

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flutamid EGIS, 250 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki Flutamid EGIS zawiera 250 mg flutamidu (*Flutamidum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 40,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Jasnożółte, okrągłe, gładkie, dwuwypukłe tabletki bez plamek i uszkodzeń.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Flutamid EGIS jest stosowany w leczeniu zaawansowanego nowotworu gruczołu krokowego, gdy wskazane jest zahamowanie działania testosteronu. Lek jest również stosowany w skojarzeniu z lekami nazywanymi agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu ograniczonego raka gruczołu krokowego (stadium B2 lub T2b) oraz w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego guza naciekającego poza torebkę gruczołu (stadium C albo T3-T4), bez przerzutów lub z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych.

Stosowany jest ponadto jako lek wspomagający u pacjentów wcześniej poddanych leczeniu agonistą LHRH, u pacjentów po orchidektomii oraz u pacjentów, którzy słabo reagowali lub źle tolerowali inne rodzaje leczenia hormonalnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Ograniczony rak gruczołu krokowego (stadium B2 lub T2b)

1 tabletki produktu leczniczego Flutamid EGIS 250 mg trzy razy w ciągu doby (750 mg/dobę) co 8 godzin. W przypadku rozpoczynania leczenia łącznie z agonistą LHRH, można znacznie zmniejszyć częstość i ciężkość reakcji zaostrenia objawów choroby, co zdarza się niekiedy po podaniu agonisty LHRH, jeśli flutamid będzie podany przed agonistą, a nie jednocześnie z nim. Zaleca się więc rozpoczynanie terapii flutamidem w dawce 250 mg (1 tabletki) trzy razy na dobę na co najmniej trzy dni przed rozpoczęciem podawania agonisty LHRH i następnie kontynuowanie podawania w tej samej dawce. Leczenie produktem Flutamid w skojarzeniu z agonistą LHRH należy rozpocząć 8 tygodni przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuować w czasie jej trwania, zwykle również przez około 8 tygodni. Cała kuracja w tym przypadku będzie trwać około 16 tygodni.

##### Zaawansowany rak gruczołu krokowego (stadium C albo T3-T4)

Flutamid należy podawać łącznie z agonistą LHRH i kontynuować leczenie do uzyskania poprawy. Jeśli dochodzi do regresji guza lub stabilizacji jego rozrostu, leczenie kontynuuje się tak długo, jak długo pacjent reaguje pozytywnie na lek.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Flutamid może działać hepatotoksycznie (patrz punkt 4.4).






U pacjentów z niewydolnością wątroby można zalecić długotrwałe leczenie produktem Flutamid EGIS jedynie po wnikliwej ocenie indywidualnych korzyści leczenia w porównaniu z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Nie należy stosować tego leczenia u pacjentów z 2-3-krotnie podwyższonym ponad normę poziomem aktywności aminotransferaz.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania leku u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

#### Sposób podawania

Dla wygody pacjenta, w ulotce i na opakowaniu zewnętrznym leku zamieszczono tabelę do graficznego przedstawienia sposobu jego stosowania. Daje to możliwość zaznaczenia indywidualnego dawkowania leku, jak i sprawdzenia przez pacjenta prawidłowości postępowania bezpośrednio przed przyjęciem leku.

DAWKOWANIE				
 RANO	 POŁUDNIE	 WIECZÓR	 POSIŁEK	 DNI

Rano      Południe      Wieczór      Posiłek      Dni

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6,1,

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Rozpoczęcie leczenia flutamidem powinno się odbywać pod kontrolą specjalisty. Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby i skłonnością do zakrzepów.

#### Hepatotoksyczność

Flutamid może działać hepatotoksycznie. U pacjentów z niewydolnością wątroby można zalecić długotrwałe leczenie tym produktem jedynie po wnikliwej ocenie indywidualnych korzyści leczenia w porównaniu z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

W wyniku uszkadzającego wątrobę działania flutamidu mogą wystąpić objawy takie jak: zmiany aktywności aminotransferaz, żółtaczka zastoinowa, marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa. Objawy uszkodzenia czynności wątroby zwykle ustępują po odstawieniu leku lub po zmniejszeniu podawanej dawki flutamidu. Odnotowano jednakże przypadki postępującego uszkodzenia wątroby i zgonów związanych z ostrą niewydolnością wątrobową.

