

1. Bezeichnung des Arzneimittels

FLUTA-cell® 250 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 250 mg Flutamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 221,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette
Blassgelbe, runde Tabletten.

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 und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet:

3mal täglich 1 Tablette FLUTA-cell® (entsprechend 750 mg Flutamid täglich) oral einnehmen.

Art und Dauer der Anwendung

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 FLUTA-cell® reduzieren. Deshalb wird empfohlen, mit der 3mal täglichen Einnahme jeweils einer Tablette FLUTA-cell® mindestens 3 Tage vor der erstmaligen Verabreichung des LH-RH-Analogons zu beginnen.

Die Behandlungsdauer bestimmt der behandelnde Arzt.

Kinder

Für Flutamid gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

FLUTA-cell® darf bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Flutamid ist nur zur Anwendung bei männlichen Patienten angezeigt.

Während der Behandlung sollten kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden.

Flutamid kann zu erhöhten Testosteron- und Estradiolplasmaspiegeln und damit zu einer Flüssigkeitsretention führen. In schweren Fällen kann dies zu einem erhöhten Risiko für Angina pectoris und Herzinsuffizienz führen. Deshalb sollte Flutamid bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung mit Vorsicht eingesetzt werden. Flutamid kann Ödeme oder Knöchelschwellungen bei Patienten verstärken, die zu diesen Störungen neigen.

Ein Anstieg der Estradiolspiegel kann Thromboembolien begünstigen.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für Torsade de pointes und bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollte der Arzt das Nutzen/Risiko-Verhältnis inklusive des Potenzials für Torsade de pointes sorgfältig abwägen, bevor mit der Therapie von FLUTA-cell® begonnen wird.

Im Falle einer Langzeittherapie bei Männern ohne medikamentöse oder chirurgische Kastration ist in regelmäßigen Abständen die Spermienzahl zu bestimmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Leberschäden – In Fällen einer eingeschränkten Leberfunktion sollte eine längere Therapie mit Flutamid nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko durchgeführt werden. Vor Beginn der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Die Behandlung mit Flutamid sollte nicht begonnen werden, wenn die Serum-Transaminasenwerte des Patienten das 2- bis 3-fache der Normalwerte überschreiten.

Da unter der Anwendung von Flutamid anormale Transaminasenwerte, cholestatische Ikterus, Lebernekrose und hepatische Enzephalopathie berichtet wurden, sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden. Die Lebererkrankungen waren nach Absetzen der Therapie im Allgemeinen reversibel; jedoch liegen Berichte über Todesfälle nach schweren Leberschäden in Zusammenhang mit der Anwendung von Flutamid vor.

Bei jedem Patienten ist während der ersten 4 Monate eine Kontrolle der Leberfunktion in monatlichen Abständen, danach in regelmäßigen Intervallen, bzw. wenn erste Symptome/Anzeichen von Leberdysfunktion (z.B. Juckreiz, dunkler Urin, andauernde Anorexie, Gelbsucht, Schmerzen im rechten Oberbauch oder unspezifische „grippeartige Symptome“) auftreten, erforderlich. Wenn labor diagnostische Befunde des Patienten Hinweise auf Leberschäden oder klinische Gelbsucht ergeben, die ihre Ursache nicht in bioptisch gesicherten Lebermetastasen haben, oder wenn bei klinisch unauffälligen Patienten die Serum-Transaminasenwerte über das 2- bis 3-fache der Normalwerte ansteigen sollte die Therapie mit Flutamid abgesetzt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Flutamid sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten FLUTA-cell® nicht einnehmen.

FLUTA-cell® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es traten keine Wechselwirkungen zwischen Flutamid und Leuprolid auf, jedoch müssen bei einer Kombinationstherapie von Flutamid zusammen mit einem LH-RH-Analogon die möglichen Nebenwirkungen jedes Arzneimittels berücksichtigt werden.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von FLUTA-cell® mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die Torsade de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die nach Beginn einer Therapie mit Flutamid eine orale Antikoagulationstherapie erhielten, wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit beobachtet. Deshalb empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle der Prothrombinzeit, gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung des Antikoagulans erforderlich, wenn Flutamid gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzen angewendet wird.

