

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	FLUTAMIDA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	250 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Maharashtra, India.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	GLOBELA PHARMA PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-032-L02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	4 de julio de 2024
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Flutamida	250,0 mg
Lactosa monohidratada	176,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Se indica para el tratamiento de carcinoma prostático avanzado en el que esté indicada la supresión de los efectos de la testosterona.

Puede usarse en combinación con un agonista LHRH, tanto al inicio del tratamiento o como terapia adyuvante, en pacientes que están siendo tratados con agonistas LHRH. Flutamida puede usarse también en pacientes castrados quirúrgicamente.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier otro componente de la formulación.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Pacientes con diabetes mellitus.

### Precauciones:

Daño hepático: Flutamida puede ser hepatotóxica y debe ser usada con precaución en pacientes con disfunción hepática preexistente sólo después de la consideración de los beneficios y los potenciales riesgos.

Asociado al tratamiento con uso de flutamida, se han comunicado alteraciones de las transaminasas e ictericia colestásica, así como necrosis y encefalopatía hepáticas. Las alteraciones hepáticas fueron generalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento o

la reducción de la dosis, aunque se han comunicado casos de muerte después de una lesión hepática grave en pacientes tratados con flutamida.

La hepatotoxicidad puede ser fatal y puede ocurrir después de varias semanas o meses de tratamiento.

Se debe monitorear la función hepática antes, durante y después de iniciar el tratamiento con flutamida.

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con niveles séricos de transaminasa que excedan de 2 a 3 veces el límite superior de lo normal.

Deben realizarse pruebas de función hepática periódicas en todos los pacientes y efectuarse pruebas de laboratorio apropiadas mensualmente durante los primeros 4 meses y luego periódicamente o cuando ocurra el primer síntoma o signo de disfunción hepática (por ej., prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, hipersensibilidad en hipocondrio derecho o síntomas de tipo gripal inexplicados).

Los pacientes deben estar advertidos para discontinuar el tratamiento con flutamida si ocurre cualquier signo o síntoma sugerente de hepatotoxicidad y buscar consejo médico inmediatamente.

Si el paciente tuviera resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de lesión hepática o ictericia, en ausencia de metástasis hepática confirmada por biopsia, o niveles de transaminasas séricas que exceden de 2 a 3 veces el límite superior de la normalidad en pacientes clínicamente asintomáticos, deberá suspenderse la administración de flutamida.

**Daño renal:** Deberá usarse con precaución en estos pacientes.

En pacientes que no hayan sido sometidos a castración médica o quirúrgica deberá considerarse la determinación del recuento de espermatozoides durante el tratamiento a largo plazo. En dichos pacientes, la administración de flutamida tiende a elevar las concentraciones plasmáticas de testosterona o estradiol.

Puede ocurrir retención de líquidos. En varios casos, esto puede conllevar a incrementar el riesgo de angina y de insuficiencia cardíaca.

Debe tenerse precaución con el uso de este medicamento si existe enfermedad cardíaca.

Flutamida puede exacerbar edema o inflamación de los tobillos en pacientes propensos a estas condiciones.

El incremento en los niveles de estradiol puede predisponer a eventos tromboembólicos.

Ha sido reportado en la literatura que el riesgo cardiovascular incrementado (infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita) y el efecto adverso independiente a los factores de riesgo cardiovasculares (lipoproteínas séricas, sensibilidad a la insulina y obesidad) puede vincularse a la deprivación de andrógeno con análogos de LHRH en pacientes con cáncer de próstata.

Es necesario evaluar si los beneficios del bloqueo de andrógeno combinado compensan el potencial riesgo cardiovascular en pacientes con los factores de riesgo. Deben monitorearse aquellos pacientes tratados con signos o síntomas que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

**Efecto en el intervalo QT/QTc:** No se ha estudiado el riesgo potencial de prolongación del intervalo QT/QTc con flutamida. El tratamiento de deprivación andrógena puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongarlo, el

especialista debe valorar la relación riesgo/beneficio, incluyendo el potencial para torsades de pointes, antes de empezar con flutamida.

**Endocrinología y metabolismo:** Se ha observado una disminución en la tolerancia a la glucosa en varones con tratamiento combinado de bloqueo de andrógenos.

Esto puede manifestarse como diabetes o una pérdida del control glicémico en pacientes con diabetes preexistente. Debe considerarse el monitoreo de la glucosa en sangre y/o los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes bajo tratamiento de flutamida en combinación con agonistas LHRH.

**Cambios musculoesqueléticos y en la densidad ósea:** Se conoce que el tratamiento de depleción androgénica reduce la densidad mineral ósea e incrementa el riesgo de fracturas osteoporóticas. Esto se ha visto en estudios recientes, en pacientes tratados con flutamida plus análogos LHRH. El riesgo de las fracturas óseas se incrementa con la duración del bloqueo andrógeno combinado. Estas complicaciones pueden potenciarse cuando los pacientes están osteoporóticos debido a su edad avanzada de diagnóstico del cáncer de próstata.

La densidad mineral ósea (BMD) debe medirse para identificar pacientes con alto riesgo de fracturas. Ésta debe medirse al inicio y luego un año más tarde como mínimo. Las mediciones sucesivas tienen que considerarse anualmente en hombres con aproximación a la osteoporosis de BMD o aquellos con densidad mineral ósea disminuida que la esperanza de vida lo amerita.

En pacientes con factores de riesgo significativos para el contenido mineral óseo disminuido y/ masa ósea, tales como alcohólicos, fumadores, una marcada historia familiar de osteoporosis o uso crónico de medicamentos que puedan reducir la masa ósea, tales como anticonvulsivantes o corticoides, el bloqueo de andrógenos combinado puede representar un riesgo adicional. En estos pacientes debe pesarse cuidadosamente el riesgo/beneficio antes de empezar el tratamiento.

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que están siendo tratados con flutamida. Los pacientes deben monitorearse por el desarrollo de síntomas respiratorios, como disnea, durante las primeras semanas de tratamiento.

Flutamida sólo está indicado en pacientes varones.

Deben tomarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

**Excipientes con efectos conocidos:** Las tabletas contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia completa a la lactosa o malabsorción galactosa-glucosa no deben usar este medicamento.

Pacientes con diabetes mellitus.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver precauciones.

### **Efectos indeseables:**

**Monoterapia:**

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

Se ha demostrado que flutamida tiene un bajo potencial de riesgo cardiovascular, significativamente menor que el de dietilestilbestrol.

**Tratamiento combinado:**

En ensayos clínicos, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante el tratamiento combinado de flutamida con agonistas LHRH fueron sofocos, disminución de la libido, impotencia, diarrea, náuseas y vómitos. Con excepción de la diarrea, se sabe que estas reacciones adversas ocurren con los agonistas LHRH solos y con una frecuencia similar.

La elevada frecuencia de ginecomastia observada con la monoterapia de flutamida disminuyó en gran medida con el tratamiento combinado. En ensayos clínicos, no se observó una diferencia significativa en la incidencia de ginecomastia entre el grupo placebo y el de tratamiento con flutamida -agonistas LHRH.

Se utilizó la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1:10$ ); Frecuentes ( $\geq 1:100$  a  $< 1:10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1:1\ 000$  a  $< 1:100$ ); Raras ( $\geq 1:10\ 000$  a  $< 1:1\ 000$ ); Muy raras ( $< 1:10\ 000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de órganos	Monoterapia	Terapia en combinación con análogos LHRH
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Rara	Herpes Zóster	
<b>Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (se incluyen quistes y pólipos).</b>		
Muy rara	Neoplasma de la mama masculina*	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Rara		Anemia, leucopenia y trombocitopenia.
Muy rara		Anemia hemolítica, anemia macrocítica, anemia megalocítica, metahemoglobinemia y sulfahemoglobinemia.
<b>Trastornos del sistema inmune</b>		
Rara	Síndrome similar al Lupus.	
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		
Frecuente	Incremento del apetito.	
Rara	Anorexia.	Anorexia.
Muy rara		Hiperglicemia, agravamiento de la diabetes mellitus.
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>		
Frecuente	Insomnio.	
Rara	Ansiedad y depresión.	Depresión y ansiedad.
<b>Trastornos del sistema Nervioso</b>		
Rara	Epilepsia y dolor de cabeza.	Somnolencia, confusión, nerviosismo y entumecimiento.
<b>Trastornos oculares</b>		

Rara	Visión borrosa.	
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Rara	Desórdenes cardiovasculares	
No conocida	Prolongación del intervalo QT	
<b>Trastornos vasculares</b>		
Muy frecuente		Sofocos
Rara	Sofocos, hipertensión y linfedema.	Hipertensión
No conocida		Tromboembolismo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Rara	Enfermedad pulmonar intersticial y disnea.	
Muy rara	Tos	Síntomas pulmonares (disnea) y enfermedad pulmonar intersticial.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy frecuente		Diarrea, náusea y vómitos.
Frecuente	Diarrea, náusea y vómitos.	
Rara	Desórdenes abdominales no específicos, dolor de estómago, dolor parecido a una úlcera, acidez, constipación, dispepsia y colitis.	Desórdenes abdominales no específicos y dolor abdominal.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Frecuente	Hepatitis	
Poco frecuente		Hepatitis
Rara	Anomalías en las pruebas de la función hepática.	Disfunción hepática e ictericia.
Muy rara		Ictericia colestásica, encefalopatía hepática, necrosis de las células del hígado y hepatotoxicidad con desenlace fatal.
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>		
Rara	Urticaria, prurito, equimosis, alteración del patrón de crecimiento del cabello y pérdida del mismo.	Rash

Muy rara	Reacciones de fotosensibilidad	Reacciones de fotosensibilidad, eritema, úlcera, erupciones ampollosas y necrólisis epidérmica.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Rara	Calambres musculares	Síntomas neuromusculares, densidad mineral ósea reducida, trastornos osteoporóticos, artralgia y mialgia.
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Rara		Síntomas del tracto genitourinario, disuria, cambios en la frecuencia de la micción y cambios en el color de la orina a ámbar o amarillo verdoso.
<b>Trastornos del Sistema reproductivo y de la mama</b>		
Muy frecuente	Ginecomastia y/o dolor de mama, sensibilidad mamaria y galactorrea.	Disminución de la libido e impotencia.
Poco frecuente		Ginecomastia
Rara	Incremento reversible de los niveles séricos de testosterona, disminución de la libido y conteos de espermatozoides disminuidos.	
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>		
Frecuente	Somnolencia y cansancio.	
Rara	Edema, astenia, debilidad, malestar, sed, dolor en el pecho y sofocos.	Edema e irritación en el sitio de la inyección.
<b>Investigaciones</b>		
Frecuente	Disfunción hepática transitoria	Cambios en la función hepática.
Rara		Valores elevados de nitrógeno ureico en sangre y elevados valores de creatinina sérica.

\* Se han comunicado dos casos de neoplasias malignas de mama en pacientes masculinos tratados con flutamida. Uno de ellos consistió en el agravamiento de un nódulo previo detectado inicialmente tres o cuatro meses antes del comienzo de la monoterapia con flutamida en un paciente con hipertrofia prostática benigna. Tras la extirpación, se realizó el diagnóstico de carcinoma ductal poco diferenciado. El otro caso consistió en una ginecomastia y un nódulo, observados, respectivamente, dos a seis meses después del comienzo de la monoterapia con flutamida para el tratamiento de un carcinoma prostático avanzado. Nueve meses después del comienzo del tratamiento, el nódulo se extirpó y se diagnosticó un tumor ductal invasivo moderadamente diferenciado en estadio T4N0M0, G3, sin metástasis.

Las alteraciones micronodulares del cuerpo de la mama ocurren de forma poco frecuente.

Es posible inicialmente un incremento de la testosterona durante la monoterapia con flutamida; además, pueden ocurrir sofocos y cambios en el cabello.

Después de la comercialización de flutamida, se han reportado fallos renales agudos, nefritis intersticial e isquemia del miocardio con frecuencia no conocida.

### **Posología y modo de administración:**

Adultos y pacientes de edad avanzada:

Una tableta de 250 mg tres veces al día a intervalos de 8 horas.

Si se inicia el tratamiento con flutamida 1-3 días antes que el tratamiento con el agonista LHRH se obtiene una mayor reducción en la incidencia y gravedad de la reacción de exacerbación sintomatológica (Flare-up) del agonista LHRH. Por lo tanto, se recomienda comenzar el tratamiento con una tableta de flutamida tres veces al día, ya sea simultáneamente o al menos 24 o más horas antes del comienzo de la administración del agonista LHRH.

La administración de flutamida se iniciará ocho semanas antes de la radioterapia y continuará mientras dure ésta, o doce semanas pre-prostatectomía.

En pacientes con alteración de la función hepática, el tratamiento a largo plazo debe iniciarse únicamente tras un análisis individual y cuidadoso de la relación riesgos y beneficios.

Debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal dañada.

Vía de administración: Oral.

Las tabletas deben tomarse preferentemente después de las comidas.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No han habido interacciones entre flutamida y leuprorelina; sin embargo, en la terapia combinada de flutamida y un agonista LHRH, deben considerarse los efectos adversos de cada producto.

