

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grisetin 250 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de flutamida

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 102 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Grisetin está indicado para utilizarlo en combinación con los agonistas de la LHRH en el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata (estadio D2). Para obtener un beneficio importante en el tratamiento de estos enfermos, se recomienda empezar el tratamiento con ambos fármacos simultáneamente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada:

Se recomiendan 750 mg de flutamida/ día (1 comprimido, 3 veces al día, a intervalos de 8 horas).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar preferentemente después de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Grisetin solo está indicado en pacientes varones.

Se ha registrado un 9% de pacientes que desarrollaron ginecomastia cuando se les administró flutamida junto con la castración médica.

Hepatotoxicidad : Debido a que el uso de flutamida ha demostrado ser capaz de producir alteraciones en las transaminasas, ictericia colestásica, necrosis y encefalopatía hepática, se recomienda la práctica periódica de tests de funcionalismo hepático. En cuanto aparezca el primer signo o síntoma de afectación hepática (prurito, coluria, anorexia persistente, ictericia, molestias en el hipocondrio derecho, etc...) deberán practicarse las pruebas analíticas apropiadas. Cuando el paciente desarrolla ictericia o aporta datos de laboratorio que confirman el daño hepático y se confirma, por biopsia, la ausencia de metástasis hepáticas, se interrumpirá el tratamiento o se ajustarán las dosis a la baja. A pesar de todo, se ha referido algún caso de muerte por daño hepático severo tras el uso de flutamida.

El tratamiento de privación androgénica 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 prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con Grisetin.

Los pacientes deben ser informados que Grisetin debe ser administrado conjuntamente con el fármaco responsable de la castración farmacológica y que su uso no debe ser interrumpido sin consultar previamente a su médico.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Grisetin con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

No se ha descrito ningún tipo de interacción entre la flutamida y los análogos LHRH. En aquellos pacientes con tratamiento anticoagulante de larga duración con warfarina, aparecieron alargamientos del tiempo de protrombina tras iniciar el tratamiento con flutamida. Es por eso que se ajustará la dosis del anticoagulante en aquellos pacientes que reciban tratamiento concomitante con warfarina y flutamida.

Se ha comunicado aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina en pacientes que recibían flutamida y teofilina concomitantemente. Teofilina se metaboliza principalmente por CYP1A2 que es el enzima principal responsable de la conversión de flutamida en su metabolito activo 2-hidroxi-flutamida

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede ya que este medicamento no se utiliza en mujeres (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de flutamida sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar efectos tales como fatiga, somnolencia o confusión que pueden interferir con la capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se indican los acontecimientos adversos ordenados según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en un ensayo clínico con flutamida asociada a análogos de la LHRH fueron debidas a la privación androgénica y consistieron en sofocos, impotencia y pérdida de la libido. Un 20% de los pacientes tratados experimentaron al menos una reacción adversa.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, leucopenia, trombopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: confusión, depresión, ansiedad, nerviosismo, somnolencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: *hiperglucemia, empeoramiento de la diabetes mellitus.*

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: sofocos

Frecuentes: hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: síntomas pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea (los episodios de diarrea fueron severos en el 11% de los casos), náuseas/vómitos

Frecuentes: otros trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: anorexia.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: hepatitis e ictericia (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: rash

Muy raras: fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: síntomas neuromusculares.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: síntomas genitourinarios.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: disminución de la libido, impotencia

Frecuentes: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: fatiga, edema

Poco frecuentes: malestar, dolor en el sitio de la inyección.

Tras la comercialización de la flutamida también se han notificado de forma espontánea casos de anemia hemolítica, anemia macrocítica, metahemoglobinemia, fotosensibilidad (eritema, ulceración, erupción bullosa, necrolisis epidérmica), y decoloración de la orina. La orina pasa a tener un color ámbar o amarillo verdoso posiblemente debido a la flutamida o a sus metabolitos. También se han notificado casos de ictericia colestásica, encefalopatía y necrosis hepática. Aunque estas alteraciones hepáticas fueron reversibles habitualmente al detener la administración de flutamida, se ha reportado algún caso fatal por insuficiencia hepática aguda asociada al uso de este fármaco.

Exploraciones complementarias

Se han notificado elevaciones de SGOT, SGPT, gamma GT, bilirrubina, BUN y creatinina sérica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es/>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En estudios con animales tratados con flutamida, sólo se han descrito signos y síntomas secundarios a la sobredosis, como hipoactividad, piloerección, bradipnea, ataxia, anorexia, emesis y metahemoglobinemia. Se han diseñado diversos ensayos clínicos con dosis de flutamida superiores a los 1500 mg/día, durante más de 36 semanas, sin haberse notificado una especial incidencia de efectos adversos. Estas reacciones adversas incluyeron ginecomastia, turgencia mamaria y/o elevaciones de la SGOT. La dosis límite de flutamida responsable del desarrollo de estos síntomas de sobredosis no está bien definida.

Tratamiento

En caso de sobredosificación, se practicarán medidas destinadas al lavado gástrico junto con el tratamiento de soporte y de monitorización de las constantes vitales del paciente. La diálisis no es un método de elección para el tratamiento de la sobredosificación debido a que la flutamida es un fármaco altamente afín a las proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Antiandrógenos, código ATC: L02BB01

Mecanismo de acción

La flutamida es un compuesto no esteroideo, derivado de la anilida y con propiedades antiandrogénicas. En diversos estudios con animales, la flutamida ha demostrado tener un potente efecto antiandrógeno. Esto es debido a la inhibición de la captación de andrógenos por los tejidos receptores y/o de los enlaces nucleares de los andrógenos en dichos tejidos. El carcinoma prostático es andrógeno dependiente y responde a aquellos tratamientos que bloquean el efecto de los andrógenos o los que destruyen la fuente de síntesis de dichos andrógenos (castración).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las detecciones en plasma, orina y heces que se practicaron a un grupo de voluntarios humanos sometidos a una dosis única de 200 mg de flutamida marcada con tritio demostraron que el fármaco era rápidamente absorbido en casi su totalidad.

Distribución

La concentración plasmática de flutamida en el estado de equilibrio es de 24 a 78 ng/ml y la unión de flutamida a las proteínas plasmáticas es del 94-96%.

Metabolismo o Biotransformación

Los análisis plasmáticos demostraron que la flutamida es rápidamente metabolizada, detectándose sólo un 2,5% de radiactividad en plasma una hora después de la administración. Se han llegado a detectar al menos 6 metabolitos en plasma.

El principal metabolito es un derivado activo alfa hidroxilado que representa el 23% del tritio que se detecta en plasma a la hora de la administración. El metabolito urinario más abundante es el 2-amino-5-nitro-4(trifluorometil) fenol. Tras una dosis oral de 250 mg en voluntarios sanos adultos, se detectaron concentraciones plasmáticas bajas y variables de flutamida. El metabolito alfa hidroxilado activo de la flutamida alcanza sus concentraciones máximas en plasma al cabo de dos horas. La vida media plasmática de este metabolito es de unas 6 horas.

En estudios realizados en voluntarios en edad geriátrica tras la administración oral de 250 mg de flutamida 3 veces al día, se calculó el estado de equilibrio tanto para la flutamida como para su metabolito a la cuarta dosis de administración del preparado. La vida media del metabolito activo en este grupo de población tras una dosis única de flutamida fue de 8 horas y el estado de equilibrio de 9,6 horas. La concentración del metabolito activo de la flutamida en estado de equilibrio es de 1.556 a 2.284 ng/ml y su unión a proteínas plasmáticas es del 92-94%. En la administración de 5 mg/kg de flutamida marcada con C¹⁴ a ratas macho, sus metabolitos no se acumularon en ningún tejido excepto en el de la próstata. La máxima concentración tisular se obtuvo a las 6 horas de la administración oral. Estos niveles fueron disminuyendo en, aproximadamente, 18 horas. El metabolito principal obtuvo mayores concentraciones en todos los tejidos estudiados que la propia flutamida. Se han podido detectar elevaciones significativas de la testosterona plasmática y del estradiol, tras la administración de flutamida.

Eliminación

Se elimina mayoritariamente en la orina y solo el 4,2% del total de la dosis es eliminado por las heces durante las siguientes 72 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han hecho estudios de carcinogenicidad con flutamida. A pesar de ello, la administración diaria de flutamida a las ratas durante 52 semanas y a dosis de 30, 90 y 180 mg/kg/día (3, 8 ó 17 veces la dosis en el hombre) produjeron adenomas testiculares de células intersticiales en todas las dosis.

La flutamida no ha demostrado disponer de capacidad para modificar el DNA en el ensayo de mutagénesis de Ames sobre el microsoma de la salmonella. Los tests de letalidad dominante en ratas también fueron negativos.

Durante el tratamiento con flutamida en voluntarios sanos, se demostraron diversos casos de hipospermia. La flutamida no alteró los ciclos estrogénicos ni interfirió con el comportamiento sexual de las ratas cuando se administró a dosis entre 25 y 75 mg/kg/día antes del apareamiento.

Los machos que recibieron dosis de 150 mg/kg/día (cantidad 30 veces superior a la dosis mínima eficaz) fracasaron en el apareamiento. Su comportamiento sexual retornó a la normalidad tras detener la administración del fármaco. El índice de concepción descendió en todos los grupos de dosis. La supresión de la espermatogénesis se detectó en aquellas ratas tratadas durante más de 52 semanas con dosis 3, 8 ó 17 veces superiores a la dosis humana y en aquellos perros tratados durante más de 78 semanas a 1,4, 2,3 y 3,7 veces la dosis para el hombre.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Laurilsulfato de sodio
Povidona
Crospovidona
Estearato de magnesio
Hipromelosa

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos acondicionados en blísters aluminio /PVC-PVDC están disponibles en envases con 50 o 90 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FAES FARMA, S.A.
Maximo Aguirre, 14.
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.594

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 Julio 1993

Fecha de la última revalidación: 1 Julio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>