Es wurden Fälle von erhöhten Theophyllin-Plasmakonzentrationen berichtet.

Die gleichzeitige Anwendung anderer potenziell hepatotoxischer Arzneimittel sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Wegen der bekannten potenziellen Hepato- und Nephrotoxizität des Arzneimittels sollte übermäßiger Alkoholkonsum vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Flutamid ist nur für den Gebrauch bei männlichen Patienten vorgesehen. Während der Behandlung sollten kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden.

Flutamid kann zu fetalen Schädigungen führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. In Tierstudien war die Reproduktionstoxizität von Flutamid mit der antiandrogenen Wirkung dieses Wirkstoffs verbunden. Bei Ratten, die während der Tragezeit mit Flutamid in Dosen von 30, 100 oder 200 mg/kg/Tag (etwa das 3-, 9- bzw. 19-fache der Dosis beim Menschen) behandelt wurden, war die 24-Stunden-

Überlebensrate der Nachkommen reduziert. Bei den beiden höheren Dosierungen wurde bei Rattenfeteten eine geringfügige Zunahme leichter Veränderungen bei der Entwicklung der Sternebrae und Vertebrae festgestellt. Bei den beiden höheren Dosierungen trat auch eine Feminisierung der männlichen Tiere auf. Bei Kaninchen, die die höchste Dosis (15 mg/kg/Tag, entsprechend dem 1,4-Fachen der Dosis beim Menschen) erhielten, war die Überlebensrate der Nachkommen reduziert.

Bei schwangeren oder stillenden Frauen wurden keine Studien durchgeführt. Es muss bedacht werden, dass Flutamid bei Anwendung bei Schwangeren möglicherweise das ungeborene Kind schädigen oder bei stillenden Frauen möglicherweise in die Muttermilch übertreten könnte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mit Flutamid wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch wurden mögliche Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel und Verwirrtheit berichtet, die die Fähigkeit zum Autofahren und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Monotherapie

Die am häufigsten mit Flutamid beobachteten Nebenwirkungen sind Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen, manchmal mit Galaktorrhö einhergehend. Diese Nebenwirkungen verschwinden gewöhnlich, wenn die Behandlung abgesetzt oder die Dosis reduziert wird.

Mit Flutamid treten selten kardiovaskuläre Störungen auf, im Vergleich zu Diethylstilbestrol mit signifikant geringerer Wahrscheinlichkeit.

Kombinationstherapie

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

Die unter einer Monotherapie mit Flutamid 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-Analogon-Behandlung und Flutamid/LH-RH-Analogon-Behandlung.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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

Systemorgan-klasse	Monotherapie	Kombinationstherapie mit LH-RH-Analogon
Untersuchungen		
Häufig:	Vorübergehende abnorme Leberfunktion.	
Selten:		Erhöhte Blutharnstoffwerte, erhöhte Serumkreatininwerte.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Selten:	Lymphödem.	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.
Sehr selten:		Hämolytische Anämie, megalozytäre Anämie, Methämoglobinämie, Sulfhämoglobinämie.
Erkrankungen des Nervensystems		
Selten:	Schwindel, Kopfschmerzen.	Benommenheit, Konfusion, Nervosität.
Augenerkrankungen		
Selten:	Verschwommenes Sehen.	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr selten:		Lungensymptome (wie z.B. Dyspnoe, interstitielle Lungenerkrankung).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig:		Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen.
Häufig:	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen.	
Selten:	Unspezifische gastrointestinale Störungen, Sodbrennen, Obstipation.	Unspezifische gastrointestinale Störungen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Selten:		Urogenitaltrakt-Symptome.
Sehr selten:		Bernsteinfarbene oder grünlich-gelbe Verfärbung des Urins.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Selten:	Pruritus, Ekchymosen.	Ausschlag.
Sehr selten:	Photosensitivitätsreaktionen.	Photosensitivitätsreaktionen, Erythem, Ulzera, epidermale Nekrolyse.
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*.	
Herzkrankungen		
Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Gefäßerkrankungen		
Sehr häufig:		Hitzewallungen.
Selten:	Hitzewallungen.	Hypertonie.
Nicht bekannt:		Thromboembolien.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig:	Müdigkeit.	
Selten:	Ödeme, Schwäche, Unwohlsein, Durst, Schmerzen im Brustkorb.	Ödeme, Irritation der Injektionsstelle

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Systemorgan-klasse	Monotherapie	Kombinationstherapie mit LH-RH-Analogon
Erkrankungen des Immunsystems		
Selten:	Lupusähnliches Syndrom.	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig:	Hepatitis.	
Gelegentlich:		Hepatitis.
Selten:		Leberfunktionsstörung, Ikterus.
Sehr selten:		Cholestatischer Ikterus, hepatische Enzephalopathie, Leberzellnekrose, Leberschädigung mit letalem Ausgang.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der 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.

* Es wurden wenige Fälle von malignen Tumoren (Neoplasien) der männlichen Brust unter der Behandlung mit Flutamid-Tabletten berichtet. Bei einem der Fälle, einem Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, verschlimmerte sich ein Brustknoten, der bereits 3–4 Monate vor Beginn der Flutamid-Monotherapie festgestellt worden war. Nach operativer Entfernung wurde dieser als geringgradig differenziertes, duktales Karzinom diagnostiziert. Bei dem anderen Fall handelte es sich um einen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei dem neben einer Gynäkomastie 2 bzw. 6 Monate nach Beginn einer Flutamid-Monotherapie ein Knoten beobachtet wurde. 9 Monate nach Therapiebeginn wurde der Knoten entfernt und als mäßig differenzierter, invasiver, duktales Tumor im Stadium T4N0M0, G3 diagnostiziert.

Kleinknotige Veränderungen des Brustdrüsenkörpers können gelegentlich auftreten.

Initial ist unter einer Monotherapie mit Flutamid ein Anstieg von Serumtestosteron möglich; außerdem kann es zu Flush sowie zu einer Änderung des Behaarungstypus kommen.

Nach der Markteinführung von Flutamid wurden Fälle von akuter Niereninsuffizienz, interstitieller Nephritis und Myokardischämie berichtet, deren Häufigkeit nicht bekannt ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Tierstudien mit Flutamid allein waren die Zeichen einer Überdosierung Hypoaktivität, Piloerektion, langsame Atmung, Ataxie

und/oder Lakrimation, Anorexie, Sedierung, Emesis und Methämoglobinämie.

Klinische Studien mit Flutamid-Tabletten in Dosierungen bis zu 1500 mg pro Tag wurden bis zu 36 Wochen durchgeführt, ohne dass über schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurde. Als Nebenwirkungen wurden Gynäkomastien, Empfindlichkeit der Brust und in einigen Fällen SGOT-Erhöhungen berichtet.

Die Einzeldosis von Flutamid, welche gewöhnlich mit Zeichen einer Überdosierung einhergeht oder als lebensbedrohlich zu betrachten ist, wurde bisher nicht ermittelt. Da Flutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird, ist eine Dialyse zur Behandlung einer Überdosierung möglicherweise nicht von Nutzen. Wie bei der Behandlung jeder Überdosierung eines Arzneimittels sollte daran gedacht werden, dass möglicherweise mehrere Arzneimittel eingenommen wurden. Allgemeine supportive Maßnahmen mit häufiger Kontrolle der Vitalzeichen sowie eine sorgfältige Überwachung des Patienten sind indiziert. Eine Magenspülung sollte in Betracht gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogen
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

Resorption

Flutamid wird nach peroraler Aufnahme gut resorbiert.

Metabolismus

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.

Elimination

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 tritiierten 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 Samenanlage sowie eine Größenabnahme der Hoden und eine herabgesetzte Spermato-genese beobachtet.

Flutamid zeigte in *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen keine mutagenen Wirkungen. In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde bei höheren Dosierungen eine dosis-abhängige 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdodecylsulfat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Lactose-Monohydrat,

FLUTA-cell[®] 250 mg Tabletten

STADAPHARM

Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackungen aus PVDC-beschichteter PVC-Folie und Aluminiumfolie.

Originalpackungen mit 21 und 84 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummer

39839.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21.07.1997/31.01.2003

10. Stand der Information

Juli 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin