

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prostacur 250 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de flutamida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 102 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos amarillos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prostacur está indicado 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

Prostacur solo está indicado en pacientes varones.

Se han 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 deprivación 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 Torsades des Pointes antes de iniciar el tratamiento con Prostacur.

Los pacientes deben ser informados que Prostacur 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.

Advertencias 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 flutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsades des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antisicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación 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 como 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 plásmicas 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 producto 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 si 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 deprivación 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 metabolismo y de la nutrición

Muy raras: *Hiperglucemia, empeoramiento de la diabetes mellitus*

Trastornos del Sistema Nervioso Central:

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

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 hepato biliares:

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: rash.

Muy raras: fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo:
Frecuentes: síntomas neuromusculares.

Trastornos urinarios y renales:
Frecuentes: síntomas genitourinarios.

Trastornos mamarios y del sistema reproductor:
Muy frecuentes: disminución de la libido, impotencia
Frecuentes: ginecomastia.

Trastornos generales y afecciones 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, necrosis 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 de muerte 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 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: L02B B01.

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 1,7 mg/L

Metabolismo o 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

Lactosa

Povidona

Almidón de maíz

Estearato de magnesio

Crospovidona

Lauril sulfato de sodio

Hipromelosa

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna en especial. Guardar el medicamento en su envase original protegido de la luz directa del sol y de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se envasan en blisters de PVC-PVDC/Al y se introducen en cajas de cartón junto con el prospecto.

Envases de 50 y 90 comprimidos.

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

PROSTACUR Comprimidos: 59593

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

Fecha de la primera autorización: 30/marzo/1993

Fecha de la última renovación: 28/diciembre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2018