

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

FLUTAMID-biosyn

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 250 mg Flutamid.

Sonstiger Bestandteil: Lactose Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist.

Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist.

Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet:

3-mal täglich 250 mg Flutamid, entsprechend 750 mg pro Tag, oral einnehmen.

Die Tabletten werden vorzugsweise nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit unzerkaut eingenommen.

Im Rahmen der Initialtherapie mit einem LH-RH-Analogon lassen sich Auftreten und Intensität eines Tumor-Flare-Phänomens durch eine einleitende Behandlung mit FLUTAMID-biosyn reduzieren.

Deshalb wird empfohlen, mit der Einnahme von 3-mal täglich 250 mg Flutamid, entsprechend 750 mg Flutamid pro Tag, mindestens 3 Tage vor der erstmaligen Verabreichung des LH-RH-Analogons zu beginnen.

Die Behandlungsdauer bestimmt der behandelnde Arzt.

Für FLUTAMID-biosyn gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist bei längerer Therapiedauer im Einzelfall über die Anwendung von Flutamid nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu entscheiden. Die Behandlung mit Flutamid sollte nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte im Serum des Patienten das 2- bis 3fache der Normalwerte überschreiten. Wenn labor diagnostische Befunde Hinweise auf Leberschäden oder Gelbsucht ergeben, die ihre Ursache nicht in

bioptisch gesicherten Lebermetastasen haben, ist FLUTAMID-biosyn abzusetzen. Bei klinischem Hinweis auf Gelbsucht oder bei Übersteigen der Transaminasenwerte im Serum über das 2- bis 3fache der Normalwerte bei klinisch unauffälligen Patienten sollte FLUTAMID-biosyn ebenfalls abgesetzt werden.

FLUTAMID-biosyn sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Sollten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Flutamid auftreten, muss FLUTAMID-biosyn sofort abgesetzt werden.

Flutamid kann zu erhöhten Testosteron- und Östradiolplasmaspiegeln und damit zu einer Flüssigkeitsretention führen, so dass dieses Arzneimittel bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung mit Vorsicht eingesetzt werden soll.

Möglicherweise auftretende Beeinträchtigungen der Leberfunktion sind im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie mit Flutamid reversibel. Da jedoch in einzelnen Fällen über einen zum Teil schwerwiegenden Verlauf der Störungen der Leberfunktion im zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung berichtet wurde, ist vor Einleitung und während der Therapie bei Patienten mit einer Langzeitbehandlung eine Kontrolle der Leberfunktion in monatlichen Abständen während der ersten 4 Monate, danach in regelmäßigen Intervallen erforderlich, insbesondere sofort, wenn erste Symptome/Anzeichen von Leberdysfunktion (z. B. Juckreiz, dunkler Urin, andauernde Anorexie, Gelbsucht, Schmerzen im rechten Oberbauch oder unspezifische „grippeartige Symptome“) auftreten.

Im Falle einer Langzeittherapie bei Patienten ohne medikamentöse oder chirurgische Kastration sollte in regelmäßigen Abständen die Spermienzahl bestimmt werden.

Während der Behandlung sollten kontrazeptive Maßnahmen ergriffen und konsequent fortgeführt werden.

Ein Anstieg der Östradiolspiegel prädisponiert möglicherweise zu thromboembolischen Ereignissen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten FLUTAMID-biosyn nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulantien kann die Prothrombinzeit nach Beginn der Therapie mit Flutamid verlängert sein. Deshalb empfiehlt sich die engmaschige Kontrolle dieses Parameters, gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung des Antikoagulans erforderlich.

Die gleichzeitige Verabreichung von potentiell lebertoxischen Medikamenten sollte vermieden werden.

Ein exzessiver Alkoholkonsum sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin und FLUTAMID-biosyn wurde in manchen Fällen von erhöhten Theophyllin-Plasmakonzentrationen berichtet. Theophyllin wird primär durch das Enzym CYP 1A2 verstoffwechselt, welches hauptsächlich ver-

antwortlich ist für die Umwandlung von Flutamid in den aktiven Metaboliten 2-Hydroxyflutamid.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Flutamid ist nur für den Gebrauch bei männlichen Patienten vorgesehen. Während der Behandlung sollten schwangerschaftsverhütende Maßnahmen ergriffen und konsequent fortgeführt werden.

Es liegen keine Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft und/oder Stillzeit vor. In Tierstudien war die Reproduktionstoxizität von Flutamid mit der antiandrogenen Wirkung dieses Wirkstoffes verbunden (siehe 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Mögliche Nebenwirkungen wie Benommenheit und Verwirrtheit können geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien bei der Monotherapie mit FLUTAMID-biosyn sind Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen, manchmal mit Galaktorrhö einhergehend. Kleinknotige Veränderungen des Brustdrüsenkörpers können gelegentlich auftreten. Diese Nebenwirkungen sind reversibel, wenn die Behandlung abgesetzt oder die Dosis reduziert wird.

Initial ist unter einer Monotherapie mit FLUTAMID-biosyn ein reversibler Anstieg von Serumtestosteron möglich, außerdem kann es zu Flush sowie zu einer Änderung des Behaarungstypus kommen.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien bei der Kombinationstherapie von Flutamid mit LH-RH-Agonisten waren Hitzewallungen, verminderte Libido, Impotenz, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Mit Ausnahme der Diarrhö sind dies bekannte Nebenwirkungen bei der Monotherapie mit einem LH-RH-Agonisten mit vergleichbarer Häufigkeit.

Die unter Flutamid-Monotherapie sehr häufig auftretende Gynäkomastie war bei der Kombinationstherapie deutlich reduziert.

In klinischen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Gynäkomastie-Häufigkeit zwischen der Placebo/LH-RH-Agonist-Behandlung und Flutamid/LH-RH-Agonist-Behandlung.

In der Regel erforderte die Intensität dieser Nebenwirkungen keine Dosisreduktion und kein Absetzen der Therapie.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (1/10)

Häufig (1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (1/1.000 bis < 1/100)

Selten (1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 2

System-Organ-Klasse	Monotherapie	Kombinationstherapie mit LH-RH-Analogen
Untersuchungen		
Häufig:	Vorübergehende abnorme Leberfunktion	
Selten:		Leberfunktionsstörungen, erhöhte Blut-Harnstoffwerte, erhöhte Serumkreatininwerte
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Selten:	Ödeme, Ekchymosen, Lymphödeme	Anämie, Leukopenie, Ödeme, Thrombozytopenie
Sehr selten:		Hämolytische Anämie, megalozytäre Anämie, Methämoglobinämie, Sulfhämoglobinämie
Erkrankungen des Nervensystems		
Selten:	Schwindel	Benommenheit, Konfusion, Nervosität
Augenerkrankungen		
Selten:	verschwommenes Sehen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr selten:		Lungensymptome (wie z.B. Dyspnö, interstitielle Lungenerkrankung)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		
Sehr häufig:		Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	
Selten:	unspezifische Oberbauchbeschwerden, Sodbrennen, Obstipation	unspezifische Oberbauchbeschwerden
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Sehr selten:		Urogenitaltrakt-Symptome
Selten:		Bernsteinfarbene oder grünlich-gelbe Verfärbung des Urins
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Selten:	Juckreiz	Ausschlag/Rötung
Sehr selten:	Photosensitivitätsreaktionen	Photosensitivitätsreaktionen, Erythema, Ulzera, Blasenbildung, epidermale Nekrolyse
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig:		Hitzewallungen
Selten:	Hitzewallungen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Selten:		neuromuskuläre Symptome
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Häufig:	Gesteigerter Appetit	
Selten:	Anorexie	Anorexie
Sehr selten:		Hyperglykämie, Verschlimmerung eines Diabetes mellitus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Selten:	Herpes zoster	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Sehr selten:	Neoplasien der männlichen Brust	
Gefäßerkrankungen		
Selten:		Hypertonie
Nicht bekannt:		Thromboembolien
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig:	Müdigkeit	
Selten:	Kopfschmerzen, Schwäche, Unwohlsein, Durst, Schmerzen im Brustkorb	Irritation der Injektionsstelle

Fortsetzung auf Seite 3

4.9 Überdosierung

Die Flutamiddosis, welche mit klinischen Zeichen einer Überdosierung einhergeht oder als lebensbedrohlich zu betrachten ist, wurde bisher nicht ermittelt. Ein Patient überlebte die Einnahme von mehr als 5 g als Einzeldosis – dabei waren keine Nebenwirkungen zu beobachten.

Da Flutamid eine Anilidverbindung ist, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass es eine Methämoglobinämie hervorruft. Daher könnte ein Patient mit akuter Vergiftung zyanotisch sein.

Allgemeine supportive Maßnahmen mit häufiger Kontrolle der Vitalzeichen sowie eine sorgfältige Überwachung des Patienten sind indiziert.

Da Flutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird, kann es nicht durch Dialyse aus dem Blut entfernt werden. Eine Magenspülung sollte in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Endokrine Therapie, Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, Flutamid

ATC Code: L02BB01

Flutamid ist ein Anilinderivat, ein nichtsteroidales Antiandrogen. Bei tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Flutamid starke antiandrogene Wirkungen. Grundlage dieser antiandrogenen Wirkung ist eine Inhibition der Androgenaufnahme und/oder der nukleären Bindung in den Zielorganen. Wenn Flutamid in Kombination mit einer operativen oder medikamentösen Kastration verabreicht wird, erreicht man eine Suppression der testikulären und adrenalen Androgenaktivität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Flutamid wird nach peroraler Aufnahme gut resorbiert. Entsprechende Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Flutamid zeigten, dass der Wirkstoff rasch und ausgiebig in seine Metaboliten umgewandelt wird, die bis zu 8 Stunden nach der Verabreichung im Plasma nachweisbar sind. Innerhalb der ersten zwei Tage werden etwa 46 % der verabreichten Dosis über den Urin und 2 % über den Stuhl ausgeschieden. Der radioaktive Marker wird durch Metabolisierung entfernt, so dass es aufgrund einer Retention des Markers in Form tritierten Wassers anscheinend zu einer Verlangsamung der Ausscheidung kommt. Demnach sind die Vorgänge der Ausscheidung und Metabolisierung innerhalb von zwei Tagen im Wesentlichen abgeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien nach wiederholter oraler Gabe von Flutamid an Ratte, Hund oder Affe wurden Wirkungen beobachtet, die für starke antiandrogene Substanzen charakteristisch sind.

Bei sämtlichen Spezies wurden, bedingt durch die antiandrogene Aktivität, eine Größenabnahme der Prostata und der Samen-



Fortsetzung Tabelle

System-Organ-Klasse	Monotherapie	Kombinationstherapie mit LH-RH-Analogen
Erkrankungen des Immunsystems		
Selten:	Lupusähnliches Syndrom	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig:	Hepatitis	
Gelegentlich:		Hepatitis
Selten:		Ikterus
Sehr selten:		Cholestatischer Ikterus, hepatische Enzephalopathie, hepatische Nekrose, Leberschädigung mit letalem Ausgang
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse		
Sehr häufig:	Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen, Galaktorrhö	Verminderte Libido, Impotenz
Gelegentlich:		Gynäkomastie
Selten:	Verminderte Libido, reduzierte Spermienzahl	
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig:	Schlaflosigkeit	
Selten:	Angst, Depression	Depression, Angst

anlage sowie eine Größenabnahme der Hoden und eine herabgesetzte Spermatogenese beobachtet.

Flutamid zeigte in *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen keine mutagenen Wirkungen. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde bei höheren Dosierungen eine dosisabhängige Zunahme von Brustadenomen und -karzinomen festgestellt.

Der Einfluss von Flutamid auf die Fertilität und Entwicklung der Nachkommen wurde an der Ratte untersucht. Darüber hinaus wurden Studien zur Teratogenität am Kaninchen durchgeführt. Die Effekte, die in diesen Studien auftraten (Infertilität, Feminisierung männlicher Nachkommen) sind durch die antiandrogene Wirkung von Flutamid bedingt. Diese Wirkungen sind für die klinische Anwendung von Flutamid zur Therapie des Prostatakarzinoms nicht relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Sonstige Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Lactose Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Vor Licht geschützt aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

FLUTAMID-biosyn sind blass-gelbe, runde, flache, biplane Tabletten in Blisterpackungen aus PVC- und Aluminiumfolie.

Originalpackung mit 21 Tabletten N 1
Originalpackung mit 84 Tabletten N 3

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

biosyn Arzneimittel GmbH
Schorndorfer Straße 32
70734 Fellbach
Tel. (0711) 575 32 00
Fax (0711) 575 32 99
E-Mail: info@biosyn.de
<http://www.biosyn.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER

36800.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.11.1996

10. STAND DER INFORMATION

August 2011

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin