

## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD

PROSTACUR® Comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PROSTACUR Comprimidos. Composición por comprimido:

Flutamida (DCI) .....250 mg

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

PROSTACUR comprimidos está indicado para usarlo en combinación con los agonistas de la LHRH (por ej. acetato de leuprolide) en el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata (estadío D<sub>2</sub>). Para obtener un beneficio importante en el tratamiento de estos enfermos, se recomienda empezar el tratamiento con ambos fármacos simultáneamente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Como norma general se recomiendan 750 mg/día (1 comprimido, 3 veces al día) preferentemente después de las comidas.

#### 4.3. Contraindicaciones

PROSTACUR está contraindicado en todos aquellos pacientes que tengan hipersensibilidad a la flutamida o a cualquier componente del preparado.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

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.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha descrito ningún tipo de interacción entre la flutamida y el leuprolide. En aquellos pacientes con tratamiento anticoagulante de larga duración con 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.

**4.6. Embarazo y lactancia**

La flutamida puede ser teratogénica cuando se administra en mujeres embarazadas. Se ha comprobado la disminución en la supervivencia a las 24 horas de vida, de la progenie de las ratas tratadas con dosis de 30, 100 ó 200 mg/kg/día (3, 9 y 19 veces la dosis en el hombre) durante su gestación. En las dos dosis superiores se comprobaron ligeras malformaciones en el desarrollo vertebral. También se demostró feminización de los machos en los grupos con dosis más elevadas.

La supervivencia de la progenie de las conejas tratadas a altas dosis (15 mg/kg/día; 1,4 veces la dosis en el hombre) también disminuyó.

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**4.8. Reacciones adversas**

Los efectos adversos que se citan a continuación se referenciaron durante el ensayo multicéntrico que comparó la asociación de [flutamida + agonista LHRH] con la de [agonista LHRH + placebo]. Los efectos adversos más frecuentes (>5%) debidos al tratamiento con la flutamida se tabularon seguidamente de forma comparativa con los que aparecen en el grupo del análogo LHRH.

	<b>Flutamida + análogo LHRH (n=294) %</b>	<b>Análogo LHRH + placebo (n=285) %</b>
Sofocaciones	61	57
Pérdida de Libido	36	31
Impotencia	33	29
Diarrea	12	4
Náusea/Vómitos	11	10
Ginecomastia	9	11
Otros	7	9
Otros gastrointestinales	6	4

Como se puede comprobar, los efectos adversos más habituales (sofocos, impotencia, pérdida de la libido) son aquellos debidos a la deprivación androgénica y por tanto también están presentes en el grupo tratado con los agonistas de la LHRH.

La única diferencia significativa entre ambos grupos fue la elevada incidencia de diarrea en el de [flutamida + análogo LHRH] (12% vs 4%). En este grupo los episodios de diarrea fueron severos en el 5% de casos frente al 1% del otro grupo.

Existe un grupo de efectos adversos que también fueron descritos en relación al grupo tratado con [flutamida + análogo LHRH] pero cuya imputabilidad con el tratamiento no ha quedado definida. Muchos de ellos son situaciones comunes a la edad geriátrica.

- . Sistema Cardiovascular: hipertensión en el 1% de pacientes.
- . Sistema Nervioso Central: incidencia 1% (confusión, depresión, ansiedad, nerviosismo, somnolencia).
- . Sistema Gastrointestinal: anorexia 4%, otros 6%.
- . Sistema Hematopoyético: anemia 6%, leucopenia 3%, trombopenia 1%.

- . Sistema Hepático Biliar: hepatitis e ictericia en < 1%.
- . Piel: Rash en el 3% de los pacientes e irritación en la zona de inyección.
- . Otros: edema 4%; síntomas genitourinarios y neuromusculares 2%; pulmonares < 1%.
- . Tests de Laboratorio: se han notificado elevaciones de la SGOT, SGPT, S gamma GT, la bilirrubina y la creatinina sérica.

Tras la comercialización de la flutamida también se han notificado casos de anemia hemolítica, anemia macrocítica, metahemoglobinemia, fotosensibilidad (eritema, ulceración, erupciones bullosas, necrosis epidérmica), y decoloración urinaria. 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, existe algún caso registrado de muerte por insuficiencia hepática aguda en relación al uso de este fármaco.

#### **4.9. Sobredosis**

En estudios con animales tratados con flutamida sólo se han descrito signos y síntomas secundarios a la sobredosis como hipoactividad, piloerección, bradipnea, ataxia, anorexia, emesis y metahemoglobinemia.

Se han diseñado diversos ensayos clínicos con dosis de flutamida superiores a los 1500 mg/día, durante más de 36 semanas, sin haberse notificado una especial incidencia de efectos adversos. Estas reacciones adversas incluyeron ginecomastia, turgencia mamaria y/o elevaciones de la SGOT. La dosis límite de flutamida responsable del desarrollo de estos síntomas de sobredosis no está bien definida.

En caso de sobredosificación se practicarán medidas destinadas al lavado gástrico junto con tratamiento de soporte y de monitorización de las constantes vitales del paciente. La diálisis no es un método de elección para el tratamiento de la sobredosificación debido a que la flutamida es un fármaco altamente afín a las proteínas plasmáticas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

HORMONOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA.  
(Sistema de clasificación ATC: L02A B01)

En diversos estudios con animales la flutamida ha demostrado tener un potente efecto antiandrógeno. Esto es debido a la inhibición de la captación de andrógenos por los tejidos receptores y/o de los enlaces nucleares de los andrógenos en dichos tejidos. El carcinoma prostático es andrógeno dependiente y responde a aquellos tratamientos que bloquean el efecto de los andrógenos o los que destruyen la fuente de síntesis de dichos andrógenos (castración).

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Las detecciones en plasma, orina y heces que se practicaron a un grupo de voluntarios humanos sometidos a una dosis única de 200 mg de flutamida marcada con tritio demostraron que el fármaco era rápidamente absorbido en casi su totalidad. Se elimina mayoritariamente en la orina y sólo el 4,2% del total de la dosis es eliminado por las heces durante las siguientes 72 horas. Los análisis plasmáticos demostraron que la flutamida es rápidamente metabolizada detectándose sólo un 2,5% de radiactividad en plasma una hora después de la administración. Se han llegado a detectar al menos 6 metabolitos en plasma. El principal metabolito es un derivado activo alfa hidroxilado que representa el 23% del tritio que se detecta en plasma a la hora de la administración.

El metabolito urinario más abundante es el 2-amino-5-nitro-4 (trifluorometil) fenol.

Tras una dosis oral de 250 mg en voluntarios sanos adultos, se detectaron concentraciones plasmáticas bajas y variables de flutamida. El metabolito alfa hidroxilado activo de la flutamida alcanza sus concentraciones máximas en plasma al cabo de dos horas. La vida media plasmática de este metabolito es de unas 6 horas.

En estudios realizados en voluntarios en edad geriátrica tras la administración oral de 250 mg de flutamida 3 veces al día se calculó el estado de equilibrio tanto para la flutamida como para su metabolito a la cuarta dosis de administración del preparado. La vida media del metabolito activo en este grupo de población tras una dosis única de flutamida fue de 8 horas y el estado de equilibrio de 9,6 h.

La concentración plasmática de flutamida en el estado de equilibrio es de 24 a 78 ng/ml y la unión de flutamida a las proteínas plasmáticas es de 94-96%. La concentración del metabolito activo de la flutamida en estado de equilibrio es de 1556 a 2284 ng/ml y su unión a proteínas plasmáticas es de 92-94%.

En la administración de 5 mg/kg de flutamida marcada con C<sup>14</sup> a ratas macho, sus metabolitos no se acumularon en ningún tejido excepto en el de la próstata. La máxima concentración tisular se obtuvo a las 6 horas de la administración oral. Estos niveles fueron disminuyendo en, aproximadamente, 18 horas. El metabolito principal obtuvo mayores concentraciones en todos los tejidos estudiados que la propia flutamida.

Se han podido detectar elevaciones significativas de la testosterona plasmática y del estradiol tras la administración de flutamida.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han hecho estudios de carcinogenicidad con flutamida. A pesar de ello, la administración diaria de flutamida a las ratas durante 52 semanas y a dosis de 30, 90 y 180 mg/kg/día (3, 8 ó 17 veces la dosis en el hombre) produjeron adenomas testiculares de células intersticiales en todas las dosis.

La flutamida no ha demostrado disponer de capacidad para modificar el DNA en el Ensayo de Mutagénesis de Ames sobre el microsoma de la Salmonella. Los tests de letalidad dominante en ratas también fueron negativos.

Durante el tratamiento con flutamida en voluntarios sanos, se demostraron diversos casos de hipospermia. La flutamida no alteró los ciclos estrogénicos ni interfiere con el comportamiento sexual de las ratas cuando se administró a dosis entre 25 y 75 mg/kg/día antes del apareamiento.

Los machos que recibieron dosis de 150 mg/kg/día (cantidad 30 veces superior a la dosis mínima eficaz) fracasaron en el apareamiento. Su comportamiento sexual retornó a la normalidad tras detener la administración del fármaco. El índice de concepción descendió en todos los grupos de dosis. La supresión de la espermatogénesis se detectó en aquellas ratas tratadas durante más de 52 semanas con dosis 3, 8 ó 17 veces superiores a la dosis humana y en aquellos perros tratados durante más de 78 semanas a 1.4, 2.3 y 3.7 veces la dosis para el hombre.

## **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 se conocen.

### **6.3. Período de validez**

5 años.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Proteger de la luz y de la humedad.

**6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

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. Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Genéricos, S.L.  
Polígono Merck  
08100 Mollet del Vallés  
Barcelona

**8. NÚMERO(S) DE REGISTRO**

PROSTACUR Comprimidos: 59.593

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN**

30 de Marzo de 1993

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2000

F.T.05 (26/07/00)