En pacientes en tratamiento prolongado con anticoagulantes orales (warfarina), se han comunicado aumentos en el tiempo de protrombina tras el inicio de la monoterapia con flutamida. En consecuencia, se recomienda una estrecha monitorización del tiempo de protrombina y puede requerirse un ajuste de la dosis del anticoagulante cuando la flutamida se administra conjuntamente.

La administración concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos debe emprenderse sólo después de una valoración cuidadosa del beneficio y los riesgos.

Dado el potencial conocido de toxicidades hepática y renal del producto, es importante evitar el consumo excesivo de alcohol.

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

Debido a que el tratamiento de privación de andrógeno puede prolongar el intervalo QT, debe valorarse cuidadosamente el uso concomitante de flutamida con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir torsades de pointes, tales como antiarrítmicos de Clase IA (quinidina y disopiramida) o Clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida e ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

Flutamida se destina solo para pacientes masculinos. Deben tomarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Este medicamento puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En los estudios con animales, la toxicidad reproductiva de flutamida se relacionó a la actividad antiandrogénica de este agente. 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 esteronebra 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).

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

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No hay datos en el efecto de la Flutamida en la conducción y la capacidad de operar máquinas. Se han reportado efectos indeseables, tales como fatiga, mareos y confusión, que pueden interferir con la capacidad para conducir y usar máquinas.

#### **Sobredosis:**

Síntomas: En estudios de 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 mamaria y algunos aumentos en SGOT. No se ha establecido dosis tóxica aguda de Flutamida en el hombre. Un paciente sobrevivió después de ingerir más de 5 g en una dosis única, sin efectos aparentes de efectos adversos. Debido a que la flutamida es una sustancia derivada de la anilida, tiene potencial teórico de producción de metahemoglobinemia. Respectivamente, un paciente con intoxicación aguda puede estar cianótico.

Tratamiento: Si el vómito no se produjese espontáneamente, deberá inducirse siempre que el paciente esté consciente. Puede considerarse el lavado gástrico.

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

Como flutamida se une en gran proporción a las proteínas, es posible que la diálisis carezca de utilidad como tratamiento para la sobredosificación.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L02BB01.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02: Terapia endocrina, L02B: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, L02BB: Antiandrógenos.

Mecanismo de acción:

Flutamida es un antiandrógeno no esteroideo oral, altamente específico. Ha demostrado reducir los pesos de la próstata y vesículas seminales en ratas inmaduras y prevenir la hipertrofia de esos órganos, estimulada por andrógenos en ratas inmaduras castradas.

Los pesos de la próstata en perros y babuinos se redujeron también con el tratamiento de flutamida. La actividad biológica de la flutamida oral se atribuye al metabolito farmacológicamente activo, hidroxiflutamida, el cual se cree se inserta directamente al efecto antiandrogénico en los tejidos diana, ya sea por inhibición del consumo de andrógeno o por bloqueo del enlace nuclear y citoplasmático de los andrógenos.

Eficacia clínica y seguridad:

En los ensayos clínicos realizados con flutamida asociada a agonistas LHRH como terapia neoadyuvante del carcinoma de próstata localmente confinado, pre-cirugía radical o radioterapia, no se ha demostrado un aumento en la tasa de supervivencia, aunque se ha evidenciado una reducción del tamaño del tumor, una disminución de la morbilidad y secuelas quirúrgicas y un retraso en la progresión de la enfermedad.

**Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción: La flutamida es rápida y ampliamente absorbida y casi completamente metabolizada, después de la administración oral.

Distribución: Flutamida se une en alta proporción a las proteínas (del 94 al 96 %) y su metabolito activo lo hace en una proporción del 92 al 94 %.

La concentración plasmática máxima de hidroxiflutamida en estado estable es aproximadamente 1700 µg/l a la dosis terapéutica recomendada (250 mg t.i.d.)

Biotransformación: El mayor metabolito es hidroxiflutamida, el cual demostró poseer una actividad antiandrogénica potente. Los estudios de flutamida radiomarcada revelan una rápida y extensa conversión a sus metabolitos, se han identificado 6 como mínimo en el plasma, 8 horas después de la administración.

Eliminación: Aproximadamente el 45 % de la dosis administrada se excreta en la orina y el 2 % en las heces, durante los dos primeros días. La excreción y el metabolismo se completan esencialmente en el plazo de dos días.

La semivida plasmática para flutamida y su metabolito principal es de 5 a 6 horas en el adulto y de 8 horas en voluntarios geriátricos sanos. La semivida de eliminación en estado estable es de 10 horas aproximadamente.

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

No procede.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 4 de julio de 2024.