Występowanie objawów uszkodzenia wątroby wymaga natychmiastowej interwencji lekarza. Przed rozpoczęciem leczenia flutamidem należy u pacjenta oznaczyć poziom aminotransferaz w surowicy. Leczenia flutamidem nie poleca się pacjentom, u których stężenie aminotransferaz jest 2-3 krotnie wyższe od górnej granicy normy. Należy okresowo badać laboratoryjnie czynność wątroby. Odpowiednie badania laboratoryjne należy wykonywać co miesiąc w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia i następnie okresowo kontrolować czynność wątroby.

Należy również przeprowadzić odpowiednie badania laboratoryjne w razie pojawienia się pierwszych objawów świadczących o zaburzeniu czynności wątroby, takich jak: świąd, ciemny moczu, utrzymujący się brak łaknienia, żółtaczka, ból pod prawym łukiem żebrowym lub niewyjaśnione objawy grypopodobne.

Należy przerwać leczenie flutamidem lub zmniejszyć dawkę w przypadku:

- udokumentowanego badaniami laboratoryjnymi uszkodzenia wątroby lub żółtaczki, gdy biopsja nie wykazała przerzutów do wątroby;
- 2-3-krotnego wzrostu aktywności aminotransferaz bez objawów klinicznych.

Należy poinformować pacjentów o wymaganiu przerwania stosowania Flutamid EGIS u i zgłoszenia się po poradę medyczną natychmiast po pojawieniu się jakichkolwiek objawów zatrucia wątroby.

#### Toksyczność metabolitu flutamidu 4-nitro-3-fluoro-metyloaniliny.

Metabolit ten może wywierać działanie toksyczne charakterystyczne dla aniliny: methemoglobinemię, niedokrwistość hemolityczną i żółtaczkę zastoinową. Objawy te obserwowano w badaniach na zwierzętach i u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na anilinę, np. u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-P), u palaczy. U tych pacjentów wskazane jest monitorowanie stężenia methemoglobiny.

#### Inne

Należy zachować ostrożność stosując flutamid u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Określenie stężenia swoistego antygenu dla gruczołu krokowego (PSA) może być przydatne do monitorowania reakcji pacjenta na leczenie. W przypadku stałego, znacznego zwiększenia stężenia PSA w czasie leczenia flutamidem i agonistą LHRH, należy ocenić stan kliniczny pacjenta. Stwierdzając progresję procesu nowotworowego jednocześnie ze zwiększeniem stężenia PSA, należy rozważyć kontynuowanie leczenia samym tylko agonistą LHRH.

U pacjentów z niewydolnością krążenia lek należy stosować z dużą ostrożnością, ponieważ powoduje on zatrzymanie wody w ustroju.

Flutamid wpływa na płodność mężczyzn, zmniejszając liczbę plemników w nasieniu. Ponadto zmniejszenie płodności może wynikać także z hamowania uwalniania testosteronu przez agonistę LHRH stosowanego jednocześnie z flutamidem.

U niektórych pacjentów może wystąpić zmiana barwy moczu na kolor od pomarańczowego do żółtozielonego bez innych objawów klinicznych, co przypisuje się flutamidowi lub jego metabolitom. Flutamid EGIS przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u mężczyzn.

W czasie leczenia należy stosować środki antykoncepcyjne.

U mężczyzn przewlekłe leczonych flutamidem bez uprzedniej kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badanie liczby plemników.

#### Terapia antyandrogenowa może wydłużać odstęp QT.

U pacjentów, u których w przeszłości obserwowano wydłużenie odstępu QT albo należących do grup zwiększonego ryzyka tego zaburzenia, a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Flutamid EGIS lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając ryzyko wystąpienia częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes.

#### Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych

W czasie długotrwałego leczenia lub ciężkiego uszkodzenia wątroby obserwuje się zwiększenie aktywności AspAT i AlAT w surowicy. Ponadto może wystąpić zwiększenie stężenia bilirubiny, kreatyniny, estradiolu i testosteronu w surowicy. W ciężkich przypadkach może to prowadzić do zwiększonego ryzyka dławicy piersiowej i niewydolności serca. W związku z tym należy zachować

ostrożność stosując flutamid w obecności choroby sercowo-naczyniowej. Flutamid może nasilać obrzęki i opuchnięcie wokół kostek u podatnych pacjentów. Zwiększone stężenie estradiolu podczas stosowania flutamidu zwiększa podatność pacjenta na wystąpienie zakrzepu z zatorami.

