# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Флутасин 250 mg таблетки

Flutasin 250 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В една таблетка се съдържат 250 mg от активното вещество флутамид *(flutamide).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Описание: необвити, двоЙно-изпъкнали, кръгли таблетки с бледожълт цвят.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Флутасин се прилага за лечение на напреднал карцином на простатата, при който е показано потискане на ефектите на тестостерона.

* Като начално лечение - в комбинация с LHRH-агонист;
* Като допълнителна терапия към вече започнато лечение с LHRH-агонист;
* При хирургично кастрирани пациенти;
* При пациенти, които не са се повлияли от други форми на хормонално лечение или при пациенти, които не могат да толерират такова лечение.

Като компонент на лечението, използвано при локално прераснал В2-С2 (Т2b-Т4) рак на простатата, Флутасин е индициран за намаляване обема на тумора, за усилване на контрола върху тумора и за удължаване на периода на ремисия; при обемни тумори, ограничени в простатата (стадий В2 или Т2b).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната доза е една таблетка (250 mg) три пъти дневно, на интервали от 8 часа.

При прилагането на продукта като начална терапия в комбинация с LHRH-агонист, с оглед да се намали тежестта на “феномена на начално засилване на туморните симптоми” е препоръчително прилагането на Флутасин преди, а не по време на приема на агониста. По тази причиналечението с Флутасин трябва да започне поне три дни преди началото на терапията с LHRH-агонист;

При овладяването на локално прораснал рак на простатата се препоръчва прилагане на една таблетка от 250 mg три пъти дневно. Прилагането на Флутасин трябва да започне три дни преди началото на терапията с LHRH агонист. Прилагането на Флутасин и LHRH агонист трябва да започне осем седмици преди започване на лъчетерапия и да продължи по време на целия курс (обичайно около 8 седмици) т.е. в продължение на приблизително 16 седмици.

## 4.3. Противопоказания

Флутамид е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към флутамид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане - Флутамид може да бъде хепатотоксичен. Поради това при пациенти с нарушена чернодробна функция продължителна терапия с флутамид трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. Преди началото на терапията трябва да се проведат чернодробни функционални изследвания. При пациенти със стойности на серумните трансаминази 2-3 пъти по-високи от нормалните, лечение с флутамид не трябва да се започва. Хепатотоксичност, която може да бъде с фатален изход, може да настъпи след няколко седмично или месечно лечение. Тъй като при употребата на флутамид се съобщава за увеличени стойности на трансаминазите, холестатична жълтеница, чернодробна некроза и чернодробна енцефалопатия е необходимо периодично проследяване на чернодробните функционални тестове. Функционални тестове на черния дроб трябва да се провеждат при всеки пациент ежемесечно по време на първите 4 месеца след началото на терапията и периодично след това, както и при появата на първи признак или симптом за чернодробна дисфункция (като пруритус, тъмна урина, персистираща анорексия, жълтеница, болезненост в десен горен квадрант на корема, грипоподобни симптоми). Предизвиканата от флутамид хепатотоксичност обикновено е обратима след редуциране на приеманата доза или след прекратяване на лечението, но има съобщения и за случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят терапията с флутамид и незабавно да потърсят лекарска помощ при поява на симптоми или признаци за хепатотоксичност.

В случай, че има лабораторни данни за чернодробно увреждане или иктер, при липса на биопсично потвърдени чернодробни метастази или при увеличаване на стойностите на серумните трансаминази 2-3 пъти над нормата при пациенти без патологични симптоми, е необходимо прекратяване на терапията с флутамид.

Флутамид е предназначен за употреба само за пациенти от мъжки пол. Необходимо е да се вземат контрацептивни мерки при употребата му.

Флутамид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с увредена бъбречна функция.

Приложението на флутамид води до повишени плазмени концентрации на тестостерон и естрадиол, предизвикващо задръжка на течности. При тежки случаи това може да доведе до повишен риск от стенокардия и сърдечна недостатъчност. Поради това флутамид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Флутамид може да влоши отоците по глезените при пациенти, предразположени към тези състояния.

Повишението на естрадиоловите нива може да е предпоставка за възникване на тромбоемболични инциденти.

