente por CYP 1A2 que es el enzima principal responsable de la conversión de flutamida en su metabolito activo 2-hidroxiflutamida.

4.6. Embarazo y lactancia

No procede ya que no está indicada su administración en mujeres (ver sección 4.6).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Monoterapia:

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

Se ha demostrado que flutamida comporta un escaso riesgo cardiovascular, significativamente menor que el de dietilestilbestrol.

Tratamiento combinado:

En ensayos clínicos, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante el tratamiento combinado de flutamida con agonistas LHRH fueron sofocos, disminución de la libido, impotencia, diarrea, náuseas y vómitos. Con excepción de la diarrea, se sabe que estas reacciones adversas 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. En ensayos clínicos, no se observó una diferencia significativa en la incidencia de ginecomastia entre el grupo placebo y el de tratamiento con flutamida-agonistas LHRH.

<u>Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento</u>		
Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$).		
Las reacciones en cursiva se han producido durante la postcomercialización		
SISTEMA CORPORAL	FLUTAMIDA	FLUTAMIDA MÁS LHRH
Infecciones e infestaciones Raras:	Herpes zóster	
Neoplasias benignas y malignas (incl quistes y pólipos) Muy raras:	<i>Neoplasia de mama en varones*</i>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Raras: Muy raras:	Edema, equimosis, linfedema	Anemia, leucopenia, edema, trombocitopenia <i>Anemia hemolítica, anemia macrocítica, metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia</i>
Trastornos del sistema		

inmunológico Raras:	Síndrome lupoide	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes: Raras: Muy raras:	Aumento del apetito Anorexia	Anorexia <i>Hiperglucemia, empeoramiento de la diabetes mellitus</i>
Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Raras:	Insomnio Ansiedad, depresión	Depresión, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso Raras:	Mareos	Somnolencia, confusión, nerviosismo
Trastornos oculares Raras:	Visión borrosa	
Trastornos vasculares Raras:		Hipertensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy raros:		Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Frecuentes: Raras:	Diarrea, náuseas, vómitos Diarrea, náuseas, vómitos Malestar gástrico, dolor de tipo ulceroso, pirosis, estreñimiento	Diarrea, náuseas, vómitos Trastornos gastrointestinales inespecíficos
Trastornos hepatobiliares Raras: Muy raras:	Hepatitis	Ictericia <i>Ictericia colestásica, encefalopatía hepática, necrosis hepática, casos de muerte tras lesión hepática grave.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Raras: Muy raras:	Prurito Fotosensibilidad	Eritema <i>Fotosensibilidad, eritema, ulceraciones, erupciones ampollosas, necrolisis epidérmica</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		

Raras:		Síntomas neuromusculares
Trastornos renales y urinarios Raras: Muy raras:		Síntomas genito-urinarios <i>Cambio en el color de la orina a ámbar o amarillo-verdoso</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Muy frecuentes: Raras:	Ginecomastia y/o sensibilidad mamaria, galactorrea Disminución de la libido Disminución de los recuentos espermáticos	Disminución de la libido, impotencia, accesos de calor Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: Raras:	Cansancio Cefalea, debilidad, malestar general, sed, dolor torácico	Irritación en el sitio de inyección
Exploraciones complementarias Frecuentes: Raras:	Disfunción hepática transitoria	Alteraciones de la función hepática, aumento del nitrógeno uréico en sangre (NUS), aumento de los valores de creatinina sérica

*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.

4.9. Sobredosis

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.

Como flutamida se une en gran proporción a las proteínas, es posible que la diálisis carezca de utilidad como tratamiento de la sobredosificación. Se puede considerar el lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiandrógeno. Código ATC: L02B B01.

La flutamida es un antiandrogénico oral no esteroide del grupo de las anilidas. En estudios realizados en animales, se observó que flutamida posee potentes efectos antiandrógenos. 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, se obtiene una supresión de la actividad androgénica tanto testicular como suprarrenal.

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 estudios con flutamida radiomarcada revelan una rápida y amplia conversión a sus metabolitos habiendo sido identificados al menos seis en el plasma hasta 8 horas después de la administración. El metabolito plasmático principal, un derivado alfa-hidroxilado biológicamente activo, representa el 23% en el plasma radiomarcado una hora después de la administración del fármaco. El metabolito urinario principal es el 2-amino-5-nitro-4- (trifluoro-metil) fenol. 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 se une en alta proporción a las proteínas (94 al 96%) y su metabolito activo lo hace en una proporción del 92 al 94%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han efectuado estudios en animales para determinar la tolerancia tras la administración repetida durante un período de hasta 6, 52 y 78 semanas, a monos, ratas y perros, respectivamente. Las dosis orales administradas diariamente alcanzaron los 90 mg/kg en monos, los 40 mg/kg en perros y los 180 mg/kg en ratas, lo que corresponde de 1,5 a 18 veces la dosis empleada en el hombre. Además de la pérdida de peso y la anorexia, que ocurrieron en todas las especies animales, se observó la aparición de vómitos en perros y monos. El resto de las observaciones clínicas no reveló anomalías. Los hallazgos autopsícos 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 glándula mamaria relacionados con la dosis.

Mutagenicidad

No se observó potencial mutagénico alguno con flutamida en varias pruebas de cribado.

Toxicidad reproductiva

Se ha estudiado la influencia de flutamida sobre la fertilidad y el desarrollo de la progenie en ratas; en conejos se han efectuado estudios adicionales de teratogénesis. Los efectos observados tuvieron relación con las acciones antiandrógenas de flutamida; dichos efectos son irrelevantes para el uso clínico de flutamida en el cáncer de próstata.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.
Laurilsulfato sódico.
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz.
Dioxido de sílice.
Estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar el blister en el embalaje exterior.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC/Al que contienen 50 ó 84 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10
Polígono Areta
316200 HUARTE-PAMPLONA (Navarra)- España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.912

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2000.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2011.