Każda tabletką zawiera 40,2 mg laktozy jednowodnej.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje między flutamidem a leuprolidem nie występowały, jednak w czasie terapii skojarzonej flutamidem i agonistą LHRH należy brać pod uwagę możliwe działania niepożądane każdego z tych leków.

U pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwkrzepliwe obserwowano wydłużenie czasu protrombinowego po włączeniu flutamidu. W związku z tym, gdy flutamid jest stosowany jednocześnie z doustnymi antykoagulantami zaleca się staranne monitorowanie czasu protrombinowego i ewentualną modyfikację dawki leku przeciwkrzepliwego.

Jednoczesne podawanie innych potencjalnie hepatotoksycznych leków można rozpocząć jedynie po starannej ocenie korzyści i ryzyka.

Z uwagi na możliwość toksycznego działania leku na wątrobę i nerki należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu.

Opisywano przypadki zwiększonego stężenia teofiliny w osoczu. Teofilina jest metabolizowana przez enzym CYP 1A2, który równocześnie odpowiada za konwersję flutamidu do aktywnego metabolitu, 2-hydroksyflutamidu.

Ze względu na fakt, że leczenie antyandrogenowe może wydłużać odstęp QT, należy szczegółowo przeanalizować (patrz punkt 4.4) stosowanie produktu leczniczego Flutamid EGIS jednocześnie z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub wywołują napady częstoskurczu typu torsade de pointes takie jak leki antyarytmiczne klasy IA - np. chinidyna i dizopiramid, lub klasy III - np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), a także metadon, moksyflokscyna, czy leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Pokarm nie wpływa na biodostępność flutamidu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Flutamid EGIS jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u mężczyzn. W czasie leczenia należy stosować środki antykoncepcyjne.

Flutamid podawany u kobiety ciężarnej może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach na zwierzętach reprodukcyjna toksyczność flutamidu była związana z antyandrogenym działaniem leku. Opisywano zmniejszone 24-godzinne przeżycie potomstwa szczurów otrzymujących w czasie ciąży flutamid w dawkach 30, 100 lub 200 mg/kg/dobę (dawki około 3, 9 i 19 razy większe niż dawki stosowane u ludzi). U płodów szczurów otrzymujących 2 większe dawki obserwowano niewielkie zwiększenie występowania niewielkich wad rozwojowych mostka i żeber. Przy 2 większych dawkach występowała też feminizacja płodów męskich. Stwierdzano również zmniejszone wskaźniki przeżycia u potomstwa królików otrzymujących największą dawkę (15 mg/kg/dobę; co odpowiada dawce 1,4 razy większej niż dawka stosowana u ludzi).

Nie prowadzono badań u kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Należy brać pod uwagę możliwość, że flutamid może powodować uszkodzenia płodu w razie podawania u kobiety ciężarnej lub może być obecny w mleku matki karmiącej.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono z flutamidem żadnych badań oceniających wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów mogą jednak wystąpić takie działania niepożądane jak: senność, dezorientacja, zmęczenie, zawroty głowy, zamazane widzenie. Nie należy wtedy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Monoterapia

Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym podczas stosowania flutamidu jest ginekomastia i (lub) bolesność sutków, którym czasami towarzyszyć może mlekotok (bardzo często  $\geq 1/10$ ). Objawy te ustępują po odstawieniu leku lub po zmniejszeniu dawki. Flutamid może zwiększać labilność pracy serca i układu krążenia, jednak działanie to jest znacznie słabsze niż dietylostilbestrolu.

Do często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) należą: biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie apetytu, bezsenność, uczucie zmęczenia, przemijające zaburzenia czynności wątroby i zapalenie wątroby (patrz: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Do rzadko występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10\,000$  do  $<1/1000$ ) należą: zmniejszenie libido, zaburzenia ze strony układu pokarmowego (utrata łaknienia, bóle brzucha, zgaga, zaparcie), obrzęki, wylewy podskórne, pólpasiec, świąd, zespół toczniopodobny, bóle i zawroty głowy, osłabienie, złe samopoczucie, niewyraźne widzenie, wzmożone pragnienie, bóle w klatce piersiowej, uczucie lęku, depresja, obrzęk węzłów chłonnych.

W czasie długotrwałego leczenia flutamidem obserwowano zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie liczby plemników).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane ( $<1/10\,000$ ): reakcje nadwrażliwości na światło.

Odnotowano (bardzo rzadko) doniesienia o złośliwym raku gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących flutamid. Jeden przypadek dotyczył progresji guzka wykrytego na 3-4 miesiące przed rozpoczęciem monoterapii flutamidem łagodnego przerostu stercza. Rozpoznanie po wycięciu wykazało słabo zróżnicowany rak przewodowy.

Drugie zgłoszenie dotyczyło ginekomastii i guzka, zauważonych odpowiednio po dwóch i sześciu miesiącach od rozpoczęcia monoterapii flutamidem zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Po 9 miesiącach od rozpoczęcia terapii guzek wycięto; rozpoznanie wykazało umiarkowanie zróżnicowany inwazyjny rak przewodowy w stadium T4NOMO, G3, bez przerzutów.

Niezbyt często mogą występować mikroguzkowe zmiany piersi.

Początkowo w czasie monoterapii flutamidem możliwe jest zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy; dodatkowo mogą występować uderzenia gorąca (rzadko) i zmiany dotyczące włosów.

Po wprowadzeniu flutamidu do obrotu odnotowywano przypadki ostrej niewydolności nerek, śródmiąższowego zapalenia nerek i niedokrwienia mięśnia sercowego o nieznanym częstości występowania.

##### Leczenie skojarzone

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia skojarzonego flutamidem i agonistą LHRH są: uderzenia gorąca, osłabienie libido, impotencja, biegunka, nudności i wymioty. Objawy te, z wyjątkiem biegunki, występują podobnie często w czasie leczenia samym agonistą LHRH. Wysoka częstość ginekomastii w trakcie monoterapii flutamidem jest znacznie obniżona w trakcie leczenia skojarzonego z agonistą LHRH. W badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych

statystycznie różnic w częstości występowania ginekomastii u pacjentów leczonych flutamidem i agonistą LHRH, a pacjentami leczonymi placebo i LHRH.

Rzadziej obserwowano następujące działania niepożądane: niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, brak łaknienia, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, dolegliwości nerwowo-mięśniowe, żółtaczkę, dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego i ośrodkowego układu nerwowego (senność, depresja, dezorientacja, lęk, drażliwość). Bardzo rzadko notowano zaburzenia ze strony układu oddechowego, przypadki zapalenia wątroby. Poza wymienionymi działaniami niepożądanymi po wprowadzeniu na rynki światowe produktu leczniczego zawierającego flutamid doniesiono o pojedynczych przypadkach niedokrwistości hemolitycznej i makrocytarnej, methemoglobinemii, nadwrażliwości na światło (rumień, owrzodzenia, wysypka pęcherzowa, martwica naskórka). Opisywano również: żółtaczkę zastoinową, encefalopatię wątrobową i martwicę komórek wątrobowych.

Powyższe działania niepożądane ustępowały po odstawieniu leku.

Po zastosowaniu flutamidu odnotowano również przypadki zgonu w wyniku ciężkiego uszkodzenia wątroby.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

**A:** działania niepożądane flutamidu w monoterapii

**B:** działania niepożądane związane z terapią skojarzoną: flutamid + agonista LHRH

Układ		Częstość występowania					Nieznana
		Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<b>A</b>				Półpasiec		
	<b>B</b>						
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	<b>A</b>					Zmiany nowotworowe w gruczołach sutkowych (2 zgłoszenia)	
	<b>B</b>						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>A</b>				Obrzęk limfatyczny		
	<b>B</b>				Niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia.	Niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość makrocytowa, methemoglobinemia sulfhemoglobinemia	
Zaburzenia układu immunologicznego	<b>A</b>				Zespół toczniopodobny		
	<b>B</b>						
Zaburzenia metabolizmu i	<b>A</b>		Zwiększony apetyt		Brak apetytu		

odżywiania	<b>B</b>				Brak apetytu	Hiperglikemia, pogorszenie w cukrzycy	
Zaburzenia psychiczne	<b>A</b>		Bezsensowność		Lęk, depresja,		
	<b>B</b>				Depresja, lęk		
Zaburzenia układu nerwowego	<b>A</b>				Zawroty głowy, bóle głowy		
	<b>B</b>				Drętwienie, ospałość, stan splątania, nerwowość, rozdrażnienie		
Zaburzenia oka	<b>A</b>				Niewyraźne widzenie		
	<b>B</b>						
Zaburzenia serca Zaburzenia naczyniowe	<b>A</b>				Zator tętnicy płucnej		Wydłużenie odcinka QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
	<b>B</b>						
	<b>A</b>				Uderzenia gorąca		
	<b>B</b>	Uderzenia gorąca			Nadciśnienie		Choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego	<b>A</b>					Kaszel	
	<b>B</b>					Objawy płucne (np. duszność), śródmiąższowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>A</b>		Biegunka nudności, wymioty		Niespecyficzne dolegliwości brzuszne, ból wrzodopodobny, zgaga, zaparcia		
	<b>B</b>	Biegunki, nudności, wymioty			Niespecyficzne dolegliwości brzuszne		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<b>A</b>		Zapalenie wątroby				
	<b>B</b>		Zaburzenia czynności wątroby	Zapalenie wątroby	Zaburzenie czynności wątroby, żółtaczką	Żółtaczką zastoinową, encefalopatia wątrobową, marskość wątroby, przypadki śmierci w następstwie hepatotoksyczności	
Zaburzenia skóry i tkanki	<b>A</b>				Świąd, wybroczyny	Wrażliwość skóry na światło	

podskórnej	<b>B</b>				Wysypka	Reakcje nadwrażliwości na światło, rumień, owrzodzenia, wysypka pęcherzowa, martwica naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>A</b>						
	<b>B</b>				Objawy nerwowo-mięśniowe, bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<b>A</b>						
	<b>B</b>				Objawy moczowo-płciowe (bolesne lub trudne oddawanie moczu, zmiany w częstotliwości oddawania moczu),	Zmiana zabarwienia moczu na pomarańczowy lub zielonkawo-żółty	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<b>A</b>	Ginekomastia, bolesność gruczołów sutkowych., mlekotok.			Oslabienie libido, zmniejszenie liczebności plemników		
	<b>B</b>	Zmniejszone libido, impotencja,		Ginekomastia,			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>A</b>		Uczucie zmęczenia		Obrzęk, osłabienie, złe samopoczucie, pragnienie, bóle w klatce piersiowej		
	<b>B</b>				Obrzęk, podrażnienie w miejscu iniekcji (w przypadku iniekcji w połączeniu z agonistą LHRH)		
Badania laboratoryjne	<b>A</b>		Przejściowe odchylenia we wskaźnikach czynności zapalenie wątroby				



	<b>B</b>				Zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy		
--	----------	--	--	--	---	--	--

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ustalono jaka wielkość dawki flutamidu stwarza bezpośrednie zagrożenie dla życia. W badaniach na zwierzętach przy przedawkowaniu występowały: obniżona aktywność, piloerekcja, depresja oddechowa, ataksja, brak łaknienia, uspokojenie, wymioty, methemoglobinemia.

W badaniach klinicznych stosowano dawki 1500 mg dziennie przez 36 tygodni nie obserwując groźnych dla życia działań niepożądanych, stwierdzono natomiast ginekomastię, bolesność sutków, wzrost aktywności AspAT. Odnotowano przypadek przeżycia pacjenta, który przyjął jednorazowo dawkę ponad 5 g flutamidu, bez objawów zatrucia.

Nie ustalono pojedynczej dawki flutamidu związanej zwykle z objawami przedawkowania lub uznawanej za zagrażającą życiu. W związku z tym, że flutamid w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa może nie być przydatna w leczeniu przedawkowania. Podobnie jak w leczeniu przedawkowania innymi lekami, należy pamiętać o możliwości przyjęcia przez pacjenta kilku leków. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, w tym częsta kontrola objawów życiowych i staranna obserwacja pacjenta. Można rozważyć płukanie żołądka.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne. Antyandrogeny, kod ATC: L02B B01

Flutamid EGIS jest niesteroidowym antyandrogenem. Hamuje wychwyty androgenów i ich wiązanie w jądrze komórek tkanek docelowych. Rak gruczołu krokowego wykazuje zwykle hormonozależność i w związku z tym odpowiada na leczenie hormonalne ograniczające działanie androgenów oraz na kastrację chemiczną lub chirurgiczną. Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie hormonalne, należy rozważyć podanie środków cytotoksycznych.

Wpływ flutamidu na metabolizm testosteronu na poziomie komórki uzupełnia chemiczną kastrację uzyskaną za pomocą zastosowania agonisty LHRH, który hamuje produkcję testosteronu, hamując uwalnianie hormonu luteinizującego. U pacjentów, u których po początkowej reakcji na leczenie flutamid/agonista LHRH obserwuje się progresję choroby, należy rozważyć odstawienie leku.

W badaniach klinicznych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium B2 lub T2b uzyskano znamienne przedłużenie życia chorych, którzy otrzymywali flutamid z agonistą LHRH podczas radioterapii w porównaniu z chorymi poddanymi tylko radioterapii. Również u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium C lub T3-T4 przeżycie było o ok. 7 miesięcy dłuższe, gdy podawano jednocześnie flutamid i agonistę LHRH, w porównaniu z monoterapią agonistą LHRH.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Flutamid EGIS wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego. Jest dość szybko metabolizowany, dając co najmniej 10 różnych metabolitów. Jego główny czynny metabolit - 2-hydroksypochodna flutamidu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu ok. 2 godzin od podania. Okres półtrwania tego metabolitu wynosi ok. 6 godzin, natomiast u chorych w podeszłym wieku jest wydłużony i po podaniu dawki pojedynczej oraz w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 8 i 9,6 godzin.

Lek i jego metabolity wydalają się głównie przez nerki w moczu. W ciągu 24 godzin ok. 28% podanej dawki leku wydalą się w moczu. Jedynie ok. 4% leku wydalą się z kałem.

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 250 mg flutamidu stężenie w osoczu było niskie.

W badaniach klinicznych u ochotników geriatrycznych zastosowano wielokrotne dawki flutamidu w ilości 250 mg trzy razy na dobę i uzyskano po podaniu czwartej dawki tzw. stan stacjonarny stężenia leku, jak i jego aktywnego metabolitu.

Okres półtrwania czynnego metabolitu, po pojedynczej dawce w tej grupie chorych, wynosi ok. 8 godz., natomiast w stanie stacjonarnym wynosi on 9,6 godz.

W stanie stacjonarnym stężenie flutamidu w osoczu, mieści się w zakresie 24-78 ng/ml i 94-96% flutamidu jest związane z białkami osocza. Również jego główny metabolit - hydroksyflutamid, występujący w stanie stacjonarnym w osoczu w stężeniu 1556-2284 ng/ml, jest w ponad 90% związany z białkami.

Działanie leku na poziomie komórkowym występuje po ok. 2 godzinach od podania.

U pacjentów z zaawansowanym rakiem stercza zmniejszenie dolegliwości bólowych obserwowano po 2-4 tygodniach leczenia.

Nie stwierdzono zmiany podstawowych parametrów farmakokinetycznych flutamidu u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. W związku z tym nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku w tej grupie chorych. Flutamidu oraz alfa-hydroksyflutamidu nie udaje się usunąć z surowicy krwi metodą hemodializy.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania określające tolerancję leku po wielokrotnym podaniu u małp (przez 6 tyg.), szczurów (przez 52 tyg.) i psów (przez 78 tyg.) Dzienna dawka doustna wynosiła odpowiednio 1,5 do 18 dawek terapeutycznych dla ludzi. U wszystkich gatunków zwierząt wystąpiła utrata masy ciała i jadłowstręt, a u małp i psów dodatkowo wymioty. Nie zaobserwowano innych objawów klinicznych. Autopsja wykazała redukcję wielkości gruczołu krokowego, jąder i pęcherzyków nasiennych i zmniejszoną spermatogenezę, wynikające z antyandrogenicznego działania flutamidu. Poza tym zaobserwowano wzrost masy wątroby u szczurów i psów, ale bez zmian morfologicznych. Tylko u szczurów u ponad połowy zwierząt stwierdzono gruczolaki komórek śródmiąższowych jądra w wyniku podawania przez 1 rok flutamidu w dawkach dających wartości  $c_{max}$  1-4-krotnie wyższe niż występujące przy dawkach terapeutycznych u ludzi. W badaniu 2-letnim, przy analogicznym dawkowaniu, guzy pojawiły się u ponad 90% zwierząt. Efekt ten związany jest z mechanizmem działania flutamidu i jest gatunkowo swoisty.

W długotrwałych badaniach u szczurów odnotowano zależny od dawki wzrost częstości gruczolaka sutka i różnych typów nowotworów gruczołu sutkowego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana  
Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Poliwinylopirolidon  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu nie należy mieszać z innymi lekami.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C. Chronić od światła.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie: blistry z folii Aluminium/PCW, w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera 100 tabletek (5 blisterów z po 20 tabletek).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38,  
1106 Budapeszt,  
Węgry

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1392

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.10.1995  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.06.2014

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.04.2015