

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 powlekane

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z rowkiem i wygrawerowanym napisem „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 D₂) 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 B₂ 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 D₂), 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 B₂ 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, żółtaczkę cholestatyczną, martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa. Należy niezwłocznie zalecić badanie czynności wątroby, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niewydolności, np.: świąd, ciemny mocz, długotrwałe zmniejszenie łaknienia, żółtaczkę, 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 nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy flutamidem i octanem leuproreliny.

U pacjentów stosujących długotrwanie 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 przeciwyaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), 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) % pacjentów	Placebo + agonista LHRH (n = 285) % pacjentów
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, zmęczenie, 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: krwimocz;
- *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 toczniopodobny.

Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu flutamidu do lecznictwa 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania: zmniejszona aktywność życiowa, spowolnione oddychanie, niezdolność do ruchu, 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 (α -hydroksyflutamidu) występuje w surowicy krwi po mniej więcej 2 godzinach, co wskazuje, że flutamid jest szybko metabolizowany do α -hydroksyflutamidu.

Dystrybucja

Samcom myszy podawano ¹⁴C- flutamid w dawce 5 mg/kg mc./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 – α -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 α -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 klirensem kreatyniny a C_{max} lub polem pod krzywą AUC flutamidu. Niewydolność nerek nie miała też wpływu na C_{max} lub pole pod krzywą AUC α -hydroksyflutamidu. U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 29 ml/min, okres półtrwania czynnego metabolitu był nieznacznie wydłużony.

Flutamid oraz α -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)

Gatunek	Płeć	LD₅₀ mg/kg
Szczury	♂	3258
	♀	2768
Myszy	♂	1653
Świnki morskie	♂	218
	♀	333

Dawka LD₅₀ u psów i kotów wynosi ponad 1000 mg/kg.

Objawy toksyczności flutamidu: spowolnienie czynności życiowych, jeżenie 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 kręgow. U samców, których matkom podawano największe dawki, stwierdzono feminizację.

W badaniach na królikach, którym podawano flutamid w dawce 15 mg/kg mc./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./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 400 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 75cm³ 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 120cm³ zakończony szyjką z gwintem 38 mm. Pojemnik jest zamykany niebieską

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

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

Bez szczególnych 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/ 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

20.01.2021