

## FICHA TÉCNICA

### 1. Nombre del medicamento

Flutamida Mylan 250 mg comprimidos EFG

### 2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 250 mg de flutamida.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 221,7 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. Forma farmacéutica

Comprimidos.

Comprimidos de color amarillo, biconvexos, marcados con las siglas “FT” y “250” ranurados en una cara, y marcados con la sigla “G” en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. Datos clínicos

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Flutamida está indicada en el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado cuando está indicada la supresión de los efectos de la testosterona. Flutamida puede utilizarse en asociación con un agonista LHRH, tanto al inicio del tratamiento, como en forma de terapia adyuvante en pacientes que están siendo tratados con un agonista LHRH. Flutamida también puede utilizarse en pacientes castrados quirúrgicamente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos y pacientes de edad avanzada:* Un comprimido tres veces al día a intervalos de 8 horas. Cuando se utiliza flutamida desde el principio con un agonista LHRH, puede conseguirse una reducción de la reacción de exacerbación sintomatológica, si el tratamiento con flutamida se inicia antes que el del agonista LHRH. Por ello, se recomienda que el tratamiento con flutamida debe comenzar simultáneamente o al menos 24 horas o más antes que el del agonista LHRH.

La administración de flutamida debe iniciarse 8 semanas antes de la radioterapia y continuarse durante la misma, o durante 12 semanas antes de la prostatectomía.

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

Flutamida debe administrarse con precaución a pacientes con alteración de la función renal.

#### 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

##### Daño hepático

La flutamida puede ser hepatotóxica. En pacientes con disfunción hepática preexistente, este medicamento debe utilizarse con precaución y únicamente tras evaluar los beneficios y los riesgos potenciales.

Se han comunicado niveles elevados de transaminasas séricas, ictericia colestática, necrosis hepática y encefalopatía hepática asociados al tratamiento con flutamida. Las alteraciones hepáticas fueron, en general, reversibles tras la interrupción de flutamida, aunque se han notificado casos de muerte después de un daño hepático grave asociado con el uso de flutamida. La hepatotoxicidad, que puede resultar fatal, puede aparecer varias semanas o meses después del tratamiento. La función hepática debe monitorizarse de forma regular antes, durante y después de iniciar la terapia con flutamida. No debe iniciarse el tratamiento con flutamida en pacientes con niveles de transaminasas séricas 2 o 3 veces por encima del límite superior de los valores normales.

Deben realizarse pruebas hepáticas periódicas antes y durante el tratamiento especialmente en pacientes tratados a largo plazo con flutamida.

También deben realizarse pruebas de laboratorio apropiadas de la función hepática para cada paciente una vez al mes durante los 4 primeros meses y después periódicamente o al primer síntoma o signo de disfunción hepática (por ejemplo, prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, dolor a la palpación en hipocondrio derecho o síntomas gripales inexplicados).

Debe recomendarse a los pacientes interrumpir la terapia con flutamida y buscar asesoramiento médico inmediatamente si aparecen síntomas o signos que sugieran hepatotoxicidad.

Si el paciente tuviera pruebas de laboratorio indicativas de lesión hepática o ictericia, en ausencia de metástasis hepática confirmada por biopsia, o si los niveles de transaminasas séricas exceden de 2 a 3 veces el límite superior de la normalidad, incluso en pacientes clínicamente asintomáticos, se deberá suspender la administración de flutamida.

##### Insuficiencia renal

Se debe administrar flutamida con precaución a pacientes con alteración de la función renal.

##### Cardiovascular

Debe considerarse la realización de espermigramas periódicos en pacientes que reciben tratamiento crónico con flutamida y no han sido médica o quirúrgicamente castrados. La administración de flutamida

puede incrementar los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol en este tipo de pacientes, causando retención de líquidos. En casos graves esto puede conducir a un mayor riesgo de angina de pecho e insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, se debe tener precaución al utilizar flutamida en caso de cardiopatía. Se puede exacerbar el edema o hinchazón del tobillo en pacientes propensos a estas condiciones.

Un aumento en los niveles de estradiol puede predisponer a eventos tromboembólicos.

Se ha notificado en la literatura, que el aumento del riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita) y los efectos adversos sobre factores de riesgo cardiovascular independientes (lipoproteínas séricas, sensibilidad a la insulina y obesidad) pueden asociarse con la privación androgénica con análogos de la LHRH en pacientes con cáncer de próstata. Debe evaluarse si los beneficios del bloqueo androgénico combinado compensan el potencial riesgo cardiovascular en pacientes con factores de riesgo. Se debe monitorizar a los pacientes tratados cuyos signos o síntomas sugieran el desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

#### Efecto sobre el intervalo QT/QTc

No se ha estudiado la prolongación potencial QT/QTc con flutamida. La terapia 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 Flutamida Mylan.

#### Endocrinología y metabolismo

Se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa en varones en tratamiento con bloqueo androgénico combinado.

Puede manifestarse como diabetes o una pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Debe considerarse la monitorización de la glucosa sanguínea y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) en aquellos pacientes que estén en tratamiento con flutamida en combinación con agonistas de la LHRH.

#### Cambios en la densidad ósea/musculoesqueléticos

Se sabe que la terapia de depleción de andrógenos reduce la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de fracturas osteoporóticas. Esto se ha observado en estudios recientes en pacientes tratados con análogos de LHRH más flutamida. El riesgo de fracturas óseas aumenta con la duración del bloqueo androgénico combinado. Estas complicaciones pueden agravarse si en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata los pacientes ya tienen osteoporosis debida a su edad avanzada.

La densidad mineral ósea (DMO) debe ser determinada de forma regular para identificar a aquellos pacientes con un riesgo más alto de presentar fracturas. Debería determinarse la DMO basal y, como mínimo, un año después. Determinaciones posteriores a intervalos de un año deben considerarse en hombres con una DMO cercana a la osteoporosis o en aquellos con una DMO disminuida en los que la esperanza de vida lo justifique.

En pacientes con factores de riesgo significativos de disminución del contenido mineral óseo y/o masa ósea como los consumidores crónicos de alcohol y/o tabaco, presunción o marcada historia familiar de osteoporosis o uso crónico de medicamentos que puedan reducir la masa ósea tales como anticonvulsivos o

corticosteroides, el bloqueo androgénico combinado puede representar un riesgo adicional. En estos pacientes se debe sopesar detenidamente el riesgo frente al beneficio antes de iniciar el tratamiento.

Se han descrito casos de neumonitis intersticial en pacientes durante el tratamiento con flutamida. Los pacientes deben ser monitorizados para vigilar el desarrollo de síntomas respiratorios tales como disnea durante las primeras semanas de tratamiento.

Flutamida está indicado únicamente para uso en pacientes varones.

Deben tomarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

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

No se han producido interacciones entre flutamida y leuprorelina; sin embargo, en el tratamiento combinado con flutamida y un agonista de la LHRH, se deben considerar los posibles efectos adversos de cada medicamento.

En pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina) se han observado aumentos en el tiempo de protrombina tras el inicio del tratamiento con flutamida. Por tanto, se recomienda una monitorización cuidadosa del tiempo de protrombina y puede requerirse un ajuste de la dosis del anticoagulante cuando flutamida se administra concomitantemente con anticoagulantes orales.

Sólo deben administrarse otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos concomitantemente con flutamida después de una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos. Dada la potencial toxicidad hepática y renal de flutamida, se debe evitar el consumo excesivo de alcohol.

Se han comunicado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con teofilina y flutamida. La teofilina es principalmente metabolizada por el enzima CYP 1A2, que es el enzima principal responsable de la conversión de flutamida a su agente activo 2-hidroxiflutamida.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Flutamida Mylan 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 deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Flutamida sólo debe utilizarse en pacientes varones. Deben tomarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Flutamida puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. En estudios con animales, se asoció la toxicidad reproductiva de flutamida con su actividad antiandrogénica. Hubo una disminución de 24 horas en la supervivencia de la descendencia de ratas tratadas con dosis de flutamida de 30, 100 ó 200 mg/kg/día (aproximadamente 3, 9, y 19 veces la dosis en humanos) durante el embarazo. Se observó un ligero aumento en variaciones de menor importancia en el desarrollo del esternón y las vértebras en fetos de ratas a las dos dosis más altas. La feminización de los machos también se produjo a las dos dosis más altas. Se encontró una disminución de la tasa de supervivencia en crías de conejos que recibieron la dosis más alta (15 mg/kg/día, equivalente a 1,4 veces la dosis en humanos).

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Debe considerarse la posibilidad de que flutamida pueda causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada y de que pueda estar presente en la leche materna si se administra a mujeres en periodo de lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con flutamida de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado posibles reacciones adversas, tales como fatiga, mareos y confusión, que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Monoterapia

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

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

##### Tratamiento combinado

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento combinado de flutamida con un agonista de la LHRH fueron sofocos, disminución de la libido, disfunción eréctil, diarrea, náuseas y vómitos. Con excepción de la diarrea, estas son reacciones adversas conocidas de los agonistas de la LHRH solos y con una frecuencia similar.

La elevada incidencia 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 y agonistas de la LHRH.

Se utiliza 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)

<b>Clase de Órgano Sistema (COS)</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Tratamiento combinado con análogos de la LHRH</b>
--------------------------------------	--------------------	------------------------------------------------------

<b>Clase de Órgano Sistema (COS)</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Tratamiento combinado con análogos de la LHRH</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Raras:	Herpes zoster	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>		
Muy raras:	Neoplasia de mama en varones*	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Raras:		Anaemia, leucopenia, trombocitopenia
Muy raras:		Anemia hemolítica, anemia megalocítica, metahemoglobinemia, sulfahemoglobinemia, anemia macrocítica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Raras:	Síndrome tipo lupus	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Frecuentes:	Apetito aumentado	
Raras:	Anorexia	Anorexia
Muy raras:		Hiper glucemia, empeoramiento de la diabetes mellitus
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Frecuentes:	Insomnio	
Raras:	Ansiedad, depresión	Depresión, ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Raras:	Mareos, cefalea	Entumecimiento, confusión, nerviosismo, somnolencia
<b>Trastornos oculares</b>		
Raras:	Visión borrosa	
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Raras:	Trastornos cardiovasculares	
Frecuencia no conocida:	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)	
<b>Trastornos vasculares</b>		
Muy Frecuentes:		Sofocos
Raras:	Sofocos, hipertensión, linfedema	Hipertensión
Frecuencia no conocida:		Tromboembolismo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Raras:	Neumonitis intersticial, disnea	
Muy raras:	Tos	Síntomas pulmonares (p. ej. disnea), enfermedad pulmonar intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy frecuentes:		Diarrea, náuseas, vómitos

<b>Clase de Órgano Sistema (COS)</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Tratamiento combinado con análogos de la LHRH</b>
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea	
Raras:	Trastornos abdominales no específicos, estreñimiento, dolor como el de una úlcera, dispepsia, colitis, malestar estomacal, acidez estomacal	Trastornos abdominales no específicos, dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Frecuentes:	Hepatitis	
Poco frecuentes:		Hepatitis
Raras:	Pruebas de la función hepática alteradas (ver sección 4.4)	Disfunción hepática, ictericia
Muy raras:		Ictericia colestática, encefalopatía hepática, necrosis celular hepática, hepatotoxicidad con resultado mortal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Raras:	Urticaria, prurito, equimosis, alteración del patrón de crecimiento del cabello, pérdida del cabello (capilar)	Erupción
Muy raras:	Reacciones de fotosensibilidad	Reacciones de fotosensibilidad, eritema, úlceras, erupciones con ampollas, necrólisis epidérmica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Raras:	Calambres musculares	Síntomas neuromusculares, reducción de la densidad mineral ósea, osteoporosis, artralgia, mialgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Raras:		Síntomas urogenitales, disuria, cambios de la frecuencia urinaria, cambio en el color de la orina a ámbar o amarillo-verdoso
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		
Muy frecuentes:	Ginecomastia y/o dolor de mama, sensibilidad en los senos, galactorrea	Libido disminuida, impotencia
Poco frecuentes:		Ginecomastia

<b>Clase de Órgano Sistema (COS)</b>	<b>Monoterapia</b>	<b>Tratamiento combinado con análogos de la LHRH</b>
Raras:	Aumento reversible de los niveles de testosterona séricos, disminución del recuento de esperma, libido disminuida	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Frecuentes:	Somnolencia, cansancio	
Raras:	Edema, astenia, malestar general, sed, dolor torácico, sofocos, debilidad	Edema, irritación de la zona de inyección
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Frecuentes:	Función hepática anormal transitoria	Cambios en la función hepática
Raras:		Valores de urea o nitrógeno ureico en sangre (BUN) elevados, valores de creatinina en suero elevados

\* Se han notificado pocos casos de neoplasias malignas de mama en pacientes varones tratados con flutamida. Uno de ellos consistió en la agravación 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.

La elevada incidencia de la ginecomastia observada durante el tratamiento con flutamida en monoterapia, se reduce generalmente con la terapia combinada.

Con poca frecuencia, pueden aparecer alteraciones micronodulares del cuerpo de la mama.

Al inicio de la monoterapia con flutamida puede aparecer un aumento de la testosterona sérica; además pueden darse sofocos y cambios en las características del cabello.

Tras la comercialización de flutamida se han notificado, con frecuencia no conocida, casos de insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial e isquemia de miocardio.

#### 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 realizados sólo con flutamida, los signos de sobredosis incluyeron hipoactividad, piloerección, respiración lenta, ataxia y/o lagrimeo, anorexia, sedación, vómitos y metahemoglobinemia.

Los ensayos clínicos se han llevado a cabo con flutamida en dosis de hasta 1500 mg por día durante períodos de hasta 36 semanas sin notificación de reacciones adversas graves. Las reacciones adversas notificadas fueron ginecomastia, sensibilidad mamaria y algunos aumentos en la SGOT.

La dosis de toxicidad aguda de flutamida en el hombre no se ha establecido. Un paciente sobrevivió a la ingestión de más de 5 g como dosis única, sin efectos adversos aparentes. Dado que flutamida es una sustancia derivada de la anilida, en teoría es potencialmente un agente causante de metahemoglobinemia. En consecuencia, un paciente con intoxicación aguda puede sufrir cianosis.

### Tratamiento

Si el vómito no ocurre de forma espontánea debe inducirse, siempre que el paciente esté consciente. Se puede considerar el lavado gástrico. Al igual que en el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, hay que tener en cuenta que pueden haber sido ingeridas varias sustancias. Las medidas generales de soporte son adecuadas, incluyendo la monitorización frecuente de las constantes vitales y la observación cuidadosa del paciente.

Dado que flutamida se une en elevado porcentaje a proteínas, la diálisis puede no ser útil como tratamiento de la sobredosis.

## **5. Propiedades farmacológicas**

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos, código ATC: L02BB01

### Mecanismo de acción

La flutamida es un agente antiandrogénico no esteroideo, altamente específico y activo por vía oral. Ha demostrado reducir el peso de la próstata y de la vesícula seminal en ratas inmaduras intactas y prevenir la hipertrofia de estos órganos estimulada por los andrógenos en ratas inmaduras castradas. El tratamiento con flutamida también redujo el peso de la próstata en perros y monos. La actividad biológica de la flutamida vía oral es atribuible a su metabolito farmacológicamente activo, hidroxiflutamida, que se cree ejerce un efecto antiandrogénico, directamente en los tejidos diana, bien inhibiendo la recaptación o bloqueando los enlaces nucleares y citoplasmáticos 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.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Tras la administración oral, la flutamida se absorbe rápida y completamente y se metaboliza casi por completo.

#### Distribución

Flutamida se une en alta proporción a las proteínas (94 al 96%) y su metabolito activo lo hace en una proporción del 92 al 94%. La concentración plasmática máxima de hidroxiflutamida en el estado estacionario y a la dosis terapéutica recomendada (250 mg tres veces al día) es de aproximadamente 1700 µg/L

#### Biotransformación

El metabolito mayoritario es la hidroxiflutamida, que ha demostrado tener una gran actividad antiandrogénica. Los estudios con flutamida radiomarcada revelan una rápida y amplia conversión a sus metabolitos habiendo sido identificados al menos 6 en el plasma hasta 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 primeros dos días. La excreción y el metabolismo se completan esencialmente en el plazo de dos días. La semivida de eliminación plasmática es de 5 a 6 horas en adultos para flutamida y su principal metabolito, hidroxiflutamida y 8 horas en personas de edad avanzada. La semivida de eliminación en el estado estacionario es de aproximadamente 10 horas.

#### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos observados en los estudios toxicológicos por vía oral a dosis múltiples en ratas, perros y monos fueron los esperados para un antiandrógeno potente.

Se han efectuado estudios en animales para determinar la tolerancia tras la administración repetida durante un período de hasta 6, 52 y 78 semanas, a monos, ratas y perros, respectivamente. Las dosis orales administradas diariamente alcanzaron los 90 mg/kg en monos, los 40 mg/kg en perros y los 180 mg/kg en ratas, lo que corresponde de 1,5 a 18 veces la dosis empleada en el hombre. Además de la pérdida de peso y la anorexia, que ocurrieron en todas las especies animales, se observó la aparición de vómitos en perros y monos. El resto de las observaciones clínicas no reveló anomalías.

Las reducciones en el peso de la glándula prostática y de la vesícula seminal se observaron en todas las especies y en las ratas y monos se observó también una reducción del peso testicular. Los cambios histológicos característicos de la actividad antiandrogénica se observaron en todas las especies y hubo evidencia de supresión de la espermatogénesis.

Además, se observó un aumento en el peso del hígado de ratas y perros y una elevación de los niveles de transaminasas en perros sin los correspondientes cambios morfológicos. En las ratas solamente, se observó la aparición de adenomas de células testiculares intersticiales relacionados con el fármaco (aunque no dosis-dependiente). Dicho efecto guarda relación con el mecanismo de acción de flutamida y es específico de especie. En un estudio a largo plazo en ratas, se encontraron aumentos en la incidencia de adenomas o carcinomas de glándula mamaria relacionados con la dosis.

#### Mutagenicidad

No se observó potencial mutagénico alguno con flutamida en varias pruebas de cribado.

#### Toxicidad reproductiva

Se ha estudiado la influencia de flutamida sobre la fertilidad y el desarrollo de la progenie en ratas; en conejos se han efectuado estudios adicionales de teratogénesis. Los efectos observados tuvieron relación con las acciones antiandrógenas de flutamida; dichos efectos son irrelevantes para el uso clínico de flutamida en el cáncer de próstata.

## **6 . Datos farmacéuticos**

### 6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Laurilsulfato de sodio  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

4 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Flutamida Mylan están disponibles en blísters PVC/Aluminio o frascos de polipropileno con tapones de polietileno (rellenador de vacío de polietileno opcional) que contienen 20, 21, 30, 50, 60, 84, 100, 105, 250 ó 10 x 21 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

## **7. Titular de la autorización de comercialización**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

## **8. Número(s) de autorización de comercialización**

62.543

## **9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización**

Fecha de primera autorización: 22 Abril1999

Fecha última revalidación: 20 julio 2007

**10. Fecha de la revisión del texto**

Mayo 2016