

**Flumid HEXAL®**

Tabl.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА**



**1. Търговско име на лекарствения продукт:**

**Flumid HEXAL®**  
/Флумид ХЕКСАЛ®/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9951/08.11.04	
062/12.10.04	<i>[Signature]</i>

**2. Количествен и качествен състав:**

1 таблетка съдържа 250 mg flutamide.

**3. Лекарствена форма:**

Таблетки

**4. Клинични данни:**

**4.1. Показания:**

Прилага се за лечение на пациенти с напреднал простатен карцином, при които е показано потискане на ефектите на тестостерона:

- начална терапия в комбинация с LH-RH-аналози или свързано с орхиектомия (пълна андрогенна блокада), както и при пациенти, които вече са били лекувани с LH-RH-аналози или които вече са били подложени на хирургическа аблация на тестисите
- за лечение на пациенти, които не са се повлияли от друго ендокринно лечение или при които е неприложима друга ендокринна терапия, но такава е показана задължително

**4.2. Дозировка и начин на приложение:**

Обичайната доза е 1 таблетка 3 пъти дневно (съответстващо на 750 mg дневно) през 8 часа.

**Начин и продължителност на приложение:**

Таблетките се приемат за предпочитане след хранене, без да се съдъвкват и с известно количество течност.

По време на началното лечение с LH-RH-аналози появата и интензитета на внезапни субективни симптоми (топли вълни) могат да бъдат намалени чрез започване на постепенна терапия с Flumid HEXAL®. Препоръчва се да се започне с прием на 1 таблетка Flumid HEXAL® 3 пъти дневно, най-малко за 24 h, общо за 3 дни, преди приложението на LH-RH-аналози и след това да се поддържа тази дозировка.

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар. По време на клинични проучвания пациенти са били третирани повече от 4,5 години.



*Препоръчителни дози за различните групи пациенти:*

*Пациенти с нарушена чернодробна функция:*

При пациенти с нарушена чернодробна функция продължителното лечение с flutamide трябва да се прилага само след внимателна преценка на ползата и риска за съответния индивид. Виж 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

*Пациенти на диализа:*

Виж 4.9. Предозиране.

*Пациенти с нарушена бъбречна функция:*

Flutamide трябва да бъде прилаган с особено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция.

#### **4.3. Противопоказания:**

Продуктът не трябва да се прилага в случаи на свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

Ако възникнат реакции на свръхчувствителност към лекарственото вещество, приложението на Flumid HEXAL® трябва да бъде прекъснато незабавно.

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

В случай на нарушена чернодробна функция продължителното лечение с Flumid HEXAL® таблетки трябва да се провежда строго индивидуално след внимателна преценка на съотношението полза/риск. Лечението с Flumid HEXAL® таблетки не трябва да се започва при пациенти със стойности на серумните трансаминази, надвишаващи нормалните нива два до три пъти. Ако лабораторно-диагностичните данни показват чернодробно увреждане или жълтеница, които не са причинени от чернодробни метастази, установени чрез биопсия, приложението на Flumid HEXAL® таблетки трябва да бъде прекъснато. При наличие на клинично доказана жълтеница или нива на серумните трансаминази 2-3 пъти над нормалните, лечението с Flumid HEXAL® таблетки трябва да бъде преустановено също и при пациенти без клинични изяви.

Flumid HEXAL® таблетки трябва да се прилага особено внимателно при пациенти с нарушена бъбречна функция.



Приложението на продукта може да доведе до повишени плазмени концентрации на тестостерон и естрадиол, което води до ретенция на течности, поради което този лекарствен продукт трябва да бъде прилаган особено внимателно при сърдечно-съдови заболявания.

При остра интоксикация трябва да се има предвид появата на метхемоглобинемия и цианоза (виж 4.9. Предозиране).

Информация за мутагенните рискове при приложението на flutamide: виж 5.3. Предклинични данни за безопасност.

Възможното влошаване на чернодробната функция най-общо е обратимо след прекъсване на лечението с Flumid HEXAL® таблетки. Тъй като в отделни случаи са били съобщени особено тежки нарушения на чернодробната функция, свързани с терапията, лекуващият лекар трябва редовно да мониторира чернодробната функция на пациенти, подлежащи на продължително лечение преди и по време на терапията, през интервали от един месец през първите 4 месеца, последвани от регулярно мониториране, особено ако се наблюдават първи симптоми на нарушена чернодробна функция (напр. сърбежи, потъмняване на урината, постоянно редуциране на телото или атрофия, жълтеница, болки в дясно подребрие или нетипични грипоподобни симптоми).

При продължително лечение на пациенти, които не са претърпели медикаментозна или хирургична кастрация, трябва да се изследва броя на сперматозоидите през регулярни интервали от време.

По време на лечението трябва да бъдат предприети и спазвани контрацептивни мерки.

#### Съвет към диабетици:

1 таблетка съдържа 0,03 въглехидратни единици.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия:**

Едновременното приложение на перорални антикоагуланти може да удължи протромбиновото време. Препоръчва се внимателно мониториране на тези параметри и при необходимост коригиране дозата на антикоагуланта.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

Flutamide е предназначен за употреба само при пациенти от мъжки пол. По време на терапията с Flumid HEXAL® таблетки трябва да бъдат взети контрацептивни мерки и строго да се спазват.



#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Възможни нежелани лекарствени реакции като сънливост и обърканост могат да нарушат способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции:

##### *Монотерапия:*

Най-честите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клинични проучвания с Flumid HEXAL® таблетки като монотерапия са гинекомастия и/или болка в областта на гърдите, понякога придружени с галакторея.

Често (при 1-10% от случаите) могат да се появят малки възловидни промени в гърдната жлеза. Тези нежелани лекарствени реакции са обратими, ако лечението се прекъсне или се редуцира дозата.

В началото монотерапията с Flumid HEXAL® таблетки може да доведе до обратимо повишаване на серумния тестостерон и в следствие до бърз растеж или промени в окосмяването.

Често (1-10%) са били съобщени следните симптоми: диария, гадене, повръщане, повишен апетит, безсъние, умора, преходна абнормна чернодробна функция и хепатит.

Не често (0.1-1%) са били съобщени следните нежелани лекарствени реакции: понижено либидо, нарушено храносмилане, анорексия, болки, подобни на тези при язва, киселини в стомаха, констипация, едем, екхимоза, херпес зостер, пруритус, лупусоподобен синдром, главоболие, горещи вълни, вертиго, слабост, неразположение, замъглено виждане, жажда, болка в гърдната област, безпокойство, депресия, лимфен едем, косопад, мускулни спазми.

Не често (0.1-1%) са били съобщени сърдечно-съдови нарушения, но по-малко значими в сравнение с диетилстилбестрол.

Не често (0.1-1%) е бил описан понижен брой на сперматозоидите.

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции в резултат на комбинирана терапия с flutamide и LH-RH-агонисти при клинични проучвания са: горещи вълни, понижено либидо, импотентност, диария, гадене и повръщане.

С изключение на диария, тези нежелани реакции са известни при монотерапия с LH-RH-антагонисти със сравнима честота.



Гинекомастията, възникваща често при монотерапия с flutamide, е била редуцирана съществено при комбинирана терапия.

Клинични проучвания не са показали значителна разлика по отношение на честотата на гинекомастия между лечение с плацебо/LH-RH-агонисти и лечение с flutamide /LH-RH-агонист. Често (1-10 %) се наблюдава хепатит.

Не често (0.1–1%) се наблюдават следните симптоми: анемия, левкоцитопения, тромбоцитопения, неспецифични гастроинтестинални нарушения, анорексия, екзантема, нервномускулни симптоми, иктер, урогенитални симптоми, хипертония, едем, нежелани лекарствени реакции от страна на ЦНС (сънливост, депресия, объркване, безпокойство, нервност).

Рядко (около 0.1 %) са били съобщени симптоми от страна на респираторния тракт като диспнея.

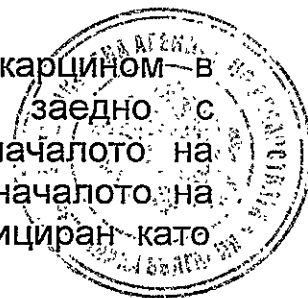
Регистрирани са били следните нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на flutamide: хемолитична анемия, макроцитна анемия, метхемоглобинемия, сулфхемоглобинемия, реакции на фоточувствителност, включително еритем, улцерация, булозни обриви, епидермална некролиза.

Съобщени са били също холестатична жълтеница, особено при пациенти с чернодробни метастази, чернодробна енцефалопатия и некроза на чернодробните клетки. Обикновено тези нежелани реакции отшумяват след прекъсване на терапията. Описани са отделни случаи на чернодробно увреждане с летален изход, свързани с приложението на flutamide.

#### *Вторични злокачествени образувания:*

Наблюдавани са два случая на тумори на гърдата при мъже, третирани с flutamide. При единия случай - при пациент с доброкачествена простатна хиперплазия, се е влошил туморът на гърдата, който е съществувал 3-5 месеца преди началото на терапия с flutamide. След хирургична ектомия този тумор е бил диагностициран като нискодиференциран, дуктален карцином.

Вторият случай е бил пациент с простатен карцином – в напреднал стадий, който е развил тумор (заедно с гинекомастия, приблизително 6 месеца след началото на монотерапията с flutamide. Девет месеца след началото на терапията туморът е бил отстранен и диагностициран като



умерено диференциран, инвазивен дуктален тумор без метастази.

Съобщените наднормени лабораторни диагностични параметри включват стойностите на чернодробната функция, повишена урея в кръвта и рядко на повишени стойности на серумния креатинин. Общо интензивността на тези нежелани лекарствени реакции не е довела до редуциране на дозата и прекъсване на терапията.

#### Забележка:

Кехлибареното или жълто-зелено оцветяване на урината може да се дължи на flutamide и/или неговите метаболити.

#### **4.9. Предозиране:**

До сега не е установено, че приемът на предписаната доза flutamide води до клинични признаци на предозиране и реална опасност за живота. Описан е случай на пациент, преживял прием на еднократна доза над 5 g, без да са наблюдавани нежелани лекарствени реакции.

Тъй като flutamide е анилидно производно, теоретично е възможно да предизвика метхемоглобинемия, поради което пациент с остра интоксикация може да развие цианоза.

При пациенти в съзнание трябва да се инициира повръщане, тъй като не възниква спонтанно. Прилагат се общи поддържащи мерки с чест контрол на жизнените показатели, както и внимателно мониториране на пациентите. Тъй като flutamide се свързва в голяма степен с плазмените протеини, той не може да бъде отстранен от кръвта чрез диализа.

#### **5. Фармакологични данни:**

ATC Code: L02B B01

#### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

Flutamide е анилиден, нестероиден перорален антиандроген.

При опити с животни flutamide показва силен антиандрогенен ефект. Този механизъм на действие се базира на инхибиране на усвояването на андрогените и/или инхибиране на свързването му с ядрото на клетките в таргетните органи. Ако flutamide се прилага в комбинация с оперативна или медикаментозна кастрация, ще се постигне потискане на андрогенната активност на тестисите и надбъбречната кора.



## 5.2. Фармакокинетични свойства:

Flutamide се абсорбира добре след перорално приложение. Проведените проучвания с радиоактивно маркиран flutamide показват, че активната съставка се превръща бързо и изцяло в метаболити, които могат да бъдат открити в плазмата до 8 часа след приложение.

През първите два дни се екскретират около 46% от приложената доза чрез урината и 2% чрез фекалиите.

Радиоактивният маркер се отстранява чрез метаболизиране, така че процесът на екскреция се забавя частично поради задържането на маркера под формата на тритиева вода (тежка). Процесът на екскреция и метаболизъм завършва за два дни. Продуктът е биоеквивалентен само по отношение на AUC, но не и по отношение на  $C_{max}$ .

### Бионаличност:

Проучване за биоеквивалентност, проведено през 1995 год. с 26 мъже доброволци е показало следните резултати за Flumid HEXAL<sup>®</sup> таблетки, в сравнение с референтния продукт:

	Тест продукт	Референтен продукт
$C_{max}$ [ng/ml] Максимална плазмена концентрация	512.69 ± 136.15	609.46 ± 209.14
$t_{max}$ [h] Време за достигане на максималната плазмена концентрация	2.51 ± 1.19	2.1 ± 1.07
$AUC_{0-t}$ [ng*h/ml] Площ под кривата концентрация/време	3906.16 ± 1056.55	4295.78 ± 1256.46
$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml] Площ под кривата концентрация/време от t=0 до безкрайност	4145.11 ± 1176.04	4522.00 ± 1314.08

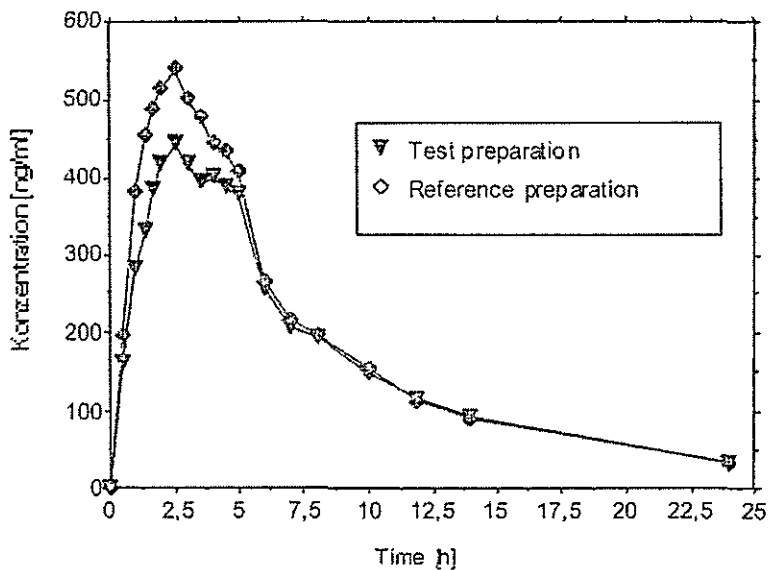
Стойностите се отнасят за 2-хидроксифлутамид, основният метаболит на флутамид.

Резултатите са отразени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средната плазмена концентрация на 2-хидроксифлутамид за тест и референтния препарат е представена на кривата концентрация/време:







### 5.3. Предклинични данни за безопасност:

*Токсичност:*

#### а) Остра токсичност

Проучвания за остра токсичност са проведени при плъхове, мишки, котки, морски свинчета (р.о., i.p.) и кучета (р.о.).

Симптомите са понижена активност, пилоерекция, диспнея, атаксия, лакримация, анорексия, повръщане и метхемоглобинемия.

#### б) Субхронична и хронична токсичност

Субхронична токсичност е изследвана при маймуни, хронична токсичност е изследвана при плъхове и кучета. Находките от аутопсията показват силна атрофия на простатата, тестисите и сперматоцитите, както и понижена сперматогенеза.

Наблюдавани са повишено тегло на черния дроб при плъхове и повишена трансаминазна активност при кучета. Мъжки плъхове третирани само с flutamide са развили хиперплазия и доброкачествени клетъчни тумори на Leydig, вероятно поради продължителна стимулация в резултат на повишена LH секреция. Не са наблюдавани тумори от такъв вид при пациенти с простатен карцином, ако се потиска ендогенната LH секреция при едновременно приложение на LH-RH аналог.

*Мутагенен и туморогенен потенциал:*

Не е установена мутагенна активност на flutamide *in vivo* при бозайници (плъхове, хамстери) и *in vitro* при бактерии.



При проучвания за канцерогенност при плъхове е наблюдавано зависимо от дозата увеличаване на мастаденоми и карциноми на гърдата при по-високи дози flutamide (над 30 mg/kg телесно тегло).

#### *в) Репродуктивна токсичност*

Не е провеждано проучване за репродуктивна токсичност, при което третирани мъжки животни да са чифтосани с нетретирани женски животни. Проучване при плъхове, при което и двата пола са получили перорално лечение, са показали нарушения на фертилитета до пълен инфертилитет при най-ниската доза (25 mg/kg дневно). Тази доза е довела също и до феминизация на мъжкото поколение. Най-ниската доза, при която е наблюдавана нарушена сперматогенеза е 15 mg/kg дневно при кучета.

При хора са наблюдавани загуба на либидо и намалено образуване на сперма.

### **6. Фармацевтични данни:**

#### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:**

Lactose monohydrate	221,70 mg
Sodium lauril sulphate	15,00 mg
Cellulose, microcrystalline	100,00 mg
Maize starch	162,50 mg
Silica, colloidal anhydrous	0,40 mg
Magnesium stearate	0,40 mg

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости:**

Не са известни.

#### **6.3. Срок на годност:**

Срокът на годност е 5 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

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

Няма специални условия за съхранение.

#### **6.5. Данни за опаковка:**

Оригинална опаковка, съдържаща 21 и 84 таблетки.



**6.6. Специални условия за употреба:**  
Няма специални условия за употреба.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
D-Holzkirchen, Germany  
Tel.: +49-08024-908-0  
Fax: +49-08024-908-290  
E-mail: [medwiss@hexal.de](mailto:medwiss@hexal.de)

**8. Регистрационен номер в регистъра:**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:**

**10. Дата на актуализация на текста:**  
Септември 1999

