

ANDRAXAN®

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

|  |              |
|--|--------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                             |              |
| Приложение към 11-12815/11-04-06<br>разрешение за употреба № |              |
| 676/17.06.05   | <i>Милан</i> |

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ANDRAXAN® 250 mg таблетки

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Лекарствено вещество:

Flutamide 250 mg

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка обвита

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични индикации**

Карцином на простатата в напреднал стадий, при който се налага подтискане на ефектите от тестостерона.

Andraxan® 250 mg таблетки може да се използва за начално лечение в комбинация с LHRH-антагонист, като допълваща терапия при пациенти, които вече се лекуват с LHRH-антагонист и за лечение на пациенти, които са претърпели хирургическа кастрация, както и на пациенти, които не реагират на други форми на хормонална манипулация или не ги понасят.

Andraxan® 250 mg таблетки може да се използва в комбинация с LHRH-антагонист за лечение на локално ограничен карцином на простатата B2-C2 (T2b – T4) като начална терапия; обемни тумори, ограничени в простатата (стадий B2 или T2b) или излизащи извън капсулата (етап C или T3-T4), със или без засягане на тазовия възел.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Препоръчителната доза е 250 mg три пъти дневно, за предпочитане след храна.

Данните в литературата показват, че проявата и остротата на експлозивна реакция към LHRH антагонист може да се намали, като се започне лечение с антиандроген преди, а не едновременно с антагониста.



Поради тази причина, когато се използва flutamide за начално лечение в комбинация с LHRH антагонист, прилагането следва да започне поне три дни преди LHRH антагониста с дозировка от 750 mg/ден (1 таблетка 3 пъти дневно) и да продължи след това със същата доза.

Приложението на Andraxan® 250 mg таблетки и на LHRH антагониста трябва да започне 8 седмици преди радиационната терапия и да продължи по време на курса на радиационната терапия (обикновено около 8 седмици), т.е. общо около 16 седмици.

Мониторинг на клиничната реакция към flutamide в първите месеци на лечението се препоръчва при пациенти, които не са преминали медицинска или хирургическа кастрация.

Третирането с flutamide повишава нивата на тестостерона и естрадиола в плазмата и може да причини задържане на течности при пациенти, които не са били кастрирани преди; ето защо е необходимо внимание при наличие на сърдечно заболяване.

При пациенти с нарушена чернодробна функция, продължителното лечение с flutamide следва да се прилага само след внимателна преценка на ползата и риска за индивида.

Не са установени нарушения на бъбречните функции, въпреки че са отчетени повишени серумни нива на креатинина.

Flutamide се свързва с протеините и не може да бъде отстранен с диализа.

#### **4.3. Противопоказания**

Flutamide е противопоказан за пациенти със свръхчувствителност към flutamide или друга съставка на препарата.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Flutamide може да бъде хепатотоксичен и следва да се използва внимателно при пациенти с предишна чернодробна дисфункция, едва след оценка на ползата и потенциалните рискове.

Хепатотоксичността, която може да бъде фатална, може да се прояви след няколко седмици или месеци терапия.



Чернодробната функция трябва да бъде следена редовно преди, по време и след започване на терапията с flutamide.

Изследвания на чернодробната функция следва да се направят при първия признак или симптом за чернодробна дисфункция (напр. сърбеж, тъмна урина, упорита анорексия, жълтеница, чувствителност в горния десен квадрант на коремната област или необясними "грипоподобни" симптоми).

Ако пациентът има жълтеница или лабораторни данни за увреждане на черния дроб, в отсъствието на чернодробни метастази, потвърдени чрез биопсия, терапията с flutamide трябва да бъде преустановена или дозата да се намали. Хепатотоксичността, причинена от flutamide, обикновено отшумява с намаляване на дозата или прекратяване приема на лекарството, но са докладвани смъртни случаи (вж. т.4.8).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят терапията с flutamide и незабавно да потърсят лекарска помощ при поява на симптоми или признаци за хепатотоксичност.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че Andraxan<sup>®</sup> 250 mg таблетки и лекарството, използвано за медицинска кастрация, трябва да се приемат едновременно и че те не трябва да пропускат дози или да прекратяват приема на тези лекарствени продукти без консултация с лекар.

