

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|---|
| Nombre del producto: | FLUTAMIDA |
| Forma farmacéutica: | Tableta recubierta |
| Fortaleza: | 250 mg |
| Presentación: | Frasco de PEAD con 100 tabletas recubiertas. |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | AA PHARMA INC. Toronto, Canadá. |
| Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es): | APOTEX INC, Toronto, Canadá. Producto terminado |
| Número de Registro Sanitario: | 037-22D3 |
| Fecha de Inscripción: | 8 de agosto de 2022. |
| Composición: | |
| Cada tableta recubierta contiene: | |
| Flutamida | 250,0 mg |
| Plazo de validez: | 36 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar de 15 °C a 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. |

Indicaciones terapéuticas:

FLUTAMIDA (flutamida) está indicada para su uso en combinación con análogos agonistas de LHRH (como acetato de leuprolida) para el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico (estadio D2). Para lograr el beneficio de la terapia adyuvante con FLUTAMIDA, el tratamiento debe iniciarse simultáneamente con ambos fármacos. FLUTAMIDA también está indicada como terapia adyuvante a la orquiectomía, con el fin de lograr un bloqueo androgénico completo.

La FLUTAMIDA en combinación con agonistas de LHRH también está indicada antes y durante la radioterapia de haz externo definitiva para pacientes con carcinoma prostático voluminoso localmente avanzado en estadio B2 y estadio C.

Pediatría: (<18 años de edad): no se autoriza su uso pediátrico.

Contraindicaciones:

FLUTAMIDA está contraindicada en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a la flutamida o cualquier componente de esta preparación. FLUTAMIDA está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La FLUTAMIDA no se ha estudiado en mujeres y no está indicada para esta población, particularmente para afecciones no graves o no amenazantes.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General:

Se produjo ginecomastia en el 9% de los pacientes que recibieron flutamida junto con la castración médica.

Los médicos deben familiarizarse con el uso adecuado de LHRH antes de considerar la medicación combinada.

Carcinogénesis y mutagénesis: Después de la administración a largo plazo en ratas, flutamida produjo adenomas de células intersticiales testiculares y aumentos relacionados con la dosis en adenomas o carcinomas de glándulas mamarias. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos. Cabe señalar que se han notificado pocos casos de neoplasias mamarias malignas en pacientes varones que recibieron flutamida; no se ha establecido la causalidad.

Síndrome de abstinencia de antiandrógenos: En algunos pacientes con cáncer de próstata metastásico, los antiandrógenos (esteroides o no esteroides) pueden promover, en lugar de inhibir, el crecimiento del cáncer de próstata. Se ha informado una disminución del PSA y / o una mejoría clínica después de la interrupción de los antiandrógenos. Se recomienda que a los pacientes a los que se les haya recetado un antiandrógeno, que tengan progresión del PSA, se les suspenda inmediatamente el antiandrógeno y se les controle durante 6-8 semanas para detectar una respuesta de abstinencia antes de tomar cualquier decisión de continuar con otra terapia contra el cáncer de próstata.

Cardiovascular: FLUTAMIDA está indicada para su uso en combinación con un análogo de LHRH u orquiectomía. Según la evidencia de la literatura publicada, el bloqueo androgénico combinado con un antiandrógeno más un análogo de LHRH aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita) y afecta negativamente a los factores de riesgo cardiovascular independientes (lipoproteínas séricas, sensibilidad a la insulina y obesidad). Los médicos deben considerar cuidadosamente si los beneficios del bloqueo androgénico combinado superan el riesgo cardiovascular potencial. Se debe considerar la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular, el monitoreo de signos y síntomas que sugieran el desarrollo de una enfermedad cardiovascular y el manejo de acuerdo con la práctica clínica local y las guías.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc: FLUTAMIDA está indicada para su uso en combinación con un análogo de LHRH u orquiectomía. No se ha estudiado el potencial de prolongación de QT / QTc con FLUTAMIDA.

Los estudios de bloqueo de andrógenos combinados con otros antiandrógenos más análogos de LHRH o la castración quirúrgica se han asociado con la posibilidad de prolongar el intervalo QT/QTc en el ECG. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos superan el riesgo potencial en pacientes con síndrome de QT congénito, anomalías electrolíticas o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman Clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida), Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida) o medicamentos antiarrítmicos de clase IC (por ejemplo, flecainida, propafenona).

Endocrino y metabolismo: Se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa y / o hemoglobina glucosilada (HbA1c) en varones que reciben bloqueo androgénico combinado. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glucémico en personas con diabetes preexistente. Por tanto, se debe considerar la monitorización de la glucosa en

sangre y / o la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes que reciben FLUTAMIDA en combinación con análogos de LHRH.

Hematológico: La anemia es una consecuencia fisiológica conocida de la supresión de testosterona. Se debe considerar la evaluación del riesgo de anemia y el manejo de acuerdo con la práctica clínica local y las guías.

Hepático/Biliar/Pancreático: Lesión Hepática: Ha habido informes posteriores a la comercialización de hospitalización y rara vez muerte debido a insuficiencia hepática en pacientes que toman flutamida. La evidencia de daño hepático incluyó niveles elevados de transaminasas séricas, ictericia, encefalopatía hepática y muerte relacionada con insuficiencia hepática aguda. La lesión hepática fue reversible después de la interrupción inmediata de la terapia en algunos pacientes. Aproximadamente la mitad de los casos informados ocurrieron dentro de los primeros 3 meses de tratamiento con flutamida.

Los niveles de transaminasas séricas deben medirse antes de comenzar el tratamiento con flutamida. No se recomienda la flutamida en pacientes cuyos valores de ALT excedan el doble del límite superior normal. Luego, los niveles de transaminasas séricas deben medirse mensualmente durante los primeros 4 meses de terapia y periódicamente a partir de entonces. También se deben obtener pruebas de función hepática ante los primeros signos y síntomas que sugieran disfunción hepática, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, síntomas "similares a la gripe", hiperbilirrubinuria, ictericia o sensibilidad en el cuadrante superior derecho. Si en algún momento un paciente tiene ictericia, o si su ALT se eleva por encima de 2 veces el límite superior normal, la flutamida debe suspenderse inmediatamente con un seguimiento estrecho de las pruebas de función hepática hasta la resolución.

El tratamiento con flutamida no debe iniciarse en pacientes con niveles de transaminasas séricas que excedan de 2 a 3 veces el límite superior normal. Dado que se han notificado anomalías de las transaminasas, ictericia colestática, necrosis hepática y encefalopatía hepática con el uso de flutamida, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática en todos los pacientes.

Se deben realizar pruebas de laboratorio apropiadas mensualmente durante los primeros 4 meses, y periódicamente a partir de entonces, y ante el primer síntoma/signo de disfunción hepática (p. ej., prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho o síntomas "similares a la gripe" inexplicables).

Si el paciente tiene evidencia de laboratorio de daño hepático o ictericia, en ausencia de metástasis hepáticas confirmadas por biopsia, la terapia con flutamida debe suspenderse si el paciente desarrolla ictericia o si los niveles de transaminasas séricas aumentan de 2 a 3 veces el límite superior de lo normal, incluso en pacientes clínicamente asintomáticos.

La lesión hepática suele ser reversible tras la interrupción del tratamiento y, en algunos pacientes, tras la reducción de la dosis. Sin embargo, ha habido informes de muerte después de una lesión hepática grave asociada con el uso de flutamida.

Monitoreo y pruebas de laboratorio: Las evaluaciones periódicas del antígeno prostático específico (PSA) sérico pueden ser útiles para monitorear la respuesta de los pacientes.

Se ha observado anemia en pacientes tratados con FLUTAMIDA. Deben controlarse los niveles de hemoglobina.

Se debe considerar la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular, el monitoreo de signos y síntomas que sugieran el desarrollo de una enfermedad cardiovascular y el manejo de acuerdo con la práctica clínica local y las guías. También se debe considerar la monitorización de los niveles de electrolitos séricos y de ECG durante el tratamiento para aquellos con riesgo de anomalías electrolíticas y prolongación del intervalo QTc.

Los niveles de transaminasas séricas deben medirse antes de comenzar el tratamiento con flutamida, luego mensualmente durante los primeros 4 meses de terapia y periódicamente a

partir de entonces. También deben obtenerse pruebas de función hepática ante los primeros signos y síntomas que sugieran disfunción hepática.

Se debe considerar la monitorización de la glucosa en sangre y / o la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes que reciben FLUTAMIDA en combinación con análogos de LHRH. Se debe considerar la evaluación del riesgo de osteoporosis y el manejo de acuerdo con la práctica clínica y las guías.

Musculoesquelético:

Cambios en la densidad ósea: FLUTAMIDE está indicado para su uso en combinación con un análogo de LHRH o una orquiectomía. Según los estudios realizados en la bibliografía, se puede anticipar una disminución de la densidad mineral ósea con el bloqueo androgénico combinado a largo plazo con un análogo antiandrógeno más LHRH. El bloqueo androgénico combinado se asocia con un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas óseas esqueléticas. El riesgo de fractura esquelética aumenta con la duración del bloqueo androgénico combinado.

Se debe considerar la evaluación del riesgo de osteoporosis y el manejo de acuerdo con la práctica clínica y las guías.

En pacientes con factores de riesgo significativos de disminución del contenido mineral óseo y/ o masa ósea, como el consumo crónico de alcohol y / o tabaco, antecedentes familiares presuntos o fuertes de osteoporosis o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea, como anticonvulsivos o corticosteroides, combinados. el bloqueo de andrógenos puede suponer un riesgo adicional. En estos pacientes, se debe sopesar cuidadosamente el riesgo versus el beneficio antes de instituir la terapia.

Precauciones:

Se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática y determinaciones del recuento de espermatozoides en pacientes en tratamiento a largo plazo con flutamida.

Después de la administración a largo plazo en ratas, la flutamida produjo adenomas de células intersticiales testiculares y aumentos relacionados con la dosis en los adenomas o carcinomas de las glándulas mamarias. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los humanos.

Cabe señalar que se han notificado pocos casos de neoplasias malignas de mama en pacientes masculinos que recibieron flutamida; no se ha establecido la causalidad. Dado que la flutamida tiende a elevar los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol, puede ocurrir retención de líquidos. En consecuencia, la flutamida debe usarse con precaución en aquellos pacientes con enfermedad cardíaca.

Lesión hepática: El tratamiento con flutamida no debe iniciarse en pacientes con niveles de transaminasas séricas que excedan de 2 a 3 veces el límite superior de lo normal. Dado que se han notificado anomalías de las transaminasas, ictericia colestásica, necrosis hepática y encefalopatía hepática con el uso de flutamida, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática en todos los pacientes.

Las pruebas de laboratorio apropiadas deben realizarse mensualmente durante los primeros 4 meses, y periódicamente a partir de entonces, y al primer síntoma / signo de disfunción hepática (p. Ej., Prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho o "gripe" inexplicable). " Síntomas).

Si el paciente tiene evidencia de laboratorio de lesión hepática o ictericia, en ausencia de metástasis hepáticas confirmadas por biopsia, se debe suspender el tratamiento con flutamida si el paciente desarrolla ictericia o si los niveles de transaminasas séricas aumentan de 2 a 3 veces el límite superior de lo normal. incluso en pacientes clínicamente asintomáticos.

La lesión hepática suele ser reversible tras la suspensión del tratamiento y, en algunos pacientes, tras la reducción de la dosis. Sin embargo, ha habido informes de muerte después de una lesión hepática grave asociada con el uso de flutamida.

Interacciones medicamentosas: No se han producido interacciones entre flutamida y euprolida.

En pacientes que reciben terapia anticoagulante oral a largo plazo, se han informado aumentos en el tiempo de protrombina después de que se inició la monoterapia con flutamida. Por lo tanto, se recomienda una estrecha monitorización del tiempo de protrombina y puede ser necesario un ajuste de la dosis de anticoagulante cuando se administra FLUTAMIDA de forma concomitante.

Se han notificado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina en pacientes que recibieron comprimidos concomitantes de teofilina y flutamida. La teofilina es metabolizada principalmente por CYP 1A2, que es la principal enzima responsable de la conversión de flutamida en su agente activo 2-hidroxiflutamida.

