

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flutamid Stada 250 mg, tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Flutamid 250 mg

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 220 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

Ljuscitron, runda tabletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid avancerad prostatacancer där hämning av testosteroeffekten är indicerad. Flutamid Stada kan användas som initial kombinationsterapi med GnRH-agonist till patienter som redan behandlas med en GnRH-agonist. Flutamid Stada kan också användas till kirurgiskt kastrerade patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre:

En tablett tre gånger dagligen. Tabletten skall helst intas efter måltid.

När Flutamid Stada tablett används som initial behandling tillsammans med en GnRH-agonist kan en minskning av uppträffandet av sjukdomen (flare-up) erhållas om behandlingen med Flutamid Stada initieras innan behandlingen med GnRH-agonisten.

Det rekommenderas därför att behandlingen med Flutamid Stada inleds minst 3 dagar före behandlingen med GnRH-agonisten

Långtidsbehandling av patienter med nedsatt leverfunktion bör endast ske efter särskilt övervägande av risker och fördelar hos individen.

Flutamid Stada skall ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Användning av flutamid är även kontraindicerat till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C).

4.4 Varningar och försiktighet

Lever-skada: Hos patienter med nedsatt leverfunktion skall kronisk behandling med flutamid inledas först efter noggrann utvärdering av nytta/risk-förhållandet. Leverfunktionstest skall göras innan behandling inleds. Behandling med flutamid skall inte inledas i patienter vars serumtransaminasvärden är 2-3 gånger högre än normalvärdet.

Onormala transaminasvärden, cholestatisk gulsot, levernekros och hepatisk encefalopati har rapporterats vid användning av flutamid tabletter eller kapslar. Regelbunden leverfunktionstest skall därför övervägas. Leverpåverkan är vanligtvis reversibel om behandlingen avbryts, men dödsfall efter allvarlig lever-skada associerad med användning av flutamid tabletter eller kapslar har rapporterats. Leverfunktionsprover skall tas för varje patient 1 gång/månad under de första 4 månaderna och därefter regelbundet eller vid första tecken/symtom på funktionsstörning av levern (t.ex. klåda, mörk urin, bestående anorexi, gulsot, ömhet över levern eller oförklarliga influensaliknande symtom). Om patientens laboratorievärden visar på lever-skada eller gulsot i frånvaro av biopsi-konfirmerade levermetastaser, eller om patientens serumtransaminasvärden är 2-3 gånger högre än normalvärdet hos patienter utan patologiska fynd, skall flutamidbehandlingen avbrytas.

Flutamid är endast indicerat för användning i manliga patienter.

Åtgärder för antikonception skall vidtas under pågående behandling.

Flutamid skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Flutamid kan orsaka förhöjda plasmanivåer av testosteron och östradiol, vilket kan leda till vätskeretention. I allvarliga fall kan detta medföra ökad risk för kärlkramp och hjärtsvikt. Flutamid bör därför användas med försiktighet vid kardiovaskulär sjukdom. Flutamid kan förvärra ödem eller ankelsvullnad hos patienter med benägenhet för dessa tillstånd.

Förhöjd östradiol i plasma kan öka risken för tromboemboliska händelser.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Flutamid Stada påbörjas.

Regelbunden spermiebestämning skall göras hos män som får kronisk behandling med flutamid och som inte är medicinskt eller kirurgiskt kastrerade.

Hos patienter som utvecklar flutamidrefraktär prostatacancer kan utsättande av flutamid medföra en kortvarig (månader) terapeutisk vinst hos ca. 30% av patienterna. Utsättande av flutamid är nödvändigt i minst 4 veckor för att värdera responsen på uppehållet med avseende på minskade nivåer av PSA.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använd detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktosbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan flutamid och leuprolid har inträffat, men vid kombinationsterapi då flutamid tabletter eller kapslar ges tillsammans med en LHRH agonist bör de enskilda produkternas möjliga biverkningar beaktas.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Flutamid Stada med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

En ökad protrombintid har observerats hos patienter som fått orala antikoagulantia efter påbörjad behandling med flutamid tabletter eller kapslar. Protrombintiden bör därför följas noggrant och en anpassning av dosen av antikoagulantia kan vara nödvändig när flutamid tabletter eller kapslar ges samtidigt med orala antikoagulantia.

Fall av ökad plasmakoncentration av teofyllin har rapporterats.

Samtidig administrering av andra potentiellt hepatotoxiska läkemedel bör endast göras efter en noggrann utvärdering av nytta och risker.

På grund av den kända risken för lever- och njurskador med flutamid skall intag av stora mängder alkohol undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Flutamid är endast avsett för användning hos manliga patienter. Åtgärder för antikonception skall vidtas under pågående behandling.

Flutamid tabletter eller kapslar kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor. I djurstudier var flutamids reproduktionstoxiska effekt associerad med den anti-androgena aktiviteten. En minskad 24-timmars överlevnad observerades hos avkomman från råttor som behandlats med flutamid i doser om 30, 100 eller 200 mg/dag (omkring 3, 9 och 19 gånger den humana dosen) under graviditeten. En liten ökning av mindre variationer i utvecklingen av bröstben och ryggkotor observerades hos foster från råttor efter de två högsta doserna. Feminisering av manliga foster observerades också vid de två högsta dosnivåerna. En minskad överlevnadsgrad observerades hos avkomma från kanin som fått den högsta dosen (15 mg/kg/dag, motsvarande 1.4 gånger den humana dosen).

Inga studier har utförts på gravida eller ammande kvinnor. Därför måste möjligheten att flutamid tabletter eller kapslar kan orsaka fosterskador om det ges till gravida kvinnor eller kan finnas i bröstmjölken hos ammande kvinnor tas i beaktande.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts med flutamid för att studera effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Möjliga biverkningar såsom trötthet, yrsel och förvirring har rapporterats, vilka skulle kunna försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Monoterapi

De mest förekommande rapporterna om biverkningar för flutamid tabletter eller kapslar gäller gynekomasti och/eller ömhet i bröstet, ibland åtföljt av galaktorré. Mild gynekomasti observerades hos 57 %, medelsvår gynekomasti hos 36 % och svår gynekomasti hos 8 % av patienterna. Dessa biverkningar försvinner vanligen när behandlingen avbryts eller dosen reduceras.

Flutamid tabletter eller kapslar uppvisar en låg potential för kardiovaskulär benägenhet, och i jämförelse med dietylstilboestrol är denna benägenhet signifikant lägre.

Kombinationsterapi

De mest förekommande rapporterna om biverkningar vid kombinationsterapi med flutamid tabletter eller kapslar och en LHRH agonist gäller värmevallningar (61 %), minskad libido (36 %), impotens (33 %), diarré (13,6 %), illamående och kräkningar (14 %). Med undantag för diarré är dessa biverkningar kända för LHRH agonister i monoterapi, och i jämförbar frekvens.

Den höga incidensen av gynekomasti som observerats vid monoterapi med flutamid tabletter eller kapslar var väsentligt lägre vid kombinationsterapi. I kliniska studier har ingen signifikant skillnad i incidensen av gynekomasti observerats mellan placebogrupp och behandlingsgrupper som fått flutamid tabletter eller kapslar kombinerat med LHRH agonist.

Följande indelning har använts för att klassificera frekvens:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$) och Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Monoterapi	Kombinationsterapi med LH-RH-analog
Undersökningar		
Vanliga:	Övergående onormal leverfunktion	
Sällsynta:		Förhöjda blod-ureanivåer, förhöjda serumkreatininnivåer
Blodet och lymfsystemet		
Sällsynta:	Lymfödem	Anemi, leukopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta:		Hemolytisk anemi, megalocytär anemi, methemoglobinemi, sulfhemoglobinemi
Centrala och perifera nervsystemet		
Sällsynta:	Yrsel, huvudvärk	Domningar, förvirring, nervositet
Ögon		
Sällsynta:	Dimsyn	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket sällsynta:		Lungsymtom (t.ex. dyspné), interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga:		Diarré, illamående, kräkningar
Vanliga:	Diarré, illamående, kräkningar	
Sällsynta:	Ospecifika rubbningar i buken, halsbränna, förstoppning	Ospecifika rubbningar i buken
Njurar och urinvägar		

Sällsynta:		Urogenitala symtom
Mycket sällsynta:		Mörkgul eller grönaktig missfärgning av urinen
Hud och subkutan vävnad		
Sällsynta:	Pruritus, ekkymos	Hudutslag
Mycket sällsynta:	Fotosensibilitetsreaktioner	Fotosensibilitetsreaktioner, erytem, sår, epidermal nekrolys
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		
Sällsynta:		Neuromuskulära symtom
Metabolism och nutrition		
Vanliga:	Ökad aptit	
Sällsynta:	Anorexi	Anorexi
Mycket sällsynta:		Hyperglykemi, förvärrande av diabetes mellitus
Infektioner and infestationer		
Sällsynta:	Bältros	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade (samt cystor och polyper)		
Mycket sällsynta:	Neoplasm i bröstet hos män*	
Hjärtat		
Ingen känd frekvens:	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)	
Blodkärl		
Mycket vanliga:		Värmevallningar
Sällsynta:	Värmevallningar	Högt blodtryck
Ingen känd frekvens:		Tromboembolism
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		
Vanliga:	Trötthet	
Sällsynta:	Ödem, svaghet, sjukdomskänsla, törst, bröstsmärtor	Ödem
Immunsystemet		
Sällsynta:	Lupusliknande syndrom	
Lever och gallvägar		
Vanliga:	Hepatit	
Mindre vanliga:		Hepatit
Sällsynta:		Leverdysfunktion, gulsot
Mycket sällsynta:		Kolestatisk ikterus, hepatisk encefalopati, levercellsnekros, dödlig hepatotoxicitet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mycket vanliga:	Gynekomasti och/eller bröstsmärta, galaktorré	Minskad libido, impotens
Mindre vanliga:		Gynekomasti
Sällsynta:	Minskad libido, nedsatt spermieproduktion	
Psykiska störningar		
Vanliga:	Sömnlöshet	
Sällsynta:	Ångest, depression	Depression, ångest

*Ett fåtal fall av maligna tumörer i bröstet hos män som behandlats med flutamid tabletter har rapporterats. I ett fall sågs förvärrande av en befintlig knöl vilken hade upptäckts 3 till 4 månader

innan flutamid monoterpi inleddes hos en patient med benign prostatahypertofi. Efter excision diagnosticerades knölen som ett mindre differentierat duktalkarcinom. Den andra rapporten rörde gymekomasti och en knöl som observerades 2 respektive 6 månader efter start av monoterpi med flutamid för behandling av avancerat prostatakarcinom. Nio månader efter terapistart opererades knölen bort och diagnosticerades som ett måttligt differentierat invasivt duktalkarcinom, stadium T4N0M0, G3.

Mikronodulära förändringar i bröstroppen kan förekomma i sällsynta fall.

En ökning av serumtestosteron är möjlig initialt vid monoterpi med flutamid. Dessutom kan värmevallningar och förändringar av hårets karaktär förekomma.

Efter lanseringen av flutamid har fall av akut njursvikt, interstitiell nefrit och hjärtmuskelischemi rapporterats, men utan känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

I djurstudier med enbart flutamid har tecken på överdosing observerats, såsom hypoaktivitet, piloerektion, långsam andning, ataxi och/eller tårflöde, anorexi, sedering, kräkning och methemoglobinemi.

I kliniska studier som utförts med flutamid tabletter eller kapslar i doser upp till 1500 mg per dag i upp till 36 veckor har inga allvarliga biverkningar rapporterats. De biverkningar som observerats omfattar gynekomasti, ömhet i bröstet och viss ökning av SGOT.

Den engångsdos för flutamid tabletter eller kapslar som skulle kunna orsaka symtom på överdosing eller anses vara livshotande har inte fastställts. På grund av den höga proteinbindningsgraden för flutamid tabletter eller kapslar kan dialys troligen inte användas för att behandla överdosing. Som vid all behandling av överdosing av läkemedel bör man betänka att fler än ett läkemedel kan ha intagits. Allmän stödjande omvårdnad, såsom frekvent övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten är indicerad. Magpumpning bör övervägas.

Kräkningar bör framkallas hos patienter som är vid medvetande om det inte sker spontant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiandrogener
ATC-kod: L02BB01

Flutamid är en substans utan steroidstruktur (ett anilidderivat) med antiandrogena egenskaper. Flutamid verkar på cellulär nivå. Verkningsmekanismen är förhindrat upptag och/eller cellbildning av androgener, främst testosteron, i målorganet. Genom att kombinera ett antiandrogen som flutamid med GnRH-agonistbehandling, s.k. total androgenblockad, erhålls lägre androgeneffekt i tumören än vid behandling med enbart GnRH-agonist. Detta beror på att man med flutamid blockerar den perifera androgenreceptorn och därigenom hindrar androgener som produceras både av binjurarna och testis att få effekt på målorganet. Patienter i avancerat stadium med liten tumörbörda har mest nytta av behandlingen. Vid kombination med en GnRH-agonist motverkas dessutom ett uppflammande av sjukdomen, s.k. "flare-up" som uppkommer under första behandlingsmånaden med GnRH-agonister orsakad av en initial stegring av testosteronnivåerna med en signifikant förhöjning av prostataspecifikt antigen (PSA).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar är ofullständigt dokumenterade och utförda med flutamid i monoterapi. Maximal serumkoncentration uppnås efter cirka 1-2 timmar. Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 95 %. Flutamid metaboliseras i hög grad. Endast 2,5 % av given dos utgör oförändrat flutamid 1 timme efter intag. Huvudmetaboliten i plasma, alfa-hydroxiflutamid, är farmakologiskt aktiv och bidrar i betydligt högre grad till den farmakologiska effekten än modersubstansen. Den aktiva metaboliten föreligger i cirka 30 gånger högre plasmakoncentration än modersubstansen. Den terminala halveringstiden i plasma är cirka 8 timmar för flutamid och cirka 9 timmar för den aktiva metaboliten. Vid upprepad dosering uppnås steady-state koncentrationer av flutamid inom cirka 4 dagar. Flutamid elimineras huvudsakligen genom metabolism och metaboliterna utsöndras via urin. Endast cirka 5 % utsöndras via faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter som observerats i toxikologiska studier efter upprepad oral dosering till råttor, hund och apa var de som förväntades för ett potent anti-androgent läkemedel. Minskning av prostatakörteln och av sädesblåsans vikt observerades hos samtliga djurslag och minskad testikelvikt observerades hos råttor och apa. Histologiska förändringar typiska för anti-androgen aktivitet observerades hos alla djurslagen och det fanns tecken på hämning av spermatogenesisen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, natriumlaurylsulfat, laktosmonohydrat, kiseldioxid kolloidal vattenfri, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aluminiumfolie blister med 21, 50, 84, 90, 100, 105 eller 200 tabletter i varje förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13685

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1997-11-14
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-11-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-01-14