Препоръчва се проследяване на клиничната реакция към Andraxan<sup>®</sup> 250 mg таблетки в първите месеци на лечение на пациенти, които не са били подложени на медицинска или хирургическа кастрация.

Приемането на flutamide повишава нивата на тестостерона и естрадиола в плазмата и може да причини задържане на течности при пациенти, които не са били кастрирани преди; ето защо е необходимо внимание при наличие на сърдечно заболяване.

Пациентите трябва да бъдат информирани също, че Andraxan<sup>®</sup> 250 mg таблетки съдържа лактоза, въпреки че количеството на този ексципиент не е достатъчно да причини симптоми на непоносимост.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие**

Да се избягва едновременно приемане на потенциално хепатотоксични лекарства.

Да се избягва прекомерна консумация на алкохол.



Взаимодействия между flutamide и leuprolide не са описани. Забелязано е увеличение на протромбиновото време при пациенти, продължително лекувани с warfarin, след започване на терапията с flutamide. Ето защо се препоръчва внимателен контрол на протромбиновото време и може да се наложи регулиране на дозата на антикоагуланта, когато flutamide се приема едновременно с warfarin.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Andraxan<sup>®</sup> 250 mg таблетки не е предназначен за жени.

#### **4.7. Влияние върху концентрацията при шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат информирани, че началните седативни ефекти могат да намалят концентрацията при шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Монотерапия: При клиничните изследвания най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции към Andraxan<sup>®</sup> 250 mg таблетки са гинекомастия и/или чувствителност на гърдите, понякога придружена от галакторея. Гинекомастията се прояви при 9% от пациентите, приемащи flutamide едновременно с медицинска кастрация.

Тези реакции изчезват при прекратяване на лечението или намаляване на дозата.

Andraxan<sup>®</sup> 250 mg таблетки показва нисък потенциал за сърдечносъдово засягане, а в сравнение с diethylstilbestrol това засягане е значително по-слабо.

Нечести нежелани лекарствени реакции: диария, гадене, повръщане, увеличен апетит, безсъние, умора, временни нарушения на чернодробната функция и хепатит (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки)

Редки странични реакции: намалено либидо, стомашно неразположение, анорексия, язво-подобни болки, киселини, запек, едем, екхимози, херпес зостер, сърбеж, лупус-подобен синдром, главоболие, замаяност, слабост, неразположение, замъглено зрение, жажда, болки в гръдния кош, безпокойство, депресия, лимфедем.

Рядко се съобщава за случаи на намалена сперматогенеза



Комбинирана терапия: В клиничните изследвания най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при комбинирана терапия с Andraxan® 250 mg таблетки и LHRH антагонист са топли вълни, намалено либидо, импотентност, диария, гадене и повръщане. С изключение на диарията, тези реакции са наблюдавани също при лечение само с LHRH антагонист и с подобна честота.

Честите случаи на гинекомастия, наблюдавани при монотерапията с flutamide значително намаляват при комбинираната терапия. При клиничните изследвания не се наблюдава значителна разлика в броя на случаите на гинекомастия между групите, третирани с плацебо и с комбинация от flutamide – LHRH антагонист.

Рядко пациентите страдат от анемия, левкопения, неопределени стомашно-чревни неразположения, анорексия, възпаление и обрив в мястото на инжекция, едем, невро-мускулни симптоми, жълтеница, симптоми на пикочно-половите пътища, високо кръвно налягане, странични ефекти върху централната нервна система (сънливост, депресия, объркване, безпокойство, нервност) и тромбоцитопения.

Много рядко се проявяват белодробни симптоми, хепатит и фоточувствителност.

Допълнителни нежелани лекарствени реакции: В допълнение, по време на световния маркетинг на flutamide е съобщено за следните нежелани лекарствени реакции: хемолитична анемия, макроцитна анемия, метхемоглобинемия, фоточувствителни реакции – включително еритем, язви, булозни обриви и епидермална некролиза – и промяна в цвета на урината до тъмно жълт или жълто зелен, което може да се дължи на flutamide и/или неговите метаболити.

Съобщава се за чернодробни реакции като холестатична жълтеница, чернодробна некроза и енцефалопатия, които могат да бъдат фатални (вж.т.4.4.)

Съобщено е за два случая на злокачествена неоплазма на мъжките гърди при мъже, лекувани с flutamide. Единият случай беше свързан с влошаване на съществуващ възел, който е бил открит 3-4 месеца преди започване на монотерапия с flutamide при пациент с доброкачествена хипертрофия на простатата. След оперативно отстраняване, възелът е диагностициран като недиференциран дуктален карцином. В другия случай касаеше за гинекомастия и възел, забелязани съответно два и пет месеца след започване



на монотерапия с flutamide за лечение на карцином на простатата в напреднал стадий. Девет месеца след започване на терапията възелът беше отстранен оперативно и диагностициран като умерено диференциран инвазивен дуктален тумор в стадий T4NOMO, G3, без метастази.

Съобщените отклонения в стойности от лабораторни изследвания включват промени в чернодробната функция, повишен азот в кръвната урея (BUN) и рядко, повишени стойности на серумния креатинин, дори при отсъствие на нарушения в бъбречните функции.

Обикновено тези реакции не са били достатъчно остри за да налагат намаляване на дозата или прекратяване на терапията.

#### **4.9. Предозиране**

При изследванията с животни третиран само с flutamide се наблюдават следните симптоми на предозиране: намалена активност, пилоерекция, забавено дишане, атаксия, и/или лакримация, анорексия, успокояване, емеzis, и метхемоглобинемия

Клиничните проучвания проведени с flutamide в дози до 1500 mg дневно за срок до 36 седмици са без сериозни нежелани лекарствени реакции. Докладваните нежелани лекарствени реакции включват гинекомастия, чувствителност на гърдите и известно увеличение на SGOT. Единичната доза на flutamide, обикновено свързана със симптоми на предозиране или считана за животозастрашаваща, не е определена.

Тъй като flutamide се свързва силно с протеина, диализата е безполезна при предозиране. Както при третирането при предозиране с други лекарствени продукти, не бива да се забравя, че може да са били поети различни лекарства. Ако няма спонтанно повръщане, то трябва да бъде предизвикано, ако пациентът е с нормални реакции. Предписват се стомашна промивка и общо укрепващи грижи, включително чест контрол на виталните реакции и внимателно наблюдение на пациентите.

Един пациент оцеля след поемање на повече от 5 g като еднократна доза – не бяха наблюдавани нежелани лекарствени реакции .

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**



## 5.1. Фармакодинамика

В изследвания върху животни flutamide демонстрира мощни антиандрогенни ефекти. Той упражнява антиандрогенното си действие чрез инхибиране на андроген и/или чрез инхибиране ядреното свързване на андроген в тъканите-мишени или и двете.

Повечето случаи на карцином на простатата в напреднал стадий са чувствителни към андроген и реагират на терапията с flutamide.

Когато flutamide се дава в комбинация с хирургическа или медицинска кастрация, се постига подтискане на действието както на тестикуларния, така и на надбъбречния андроген.

## 5.2. Фармакокинетика

Flutamide се абсорбира добре след перорален прием.

Анализът на плазмата, урината и фекалиите след еднократна перорална доза от 200 mg flutamide, маркиран с тритий, при доброволци показва, че лекарството бързо и напълно се абсорбира. То се изхвърля главно в урината, като само 4.2% от дозата се изхвърля в изпражненията за 72 часа.

Съставът на плазмената радиоактивност показва, че flutamide бързо и екстензивно се метаболизира, като flutamide съставлява само 2.5% от плазмената радиоактивност един час след администриране. Поне шест метаболита са идентифицирани в плазмата. Основният плазмен метаболит е биологично активен 2-hydroxy flutamide, на който се дължат 23% от плазмения тритий един час след приемане.

Основният метаболит в урината е 2-амино-5-нитро-4-(трифлуорометил) фенол.

След еднократна перорална доза от 250 mg, приета от нормални пълнолетни доброволци, се откриват ниски плазмени нива на различни количества flutamide. Биологично активният метаболит 2-hydroxy flutamide достига максимални плазмени нива за около два часа, което показва, че той бързо се образува от flutamide. Плазменият полуживот на този метаболит е около 6 часа.

След многократни орални дози от 250 mg три пъти дневно, приемани от нормални възрастни доброволци, flutamide и неговите активни метаболити достигат състояние на равновесие (на базата на фармакокинетични симулации) след четвъртата доза flutamide. Периодът на полуживот на активния



метаболит при възрастни доброволци след еднократна доза flutamide е около 8 часа, а в състояние на равновесие е 9.6 часа.

94% до 96% от Flutamide *in vivo*, в стабилни плазмени концентрации от 24 до 78 ng/ml, са свързани с плазмените протеини. 92% до 94% от активния метаболит на flutamide *in vivo* в стабилни плазмени концентрации от 1556 до 2284 ng/ml са свързани с плазмените протеини.

При мъжки плъхове нито flutamide, нито някой от неговите метаболити се акумулира преференциално в някоя тъкан, освен в простатата, след орална доза от 5 mg/kg 14С- Flutamide. Общите нива на лекарствения продукт са най-високи 6 часа след администрирането му във всички тъкани. Нивата спадат със сравнително еднакви темпове до ниски на 18-ия час. Основният метаболит присъства в по-високи концентрации, отколкото flutamide, във всички изследвани тъкани.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията на острата токсичност при плъхове показват, че LD<sub>50</sub> на flutamide след орален прием е еквивалентен на 1078 mg/kg при мъжките и на 787 mg/kg при женските, докато LD<sub>50</sub> p.o. при кучетата е над 2000 mg/kg.

Третирането на плъхове и кучета в продължение на една година с дози до 75 mg/kg (7.5 пъти човешката доза) не показва никакви съществени ефекти, освен върху гениталиите (атрофия на семенниците, семенните везикули, простатата и семенните канали на тестисите, придружена от намалена сперматогенеза, хиперплазия на хипофизата), тясно свързани с механизма на действие на съединението.

Леките изменения на биохимичните и хематологични параметри се върнаха към нормалните след прекратяване на терапията.

Репродуктивните изследвания при възрастни мъжки плъхове показват, че гениталната атрофия, причинена от flutamide, намалява фертилитета.

Flutamide не демонстрира ДНК-модифицираща активност в изследването AMES Salmonella/ микрозомна мутагенеза. Доминантните летални изследвания при плъховете също бяха негативни.

Не са представени изследвания на карциногенезата на flutamide. Но продължителното третиране (1 година) на плъхове и кучета при изследванията на токсичността с дози до 75 mg/kg/ден не се свързва с повишаване на тумори





при кучетата, макар че повече случаи на аденом на тестикуларните фоликуларни клетки са наблюдавани при плъховете, третирани с дози равни или по-големи от 7.5 mg/kg/ден (7.5 пъти човешката доза).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на ексципиентите**

Помощните вещества на Flutamide са: lactose monohydrate, maize starch, povidone, crospovidone, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температури под 25<sup>0</sup>С, защитен от светлина и влага.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Зелени блистери от Al/PVDC с таблетки.

Блистер от PVC 250 μ/PVDC 40 g – алуминий 20 μ

3 блистера по 10 таблетки в картонена кутия (30 таблетки)

10 блистера по 10 таблетки в картонена кутия (100 таблетки)

### **6.6. Инструкции за употреба**

Не са необходими

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЦСЦ Фармасютикъл ЛТД –България ЕООД

Ул. Асен Йорданов 10, София 1592

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**



9900413

**9. ДАТА НА ПЪРВОНАЧАЛНОТО РАЗРЕШЕНИЕ**

29 Декември 1999 г.

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

28/09/2003