Información para los pacientes: Los pacientes deben ser informados antes de iniciar este medicamento, de la posibilidad de que cause disfunción hepática. Indique al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen síntomas de disfunción hepática. Estos incluyen picazón en la piel, orina oscura (la orina de color ámbar o amarillo verdoso no es motivo de preocupación), náuseas, vómitos, falta persistente de apetito, ojos o piel amarillos, sensibilidad en la parte superior derecha del abdomen o "gripe".

FLUTAMIDA (flutamida) está indicada solo para uso en pacientes masculinos.

Se debe informar a los pacientes que FLUTAMIDA y el fármaco utilizado para la castración médica deben administrarse de forma concomitante y que no deben interrumpir su dosificación o dejar de tomar estos medicamentos sin consultar a su médico.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a la monoterapia con flutamida son ginecomastia y / o sensibilidad en las mamas, a veces acompañadas de galactorrea. Estas reacciones desaparecen al suspender el tratamiento o reducir la dosis. La incidencia de ginecomastia se reduce en gran medida cuando se administra flutamida concomitantemente con un agonista de LHRH.

Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia (más del 5%) durante el tratamiento con flutamida en combinación con un agonista de la LHRH se enumeran en la siguiente tabla. A modo de comparación, las experiencias adversas observadas con un agonista de LHRH y placebo también se enumeran en la siguiente tabla.

| | Flutamida + agonista LHRH (n=294) % | Flutamida + agonista LHRH (n=285) % |
|-------------------|--|--|
| Sofocos | 61 | 57 |
| Pérdida de libido | 36 | 31 |
| Impotencia | 33 | 29 |
| Diarreas | 12 | 4 |
| Náuseas y vómitos | 11 | 10 |
| Ginecomastia | 9 | 11 |

| | | |
|----------|---|---|
| Otros | 7 | 9 |
| Otros IG | 6 | 4 |

Como se muestra en la tabla, para ambos grupos de tratamiento, las experiencias adversas que ocurren con más frecuencia (sofocos, pérdida de la libido, impotencia) fueron aquellas que se sabe están asociadas con niveles bajos de andrógenos séricos y se sabe que ocurren con agonistas de LHRH solos.

La única diferencia notable entre estos grupos de tratamiento fue la mayor incidencia de diarrea en el grupo de flutamida + agonista de LHRH (12%; grave en 5%) en comparación con el grupo de placebo + agonista de LHRH- (4%; fueron graves en menos de 1%).

Además, se notificaron las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con flutamida + agonista de LHRH. No se ha establecido una relación causal de estas reacciones con el tratamiento farmacológico, y algunas de las experiencias adversas notificadas son las que ocurren comúnmente en pacientes de edad avanzada.

Sistema cardiovascular: hipertensión en el 1% de los pacientes. Rara vez tromboflebitis, embolia pulmonar, infarto de miocardio.

Sistema nervioso central: se produjeron reacciones del SNC (somnolencia / confusión / depresión/ansiedad / nerviosismo) en el 1% de los pacientes. En raras ocasiones se han informado insomnio, cansancio, dolor de cabeza, mareos, debilidad, malestar general, visión borrosa y disminución de la libido.

Sistema endocrino: ginecomastia en el 9% de los pacientes. Rara vez sensibilidad en los senos a veces acompañada de galactorrea.

Sistema gastrointestinal: se produjeron náuseas / vómitos en el 11%; en el 6% de los pacientes se produjeron diarrea 12%, anorexia 4% y otros trastornos gastrointestinales. También se ha informado de aumento del apetito, indigestión y estreñimiento.

Sistema hematopoyético: se produjo anemia en el 6% de los pacientes, leucopenia en el 3%, trombocitopenia en el 1%.

Hígado y sistema biliar: se produjeron hepatitis e ictericia clínicamente evidentes en <1% de los pacientes.

Piel: se produjo irritación en el lugar de la inyección y erupción cutánea en el 3% de los pacientes. Se han notificado reacciones de fotosensibilidad en cinco pacientes.

Otros: raras veces se han notificado prurito, equimosis, herpes zóster, sed, linfedema, síndrome similar al lupus, hematuria, recuento reducido de espermatozoides en el tratamiento a largo plazo. Se produjo edema en el 4% de los pacientes; Los síntomas neuromusculares y genitourinarios ocurrieron en el 2% de los pacientes. La enfermedad pulmonar intersticial se produjo en <1% de los pacientes.

Experiencias adversas adicionales: Además, se han notificado las siguientes experiencias adversas durante la comercialización mundial de flutamida: anemia hemolítica, anemia macrocítica, metahemoglobinemia, sulfhemoglobinemia, reacciones de fotosensibilidad, incluido eritema, ulceraciones, erupciones ampollosas y necrólisis epidérmica, y cambio en el color de la orina a un aspecto ámbar o amarillo verdoso, que puede atribuirse a flutamida y / o sus metabolitos. También se observaron ictericia colestásica, encefalopatía hepática y necrosis hepática. Las afecciones hepáticas generalmente eran reversibles después de suspender la terapia; sin embargo, ha habido informes de muerte después de una lesión hepática grave asociada con el uso de flutamida. Se han informado insuficiencia cardíaca, muertes cardíacas súbitas. Muy raramente se han notificado hiperglucemia y diabetes mellitus agravada.

Se han notificado dos informes de neoplasias malignas de mama masculinas en pacientes tratados con flutamida. Uno involucró el agravamiento de un nódulo preexistente que se detectó por primera vez de tres a cuatro meses antes del inicio de la monoterapia con flutamida en un paciente con hipertrofia prostática benigna. Después de la escisión, se diagnosticó como un carcinoma ductal poco diferenciado. El otro informe involucró ginecomastia y un nódulo observado dos y seis meses respectivamente, después del inicio de la monoterapia con flutamida para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado. Nueve meses después del inicio de la terapia, el nódulo fue extirpado y diagnosticado como un tumor ductal invasivo moderadamente diferenciado en estadios T4N0M0, G3, sin metástasis avanzada.

Valores de laboratorio: los resultados anormales de las pruebas de laboratorio informados incluyen SGOT (AST), SGPT (ALT) elevados; niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y bilirrubina; con menos frecuencia, se han informado niveles elevados de creatinina sérica y niveles elevados de gamma-glutamyl transferasa.

Posología y modo de administración:

La dosis recomendada de FLUTAMIDA (flutamida) en combinación con orquiectomía o en combinación con un agonista de LHRH es una tableta de 250 mg tres veces al día a intervalos de ocho horas. En combinación con un agonista de LHRH, los dos agentes pueden iniciarse simultáneamente o la terapia con FLUTAMIDA puede iniciarse 24 horas antes del inicio del agonista de LHRH.

En el tratamiento del carcinoma prostático voluminoso localmente avanzado en estadio B2 y estadio C, la dosis recomendada es una tableta de 250 mg, tres veces al día a intervalos de ocho horas. FLUTAMIDA debe iniciarse simultáneamente o 24 horas antes del inicio del agonista LHRH. La administración de FLUTAMIDA debe comenzar ocho semanas antes de la radioterapia de haz externo y continuar durante el curso de la radioterapia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacológicas: FLUTAMIDE está indicado para su uso en combinación con un análogo de LHRH o una orquiectomía. No se ha estudiado el potencial de prolongación de QT / QTc con flutamida.

Dado que el bloqueo androgénico combinado prolonga el intervalo QTc, se debe evaluar cuidadosamente el uso concomitante de FLUTAMIDA con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc o con medicamentos capaces de inducir torsades de pointes. Dichos medicamentos incluyen, entre otros, los siguientes ejemplos: Clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida), Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, dronedarona) o Clase IC (por ejemplo, flecainida, propafenona) medicamentos antiarrítmicos, antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina), antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina), opioides (por ejemplo, metadona), antibióticos macrólidos y análogos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, azitromicina), antibióticos de quinolona (por ejemplo, moxifloxacina, antifloxacina), antifúngico Antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) (p. Ej., Ondansetrón) y agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2 (ejemplo. Salbutamol)

Uso en Embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas o lactantes. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de que FLUTAMIDA pueda causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada o puede estar presente en la leche materna de mujeres lactantes.

Hubo una disminución de la supervivencia a las 24 horas en la descendencia de ratas tratadas con flutamida en dosis de 30, 100 o 200 mg / kg / día (aproximadamente 3, 9 y 19 veces la dosis humana) durante el embarazo. Se observó un ligero aumento en variaciones menores en el desarrollo de la esternona y la vértebra en fetos de ratas con las dos dosis más altas. La feminización de los machos también se produjo en los dos niveles de dosis

más altos. Hubo una menor tasa de supervivencia en la descendencia de conejos que recibieron la dosis más alta (15 mg / kg / día; igual a 1,4 veces la dosis humana).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En estudios en animales con flutamida sola, los signos de sobredosis incluyeron hipoactividad, piloerección, respiración lenta, ataxia y / o lagrimeo, anorexia, tranquilización, emesis y metahemoglobinemia. Se han realizado ensayos clínicos con flutamida en dosis de hasta 1500 mg por día durante períodos de hasta 36 semanas sin que se hayan informado efectos adversos graves. Las reacciones adversas informadas incluyeron ginecomastia, sensibilidad en los senos y algunos aumentos en SGOT. No se ha establecido la dosis única de Flutamida normalmente asociada con síntomas de sobredosis o considerada potencialmente mortal.

Dado que la flutamida se une en gran medida a las proteínas, es posible que la diálisis no sea de utilidad como tratamiento para la sobredosis.

Al igual que en el tratamiento de la sobredosis con cualquier fármaco, debe tenerse en cuenta que se pueden haber tomado múltiples agentes. Se puede considerar el lavado gástrico. Está indicada la atención de apoyo general, incluida la monitorización frecuente de los signos vitales y una estrecha observación del paciente.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BB01.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Anti andrógenos.

General: En estudios con animales, la flutamida demuestra potentes efectos antiandrogénicos. Ejerce su acción antiandrogénica inhibiendo la captación de andrógenos y/o inhibiendo la unión nuclear de andrógenos en los tejidos diana o ambos. Se sabe que el carcinoma de próstata es sensible a los andrógenos y responde al tratamiento que contrarresta el efecto de los andrógenos y/o elimina la fuente de andrógenos, por ejemplo, la castración.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción:

El análisis de plasma, orina y heces después de una dosis oral única de 200 mg de flutamida marcada con tritio a voluntarios humanos mostró que el fármaco se absorbe rápida y completamente.

Distribución:

Después de una dosis oral única de 250 mg a voluntarios adultos normales, se detectaron niveles plasmáticos bajos de cantidades variables de flutamida. El metabolito alfa-hidroxilado biológicamente activo alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente dos horas, lo que indica que se forma rápidamente a partir de flutamida. La vida media plasmática de este metabolito es de unas 6 horas.

La flutamida, in vivo, en concentraciones plasmáticas en estado estacionario de 24 a 78 ng/ml se une en un 94 % a un 96 % a las proteínas plasmáticas. El metabolito activo de la flutamida, in vivo, en concentraciones plasmáticas en estado estacionario de 1556 a 2284 ng/ml, se une en un 92 % a un 94 % a las proteínas plasmáticas.

En ratas macho, ni la flutamida ni ninguno de sus metabolitos se acumulan preferentemente en ningún tejido excepto en la próstata después de una dosis oral de 5 mg/kg de 14C-

flutamida. Los niveles totales de fármaco fueron más altos 6 horas después de la administración del fármaco en todos los tejidos. Los niveles disminuyeron a tasas más o menos similares a niveles bajos a las 18 horas. El metabolito principal estuvo presente en concentraciones más altas que la flutamida en todos los tejidos estudiados.

Se han observado elevaciones de los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol después de la administración de flutamida.

Metabolismo:

La composición de la radiactividad plasmática mostró que la flutamida se metaboliza rápida y extensamente, constituyendo la flutamida el 2,5 % de la radiactividad plasmática una hora después de la administración. Se han identificado al menos seis metabolitos en el plasma. El principal metabolito plasmático es un derivado alfa-hidroxilado biológicamente activo, que representa el 23 % del tritio plasmático una hora después de la administración del fármaco. El principal metabolito urinario es 2-amino-5-nitro-4-(trifluorometil)fenol.

Eliminación:

La flutamida se excreta principalmente en la orina con un 4,2 % de la dosis excretada en las heces durante 72 horas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 8 de agosto de 2022.