При пациенти на постоянно лечение с флутамид, които не са били подложени на хирурхична или медикаментозна кастрация, броят на сперматозоидите трябва да се проверява редовно

При прекратяване на терапията с андрогени може да се удължи QT интервала. При пациенти с анамнеза или рискови фактори за удължаване на QT-интервала и при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да направят оценка на съотношението полза/риск, включително потенциала за torsade де pointes преди началото на терапията с флутамид.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са наблюдавани лекарствени взаимодействия при едновременното приложение на флутамид и леупролид, въпреки това при комбинирано лечение с флутамид и LHRH агонист трябва да се вземат предвид възможните нежелани лекарствени реакции на всеки продукт.

При пациенти, приемащи перорални антикоагуланти след започване на лечение с флутамид е наблюдавано повишено протромбиново време, поради което при едновременно приложение на флутамид с перорални антикоагуланти се препоръчва внимателно мониториране на протромбиновото време и евентуално коригиране на дозата на антикоагуланта.

Има съобщения за повишени плазмени концентрации на теофилин.

Едновременното прилагане на други потенциално хепатотоксични лекарствени продукти трябва да се започва само след внимателна оценка на ползите и рисковете.

Поради известната потенциална бъбречна и хепатотоксичност, трябва да се избягва прекомерната консумация на алкохол.

Тъй като при прекратяване на лечението с андроген може да се удължи QT интервала, едновременното прилагане на флутамид с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsade де pointes, като клас IA (напр хинидин, дизопирамид) или клас III (напр амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н. трябва да бъде внимателно преценено (вж. точка 4.4).

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Флутамид е предназначен само за употреба от пациенти от мъжки пол. Необходимо е да се вземат контрацептивни мерки при употребата му.

Флутамид може да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременни жени. В проучвания върху животни, репродуктивната токсичност на флутамид е асоцирана с неговата антиандрогенна активност. Установена е понижена 24-часова преживяемост на поколението на плъхове, третирани с флутамид в дози от 30,100 или 200 mg/kg/дневно (около 3, 9 и 19 пъти надвишаващи дозите при хора) по време на бременност. Леко повишаване на минимални промени в развитието на стернума и гръбначния стълб е наблюдавано при фетусите на плъхове, третирани с два пъти по-високи дози. Наблюдавано е също така феминизиране на мъжките при два пъти по- високи дози. Установено е намаляване в броя на оживелите в поколението на зайци, получаващи най-висока доза (15 mg/kg/дневно; еквивалентно на 1,4 пъти дозата при хора).

He са провеждани проучвания при бременни или кърмещи жени. Поради това трябва да се има предвид възможността флутамид да причини увреждане на плода, ако бъде приложен при бременни жени или кърмачки, тъй като може да премине в млякото.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на флутамид върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това се съобщава за възможни нежелани лекарствени реакции, като умора, свтовъртеж и обърканост, които могат да нарушат способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

*Монотерапия*

Най-честите нежелани лекарствени реакции в резултат от прилагането на флутамид са гинекомастия и/или болки в гърдите, понякога съпътствани от галакторея. Тези реакции отзвучават след прекратяване на лечението или редуциране на дозата.

Флутамид показва нисък потенциал за сърдечно-съдов афинитет, като в сравнение с диетилстилбестрол този афинитет е значително по-нисък.

*Комбинирана терапия*

В клинични проучвания, най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции в резултат от комбинираното прилагане на флутамид и LHRH агонисти са горещи вълни, намалено либидо, импотентност, диария, гадене и повръщане. С изключение на диарията, тези нежелани реакции възникват с подобна честота и при самостоятелното прилагане на LHRH агонисти.

Чернодробните нарушения обикновенно са обратими след прекратяване на терапията, въпреки че има съобщения за фатални случаи след тежко чернодробно увреждане, свързано с употребата на флутамид.

Високата честота на случаите с гинекомастия, наблюдавана при монотерапия с флутамид е значително по-ниска при комбинирано лечение. По време на клиничните проучвания не е установена съществена разлика в честотата на поява на гинекомастия при групите, лекувани с комбинация от флутамид-LHRH агонист и тези, при които е прилагано плацебо.

*Нежелани лекарствени реакции в резултат от лечението.*

Следната класификация е използвана за оценка на честотата: много чести (≥1/10); чести (≥1/100, <1/10); нечести (≥1/1000, <1/100); редки (≥1/10 000, <1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **сок** | **Монотерапия** | **Комбинирана терапия с LHRH агонист** |
| **Изследвания** | | |
| Чести | Преходна промяна в чернодробната функция |  |
| Редки |  | Повишени стойности на серумните урея и креатинин |
| С неизвестна честота | Удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5) | Удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5) |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | | |
| Редки | Лимфедем | Анемия, левкопения, тромбоцитопения |
| Много редки |  | Хемолитична анемия, мегалоцитна анемия  метхемоглобинемия, сулфхемоглобинемия |
| **Нарушения на нервната система** | | |
| Редки | Замаяност, главоболие | Изтръпване, обърканост, нервност |
| **Нарушения на очите** | | |
| Редки | Замъглено зрение |  |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | | |
| Много редки |  | Белодробни симптоми (напр. диспнея), интерстициална белодробна болест |
| **Стомашно-чревни нарушения** | | |
| Много чести |  | Диария, гадене, повръщане |
| Чести | Диария, гадене, повръщане |  |
| Редки | Неспецифични коремни неразположения, пареща болка в гърдите, констипация | Неспецифични коремни неразположения |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | | |
| Редки |  | Урогенитални симптоми |
| Много редки |  | Промяна в цвета на урината към кехлибарен или жълто-зелен |
| **Нарушения иа кожата и подкожната тъкан** | | |
| Редки | Пруритус, екхимози | Обрив |
| Много редки | Реакции на фоточувствителност | Реакции на фоточувствителност, еритема, улцерации, епидермална некролиза |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | | |
| Редки |  | Невромускулни симптоми |
| **Нарушения в метаболизма и храненето** | | |
| Чести | Повишен апетит |  |
| Редки | Анорексия | Анорексия |
| Много редки |  | Хипергликемия, влошаване на симптомите на захарен диабет |
| **Инфекции и инфестации** | | |
| Редки | Херпес зостер |  |
| **Неоплазми - дброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)** | | |
| Много редки | Неоплазмено образувание на млечната жлеза при мъже\* |  |
| **Съдови нарушения** | | |
| Много чести |  | Горещи вълни |
| Редки | Горещи вълни | Хипертония |
| С неизвестна честота |  | Тромбоемболия |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | | |
| Чести | Умора |  |
| Редки | Едем, слабост, неразположение, жажда, болки в областта на гърдите | Едем |
| **Нарушения в имунната система** | | |
| Редки | Лупус-подобен синдром |  |
| **Хепатобилиарни нарушения** | | |
| Чести | Хепатит |  |
| Нечести |  | Хепатит |
| Редки |  | Чернодробна дисфункция, жълтеница |
| Много редки |  | Холестатичен иктер, чернодробна енцефалопатия, чернодробна некроза, хепатотоксичност с фатален изход |
| **Нарушения на възпроизводителната система н гърдата** | | |
| Много чести | Гинекомастия и/или болки в гърдите, галакторея | Понижено либидо, импотентност |
| Нечести |  | Гинекомастия |
| Редки | Понижено либидо, намалено образуване на сперма |  |
| **Психични нарушения** | | |
| Чести | Безсъние |  |
| Редки | Тревожност, депресия | Депресия, тревожност |

\*Съобщено е за два случая на злокачествени неоплазми на млечните жлези при мъже, лекувани с флутамид таблетки. При първия случай се наблюдава влошаване на състоянието при съществуващ възел, първоначално открит три до четири месеца преди началото на монотерапията с флутамид при пациент с бенигнена простатна хипертрофия (след ексцизия е установено, че става дума за слабо диференциран дуктален карцином). Вторият случай описва гинекомастия и възел, забелязани съответно на втория и шестия месец след започване на монотерапията с флутамид при лечение на напреднал карцином на простатата. Девет месеца след началото на терапията, възелът е ексцизиран и диагностициран като умерено диференциран инвазивен дуктален тумор в стадий T4NOMO, G3.

Нечесто може да се установи микронодуларно увреждане на гърдата.

Възможно е повишаване на серумния тестостерон в началото на монотерапия с флутамид, както и горещи вълни и промени в структурата на косата.

В постмаркетингови наблюдения са съобщени случаи на остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит и миокардна исхемия с неизвестна честота.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

При проучвания върху животни, проведени само с флутамид, симптомите на предозиране са: забавени реакции, пилоерекция, забавено дишане, атаксия, и/или сълзене, анорексия, седация, повръщане и метхемоглобинемия.

По време на клинични проучвания, при които флутамид е прилаган в доза до 1500 mg/ден за период от 36 седмици, не са докладвани сериозни нежелани реакции. Реакциите, които са докладвани са: гинекомастия, напрежение в гърдите и в някои случаи повишаване на SGOT.

Дозата на флутамид, предизвикваща симптоми на предозиране или считаща се за животозастрашаваща, не е установена. При лечение на предозиране с всяко лекарство, трябва да се има предвид възможността за предозиране с множество лекарствени продукти. Един пациент е оживял след поглъщане на повече от 5 g като единична доза - не са били наблюдавани нежелани лекарствени реакции. Тъй като флутамид се свързва във висока степен с плазмените протеини, той не може да се отстрани чрез диализа при предозиране. Подходящо е прилагането на поддържащи мерки, често мониториране на виталните показатели и внимателно наблюдаване на пациента. Ако не настъпи спонтанно повръщане, такова трябва да бъде предизвикано, ако пациентът е в съзнание. Възможно е извършването на стомашна промивка.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, АТС код: L02BB01

Флутамид е анилиново производно с изразено антиандрогенно действие.

При проучванията върху животни той показва силни антиандрогенни ефекти.

Антиандрогенното му действие се осъществява чрез инхибиране на андрогенното захващане и/или чрез инхибиране на нуклеарното свързване в таргетните тъкани. При прилагане на флутамид в комбинация с хирургична или медикаментозна кастрация се постига едновременно потискане на андрогените, отделяни от тестисите и надбъбречната жлеза.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение флутамид се абсорбира бързо.

Биотрансформация и елиминиране

Проучвания с флутамид, белязан с тритий, показват бързото и пълно метаболизиране на лекарството, като метаболитите се откриват в плазмата до 8 часа след прилагането му. Около 46% от дозата се елиминира чрез урината и 2% чрез фецеса през първите два дни. Метаболизмът отстранява изотопния маркер, което води до отчетливо забавяне на екскрецията, дължащо се на задържането на маркера под формата на тритиева вода. Така, екскретирането и метаболизирането, по същество приключва за 2 дни.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху животни с цел да се определи поносимостта след многократно прилагане са провеждани върху маймуни за период до 6 седмици, плъхове до 52 седмици и кучета до 78 седмици. Прилагани са следните перорални дневни дози: при маймуни до 90 mg/kg, при кучета до 40 mg/kg и при плъхове до 180 mg/kg. Тези дозировки са от 1.5 до 18 пъти по-високи от дозата, прилагана при хора. В допълнение към загубата на тегло и анорексията, които са наблюдавани при всички животински видове, при кучетата и маймуните се наблюдава и повръщане. При останалите клинични находки не се наблюдават отклонения от нормата. Резултатите от аутопсията показват намалени по размер простатна жлеза, тестиси и семенни каналчета с подтисната сперматогенеза, което съответства на антиандрогенните ефекти на флутамид. В допълнение са наблюдавани и

уголемяване на черния дроб при кучета и плъхове, както и повишени стойности на трансаминазите при кучета без съответните морфологични промени. Само при плъхове са наблюдавани свързани с лекарството (но не дозозависими) аденоми на тестикуларните интерстициални клетки. Този ефект е свързан с механизма на действие на флутамид и е видово специфичен.

*Мутагеннен потенциал*

В редица скрининг тестове флутамид не показва мутагенен потенциал.

*Репродуктивна токсичност*

Влиянието на флутамид върху фертилитета и развитието на поколението е проучвано върху плъхове. Допълнителни проучвания върху тератогенните ефекти са провеждани върху зайци. Тези ефекти са свързани с антиандрогенното действие на флутамид. Те не са от клинично значение за прилагането на флутамид при простатен карцином.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД

ул. „Атанас Дуков” № 29

1407 София,

България

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20011259

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27.12.2001 г.

Дата на последно подновяване: 25.04.2012 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА