

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Apo-Flutam**, 250 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg flutamidu (*Flutamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 250 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała lub biaława, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z rowkiem i wytłoczonym oznaczeniem „FLUT” powyżej „250” po jednej stronie i „APL” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Apo-Flutam jest wskazany:

- w leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D<sub>2</sub>) z przerzutami, w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH), np. z octanem leuproreliny. By osiągnąć najlepszą skuteczność w leczeniu uzupełniającym, oba produkty należy stosować w tym samym czasie (patrz punkt 4.2.);
- w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder, aby uzyskać całkowitą blokadę androgenową;
- przed rozpoczęciem oraz w trakcie radioterapii u pacjentów z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B<sub>2</sub> i stadium C), w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

W leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D<sub>2</sub>), w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) oraz w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder: zwykle 250 mg (1 tabletki powlekana) trzy razy na dobę co osiem godzin.

Jeśli flutamid ma być stosowany w skojarzeniu z agonistą LHRH, flutamid należy zastosować 3 dni przed podaniem agonisty LHRH.

U pacjentów z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B<sub>2</sub> i stadium C): 250 mg (1 tabletki powlekana) trzy razy na dobę co osiem godzin. Zaleca się rozpocząć stosowanie flutamidu 3 dni przed podaniem agonisty LHRH.

Flutamid należy podać osiem tygodni przed rozpoczęciem radioterapii. Stosowanie produktu należy kontynuować w trakcie radioterapii.

#### Sposób podawania

Apo-Flutam można podawać niezależnie od posiłków.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na flutamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U około 9% pacjentów po amputacji jąder i leczonych flutamidem wystąpiła ginekomastia. Przed jednoczesnym zastosowaniem flutamidu i agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący należy dobrze zapoznać się z właściwościami leków z grupy LHRH.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że jednym z metabolitów flutamidu jest 4-nitro-3-(trifluorometylo)anilina. Prawdopodobnie metabolit ten wywołuje methemoglobinemię, niedokrwistość hemolityczną oraz żółtaczkę cholestatyczną, które są działaniami niepożądanymi charakterystycznymi dla pochodnych aniliny. U pacjentów z nadwrażliwością na pochodne aniliny (niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, methemoglobinemia, osoby palące tytoń) należy monitorować stężenie methemoglobiny.

U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe stosowanie flutamidu, należy okresowo monitorować czynność wątroby oraz badanie nasienia. W badaniach na szczurach, po długotrwałym podawaniu flutamidu stwierdzono występowanie gruczolaków komórek śródmiąższowych jąder i zależne od dawki zwiększenie liczby przypadków gruczolaka lub raka gruczołów sutkowych. Nie ustalono znaczenia wyników tych badań w odniesieniu do stosowania flutamidu u ludzi. Należy zachować ostrożność.

U pacjentów z niewydolnością wątroby, długotrwałe leczenie flutamidem należy zalecać wyłącznie po wnikliwym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka.

W okresie stosowania produktu może zmienić się zabarwienie moczu na bursztynowe lub żółtozielone, co jest wywołane obecnością flutamidu i jego metabolitów w moczu.

#### Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących flutamid mogą wystąpić zaburzenia aktywności aminotransferaz, żółtaczką cholestatyczną, martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa. Należy niezwłocznie zalecić badanie czynności wątroby, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niewydolności, np.: świąd, ciemny mocz, długotrwałe zmniejszenie łaknienia, żółtaczką, tkliwość uciskowa w prawej górnej części okolic brzucha, niewyjaśnione objawy grypopodobne. Jeśli badania laboratoryjne potwierdzą niewydolność wątroby lub żółtaczkę, oraz że nie jest to przerzut raka do wątroby (zaleca się wykonanie biopsji), dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie w przypadku wystąpienia żółtaczki a także 2 – 3-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (bez objawów klinicznych). Zwykle po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu flutamidu czynność wątroby powraca do stanu sprzed leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność, gdyż ciężkie uszkodzenie wątroby w wyniku stosowania flutamidu może prowadzić do śmierci pacjenta.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki flutamidu.

U mężczyzn leczonych flutamidem odnotowano nieliczne przypadki raka piersi. Dotychczas nie potwierdzono związku ze stosowaniem flutamidu.

Flutamid może zwiększać stężenie testosteronu i estradiolu w surowicy krwi, co powoduje zatrzymywanie płynów w organizmie. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością krążenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do zakrzepów.

Terapia antyandrogenowa może spowodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie lub z ryzykiem wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Apo-Flutam.

### **Laktoza jednowodna**

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **Sód**

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

## **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy flutamidem i octanem leuproreliny.

U pacjentów stosujących długotrwale warfarynę, flutamid może nasilać przeciwwzakrzepowe działanie warfaryny i wydłużać czas krzepnięcia krwi. Należy zalecić badanie czasu protrombinowego. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku przeciwwzakrzepowego.

Należy poinformować pacjenta, że Apo-Flutam i octan leuproreliny należy stosować jednocześnie i zgodnie z zaleconym schematem dawkowania. Pacjent nie powinien przerywać stosowania flutamidu bez uzgodnienia z lekarzem.

Ze względu na fakt, że leczenie antyandrogenowe może wydłużać odstęp QT, należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apo-Flutam z lekami, wydłużającymi odstęp QT lub mogącymi wywołać zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwartymiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, itp. (patrz punkt 4.4).

## **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Chociaż flutamid jest wskazany wyłącznie u mężczyzn, opisano jego zastosowanie u kobiet w leczeniu nadmiernego owłosienia i torbielowatości jajnika. Jeśli konieczne jest podawanie flutamidu u kobiet w wieku rozrodczym, zaleca się stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych.

Nie przeprowadzono dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Korzyści wynikające z zastosowania flutamidu u kobiet w ciąży nie przewyższają ryzyka związanego z toksycznością produktu dla płodu. Jest prawdopodobne, że flutamid może działać szkodliwie na płód. Nie zaleca się stosowania produktu Apo-Flutam u kobiet w ciąży.

### Karmienie piersią

Brak danych z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania flutamidu przez kobiety w okresie laktacji. Flutamid może przenikać do mleka kobiet karmiących piersią. Ze względu

na niebezpieczeństwo wywołania przez flutamid działań niepożądanych u niemowląt, kobiety stosujące Apo-Flutam powinny zaprzestać karmienia piersią.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów mogą wystąpić takie działania niepożądane jak: senność, dezorientacja, zmęczenie, zawroty głowy, zamazane widzenie. Nie należy wówczas prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### W badaniach klinicznych

Najczęściej występujące w monoterapii działania niepożądane to: ginekomastia i (lub) nadwrażliwość sutków, niekiedy włącznie z mlekotokiem, które ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu flutamidu. Ryzyko wystąpienia ginekomastii znacznie się zmniejsza, jeśli flutamid stosuje się jednocześnie z lekami z grupy agonistów LHRH.

Podczas jednoczesnego stosowania flutamidu z agonistą LHRH najczęściej (więcej niż 5% przypadków) występują działania niepożądane, które podano w tabeli. Dla porównania przedstawiono też działania niepożądane występujące po zastosowaniu placebo z agonistą LHRH.

	Flutamid + agonista LHRH (n = 294) <u>% pacjentów</u>	Placebo + agonista LHRH (n = 285) <u>% pacjentów</u>
Uderzenie krwi do głowy	61	57
Utrata popędu płciowego	36	31
Niemoc płciowa	33	29
Biegunka	12	4
Nudności/ wymioty	11	10
Ginekomastia	9	11
Inne	7	9
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	6	4

W obu grupach pacjentów, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (uderzenie krwi do głowy, utrata popędu płciowego, niemoc płciowa) były te, które występują przy zmniejszonym stężeniu androgenów lub po podaniu agonistów LHRH.

Inne działania niepożądane:

- *zaburzenia serca:*

rzadko: zawał mięśnia sercowego;  
nie znana: wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4. i 4.5);

- *zaburzenia naczyniowe:*

często: nadciśnienie;  
rzadko: zator tętnicy płucnej;

- *zaburzenia układu nerwowego:*

często: senność, dezorientacja, depresja, niepokój, nerwowość;

- rzadko: bezsenność, znużenie, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie, złe samopoczucie, zamazane widzenie;
- *zaburzenia układu oddechowego:*  
często: działania niepożądane ze strony płuc;
  - *zaburzenia układu rozrodczego i piersi:*  
często: ginekomastia (powiększenie piersi);  
rzadko: nadwrażliwość piersi, niekiedy łącznie z mlekotokiem, zmniejszona objętość nasienia;
  - *zaburzenia żołądka i jelit:*  
bardzo często: nudności, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie;  
często: inne zaburzenia przewodu pokarmowego;  
rzadko: zwiększone łaknienie, niestrawność, zaparcie;
  - *zaburzenia nerek i dróg moczowych:*  
często: obrzęk;  
rzadko: krwiomocz;
  - *zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*  
bardzo często: uczucie zmęczenia, bóle mięśni;
  - *zaburzenia krwi i układu chłonnego:*  
często: niedokrwistość hemolityczna lub makrocytowa, zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi obwodowej, małopłytkowość, methemoglobinemia (nieprawidłowości budowy hemoglobiny);
  - *zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*  
niezbyt często: zapalenie wątroby, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną, encefalopatia wątrobowa, martwica wątroby – ustępujące po odstawieniu leku;  
częstość występowania nie znana: przypadki śmierci pacjenta z powodu ciężkiego uszkodzenia wątroby w wyniku nietolerancji flutamidu;
  - *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*  
częstość występowania nie znana: nadwrażliwość na światło, rumień, owrzodzenie, wysypka pęcherzowa, martwica naskórka;
  - *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*  
rzadko: w leczeniu długotrwałym - świąd, wybroczyny, półpasiec, zwiększone pragnienie, obrzęk limfatyczny, zespół toczeniopodobny.

*Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu flutamidu do leczenia otwartego*

Niedokrwistość hemolityczna lub makrocytowa, methemoglobinemia, nadwrażliwość na światło – rumień, owrzodzenie, wysypka pęcherzowa, martwica naskórka, zmiana zabarwienia moczu.

Żółtaczką cholestatyczną, encefalopatia wątrobową, martwica wątroby – ustępujące po odstawieniu produktu. Odnotowano nieliczne przypadki śmierci pacjenta z powodu ciężkiego uszkodzenia wątroby w wyniku nietolerancji flutamidu.

Opisano dwa przypadki raka piersi u mężczyzn. Dotychczas nie potwierdzono związku przyczynowego ze stosowaniem flutamidu.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9. Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania: zmniejszona aktywność życiowa, spowolnione oddychanie, niezborność ruchów, łzawienie, senność, wymioty, methemoglobinemia. Ciężkie objawy przedawkowania zdarzały się rzadko. Występowała niewydolność wątroby.

W badaniach klinicznych stosowano flutamid w dawkach większych niż 1,5 g na dobę przez ponad 36 miesięcy. Nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych. Wystąpiła ginekomastia, nadwrażliwość sutków, zwiększona aktywność AspAT. Nie ustalono wielkości pojedynczej dawki dobowej, która powodowałaby objawy przedawkowania lub objawy wskazujące na zagrożenie życia pacjenta. Flutamid silnie wiąże się z białkami surowicy krwi. Hemodializa nie jest skuteczna w przedawkowaniu. Jeśli wymioty nie wystąpiły samoistnie, należy je sprowokować. Zaleca się monitorowanie podstawowych parametrów życiowych pacjenta i zastosowanie leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; antagoniści hormonów i ich pochodne; antyandrogeny;  
kod ATC: L02BB01.

Flutamid jest doustnym, niesteroidowym i niehormonalnym antagonistą androgenów, z grupy pochodnych fenylopropanoamidu, stosowanym w leczeniu raka stercza z przerzutami. Wykazuje największą skuteczność terapeutyczną, gdy jest podawany w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH), np. z octanem leuproreliny. Flutamid nie jest skuteczny w leczeniu innych nowotworów zależnych od hormonów, takich jak rak piersi lub łagodny przerost stercza.

### Mechanizm działania

Flutamid hamuje transport i (lub) wiązanie dihydrotestosteronu w jądrach komórek tkanki gruczołu krokowego. Komórki stercza wykazują dużą wrażliwość na działanie czynników wpływających na zmianę stężenia androgenów. W rezultacie dochodzi do zahamowania wzrostu i podziału komórek gruczołu krokowego. Indukowane flutamidem hamowanie działania androgenów w komórkach stercza dopełnia działanie agonistów LHRH.

Flutamid może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z agonistami LHRH. Flutamid wykazuje największą skuteczność u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni hormonami.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Wykonano badania na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie w dawce pojedynczej 200 mg flutamidu znakowanego trytem. Na podstawie analizy surowicy krwi, moczu i kału ustalono, że flutamid szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom 250 mg flutamidu w dawce pojedynczej stwierdzono, że maksymalne stężenie czynnego metabolitu ( $\alpha$ -hydroksyflutamidu) występuje w surowicy krwi po mniej więcej 2 godzinach, co wskazuje, że flutamid jest szybko metabolizowany do  $\alpha$ -hydroksyflutamidu.

#### Dystrybucja

Samcom myszy podawano  $^{14}\text{C}$ - flutamid w dawce 5 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono by flutamid lub jego czynne metabolity kumulowały się w innych tkankach niż komórki gruczołu krokowego. Największe stężenie flutamidu wystąpiło po 6 godzinach. Stężenie flutamidu zmniejszało się z niemal stałą szybkością w równych odstępach czasu. Najmniejsze stężenie flutamidu oznaczono po mniej więcej 18 godzinach. We wszystkich badanych tkankach, główny metabolit występował w większych stężeniach niż flutamid.

U zdrowych ochotników po doustnym podaniu 250 mg flutamidu w dawce pojedynczej, w surowicy krwi oznaczano wyłącznie małe stężenie flutamidu. Okres półtrwania metabolitu –  $\alpha$ -hydroksyflutamidu w surowicy krwi wynosi około 6 godzin.

W badaniach *in vivo*, po podaniu wielokrotnym (w stanie równowagi), średnie stężenie flutamidu w surowicy krwi wynosiło od 24 do 78 ng/ml. Flutamid wiązał się z białkami surowicy krwi w 94 – 96%.

W badaniach *in vivo* po podaniu wielokrotnym (w stanie równowagi), czynny metabolit flutamidu występował w stężeniach średnio od 1556 do 2284 ng/ml i wiązał się z białkami surowicy krwi w 92 – 94%.

#### Metabolizm

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom 200 mg flutamidu znakowanego trytem stwierdzono, że jest szybko i całkowicie metabolizowany. W 1 godzinę po podaniu, znakowany flutamid stanowił tylko około 2,5% radioaktywności w surowicy krwi.

W surowicy krwi zidentyfikowano co najmniej 6 metabolitów flutamidu. Po 1 godzinie od podania, głównym metabolitem był biologicznie czynny  $\alpha$ -hydroksyflutamid, który stanowił 23% radioaktywności w surowicy krwi.

Głównym metabolitem występującym w moczu jest 2-amino-5-nitro-4-(trifluorometylo)fenol.

#### Eliminacja

Flutamid i jego metabolity wydalone są głównie w moczu. Po 72 godzinach, tylko 4,2% podanej dawki wydalone jest z kałem.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

#### **Wyniki badań farmakokinetyki flutamidu i hydroksyflutamidu u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (wartość średnia $\pm$ SD)**

	Po podaniu dawki pojedynczej		W stanie równowagi	
	Flutamid	Hydroksyflutamid	Flutamid	Hydroksyflutamid
$C_{\max}$ (ng/ml)	25,2 $\pm$ 34, 2	894 $\pm$ 406	113 $\pm$ 213	1629 $\pm$ 586
Okres półtrwania (h)	-	8,1 $\pm$ 1,3	7,8	9,6 $\pm$ 2,5
$T_{\max}$ (h)	1,9 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 1,0	1,3 $\pm$ 0,7	1,0 $\pm$ 0,6
$C_{\min}$ (ng/ml)	-	-	-	673 $\pm$ 316

Po podaniu 250 mg flutamidu trzy razy na dobę zdrowym ochotnikom w podeszłym wieku, stężenie flutamidu i jego czynnego metabolitu w surowicy krwi ustalało się po czwartej dawce (na podstawie symulacji farmakokinetycznej).

Po podaniu dawki pojedynczej zdrowym ochotnikom w podeszłym wieku, okres półtrwania czynnego metabolitu wynosił około 8,1 godziny, a po podaniu wielokrotnym około 9,6 godziny.

### *Rasa pacjenta*

Nie stwierdzono różnic dotyczących wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu lub eliminacji flutamidu w zależności od rasy pacjenta.

### *Niewydolność nerek*

Po podaniu 250 mg flutamidu w dawce pojedynczej pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, nie stwierdzono zależności pomiędzy klirensiem kreatyniny a  $C_{max}$  lub polem pod krzywą AUC flutamidu. Niewydolność nerek nie miała też wpływu na  $C_{max}$  lub pole pod krzywą AUC  $\alpha$ -hydroksyflutamidu. U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 29 ml/min, okres półtrwania czynnego metabolitu był nieznacznie wydłużony.

Flutamid oraz  $\alpha$ -hydroksyflutamid nie dają się usunąć z surowicy krwi metodą hemodializy.

### *Niewydolność wątroby*

Brak danych z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących farmakokinetyki flutamidu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Toksyczność ostra (po podaniu doustnym)*

<b>Gatunek</b>	<b>Płeć</b>	<b>LD<sub>50</sub> mg/kg</b>
Szczury	♂	3258
	♀	2768
Myszy	♂	1653
Świnki morskie	♂	218
	♀	333

Dawka LD<sub>50</sub> u psów i kotów wynosi ponad 1000 mg/kg.

Objawy toksyczności flutamidu: spowolnienie czynności życiowych, żejenie się sierści, spowolnione oddychanie, niezborność ruchów i (lub) łzawienie u myszy, szczurów i świnek morskich. U psów i kotów wystąpiło zmniejszone łaknienie, uspokojenie, wymioty.

### *Toksyczność przewlekła*

W 52-tygodniowych badaniach na szczurach obserwowano zmniejszenie masy ciała zależne od podanej dawki flutamidu. Występowały następujące objawy toksyczności: zmniejszenie stercza, pęcherzyków nasiennych i nerek u samców. U zwierząt otrzymujących dawkę 18 razy większą niż zwykle stosowana u ludzi wystąpiło zmniejszenie jąder lub macicy, powiększenie wątroby, zmiany struktury tkanki i zabarwienia jąder, u samic zmniejszenie laktacji.

U samców występował rozrost, obrzęk i gruczolaki komórek śródmiąższowych jąder, gruczolaki komórek śródmiąższowych, zmniejszenie spermatogenezy, zanik prostaty i pęcherzyków nasiennych, rak sutków, zanikanie komórek przysadki mózgowej.

### *Rakotwórczość*

Flutamid podawano szczurom przez 52 tygodnie, średnio w dawkach 3, 8 lub 17 razy większych niż zwykle stosowane u ludzi. U zwierząt wystąpiły gruczolaki komórek śródmiąższowych jąder, rak sutków.

### *Mutagenność*

Wykonano badania mutagenności flutamidu (testy Ames'a) na mikrosomach pałeczek *Salmonella*. Nie stwierdzono modyfikacji DNA.



### *Ciąża, reprodukcja*

W badaniach na szczurach, którym podawano flutamid w dawkach średnio 3, 9 i 19 razy większych niż zwykle stosowane u ludzi, stwierdzono zmniejszenie przeżywalności potomstwa o 24 godziny. U płodów samic, którym podawano największe dawki, wystąpiły zaburzenia w rozwoju części mostkowej kręgosłupa i kręgów. U samców, których matkom podawano największe dawki, stwierdzono feminizację.

W badaniach na królikach, którym podawano flutamid w dawce 15 mg/kg mc. na dobę, stwierdzono zmniejszenie przeżywalności potomstwa.

### *Wpływ na płodność*

Flutamid nie miał wpływu na cykl estrogenowy oraz zachowanie szczurów podczas parzenia. Samce, którym podawano flutamid w dawce 150 mg/kg mc. na dobę nie były w stanie się parzyć. Objawy te ustępowały po odstawieniu flutamidu. Obserwowano zmniejszenie liczby zapłodnień.

Wykonano długotrwałe badania na szczurach i psach. Stwierdzono zmniejszoną spermatogenezę i zmiany histologiczne, charakterystyczne dla działania antyandrogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910 E5

Hydroksypropyloceluloza 470 CPS

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Wosk Carnauba.

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Apo-Flutam w postaci tabletek powlekanych:

#### **30 lub 60 sztuk:**

Biały, nieprzezroczysty okrągły pojemnik z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. HDPE) o pojemności 75 cm<sup>3</sup> zakończony szyjką z gwintem 38 mm. Pojemnik jest zamykany niebieską

polipropylenową nakrętką z wewnętrznym gwintem 38 mm z podkładką, która jest indukcyjnym uszczelniaczem.

**90 lub 100 sztuk:**

Biały, nieprzezroczysty okrągły pojemnik z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. HDPE) o pojemności 120 cm<sup>3</sup> zakończony szyjką z gwintem 38 mm. Pojemnik jest zamykany niebieską polipropylenową nakrętką z wewnętrznym gwintem 38 mm z podkładką, która jest indukcyjnym uszczelniaczem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.**  
ul. Sokratesa 13D lok.27  
01-909 Warszawa  
Polska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

9416

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.02.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**