

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Profamid 250 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 250,0 mg:aa flutamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen, pyöreä, kupera, päällystämätön tabletti, halkaisija 13 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Levinneen eturauhassyövän hoito yhdessä kirurgisen (orkiektomia) tai kemiallisen (LHRH-agonisti) kastration kanssa.
- LHRH-agonistin aiheuttaman flare-ilmion hoito 6 viikon ajan hoidon alussa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tabletti (250 mg) kolmasti päivässä 8 tunnin välein. Vuorokausiannos on 750 mg.

Yhdistelmähoidossa LHRH-agonistin kanssa Profamid-lääkitys aloitetaan ainakin 3 vrk ennen LHRH-agonistin antoa.

Jos laboratoriotulokset viittaavat maksavaurioon tai keltaisuuteen eikä potilaalla ole biopsialla vahvistettuja metastaaseja, tulee flutamidihoito keskeyttää tai annosta pienentää, vaikkakaan tarkkoja annossuosituksia ei ole olemassa. Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Profamid-lääkitys on suositeltavaa aloittaa ainakin 3 vrk ennen LHRH-agonistia, jolloin LHRH-agonistin aiheuttamaa flare-ilmiota esiintyy vähemmän ja lievempänä kuin samanaikaisesti aloitettaessa.

Hoito tulisi aloittaa alan erikoislääkärin ohjauksessa.

Jos potilaan maksan toiminta on häiriintynyt, tulee pitkän flutamidihoidon yhteydessä tarkkaan arvioida hoidosta saatava hyöty verrattuna siitä mahdollisesti aiheutuviin riskeihin.

Maksan toimintakokeet on syytä tehdä ennen hoidon aloittamista. Flutamidihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan transaminaasiarvot ovat yli kaksin- tai kolminkertaiset normaaliarvoihin verrattuna.

Potilaan maksan toimintaa ja nesteen kertymistä tulisi seurata säännöllisesti hoidon aikana. Seuranta on erityisen tärkeää, jos potilaalle ei ole suoritettu orkiektomiaa.

Koska flutamidin käytön yhteydessä on raportoitu transaminaasiarvojen poikkeamia, kolestaattista keltaisuutta, maksanekroosia ja maksan toiminnan häiriön aiheuttamaa enkefalopatiaa, toistuvia maksan toimintakokeita on syytä harkita. Kaikille potilaille on syytä tehdä maksan toimintakokeet kerran kuukaudessa ensimmäiset neljä kuukautta ja sitten määräajoin tai kun ilmenee ensimmäisiä maksan toimintahäiriön viittaavia oireita (kutina, tumma virtsa, jatkuva ruokahaluttomuus, keltaisuus, oikeanpuoleisen ylävatsan arkuus tai selittämättömät flunssankaltaiset oireet).

Flutamidihoito on syytä keskeyttää, jos laboratorioskokeet viittaavat maksavaurioon, potilas on keltainen eikä hänellä ole biopsialla vahvistettuja metastaaseja tai jos transaminaasiarvot nousevat yli kaksin- tai kolminkertaisiksi normaaliarvoihin verrattuna ilman patologisia löydöksiä. Maksan toiminta palautuu yleensä ennalleen lääkityksen lopettamisen jälkeen. Flutamidihoidon yhteydessä on raportoitu joitakin kuolemaan johtaneita vaikeita maksavaurioita.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa. Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus, ennen kuin hoito Profamidilla aloitetaan.

Flutamidihoito on tarkoitettu vain miehille. Hoidon aikana pitää huolehtia ehkäisystä.

Flutamidia on syytä käyttää varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Flutamidi voi nostaa ei-kastroitujen potilaiden plasman testosteroni- ja estradiolitasoja, mikä voi johtaa nesteen kertymiseen. Nesteen kertyminen voi vaikeissa tapauksissa lisätä riskiä rasitusrintakipuun ja sydämen vajaatoimintaan. Mahdollisen nesteretention vuoksi flutamidia tulee antaa varoen potilaille, joilla on sydän- ja verisuonisairauksia. Flutamidi voi pahentaa turvotusta tai nilkkojen turpoamista niihin oireisiin taipuvaisilla potilailla.

Kohonneet estradiolipitoisuudet voivat lisätä veritulppa-alttiutta.

Pitkäaikainen flutamidihoito voi vaikuttaa siittiöiden määrään potilailla, joille ei ole suoritettu käyttöaiheen mukaista kirurgista tai kemiallista kastaatiota. Tällöin potilaiden siittiöiden määrän säännöllinen tutkiminen on aiheellista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Flutamidin ja leuprolidin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole ilmennyt. Jos samanaikaisesti käytetään sekä flutamidia että LHRH-agonistia, on kuitenkin syytä huomioida molempien lääkkeiden mahdolliset haittavaikutukset.

Protrombiiniajan pitenemistä on havaittu, kun varfariinihoitoa saaville potilaille on aloitettu flutamidihoito. Potilaiden protrombiiniaikaa on siksi suositeltavaa seurata huolellisesti. Antikoagulantin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos flutamidia käytetään samanaikaisesti.

Flutamidihoidon aikana on raportoitu kohonneita teofylliinin pitoisuuksia plasmassa.

Samanaikaista käyttöä muiden potentiaalisesti maksatoksisten lääkkeiden kanssa suositellaan vain huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Runsasta alkoholin käyttöä on syytä välttää, koska kyseessä on potentiaalisesti maksa- ja munuaistoksinen lääke.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Profamid-tablettien samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Profamid on tarkoitettu vain miehille eturauhassyövän hoitoon. Ehkäisystä pitää huolehtia hoidon aikana.

Valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä äideillä. Raskaana olevien naisten tai imettävien äitien ei pidä käyttää Profamidia, koska se saattaa olla sikiölle haitallinen tai kulkeutua äidin maitoon.

Eläinkokeissa flutamidin lisääntymistoksisuus liittyi sen antiandrogeenisiin vaikutuksiin. 24 tunnin eloonjääminen oli alentunut rotanpoikasilla, joiden emolle annettiin tiineyden aikana flutamidia annoksella 30, 100 tai 200 mg/kg/vrk (noin 3-, 9- tai 19-kertainen annos ihmisen annokseen verrattuna). Pienten poikkeamien määrä rintalastan esiasteen ja nikamien kehityksessä oli hieman suurentunut niiden rottien sikiöillä, jotka saivat kahta suurinta annosta. Urossikiöiden feminisaatiota ilmeni myös kahdessa suurimman annoksen ryhmässä. Kanien poikasten eloonjääminen oli heikentynyt suurinta annosta saavien ryhmässä (15 mg/kg/vrk; 1,4-kertainen annos ihmisen annokseen verrattuna).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flutamidin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Haittavaikutuksina voi ilmetä uupumusta, huimausta tai sekavuutta, jotka voivat heikentää ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Monoterapia

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat gynekomastia ja/tai rintojen arkuus, joihin voi liittyä maidoneritystä. Oireet häviävät yleensä hoidon loputtua tai annosta pienennettäessä.

Flutamidilla on vähäinen vaikutus sydämeen ja verisuonistoon. Vaikutuksen on osoitettu olevan huomattavasti vähäisempi kuin dietyylitilbestrolilla.

Yhdistelmähoito

Yleisimpiä LHRH-agonistin ja flutamidin yhdistelmähoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat kuumat aallot, libidon heikkeneminen, impotenssi, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Ripulia lukuun ottamatta nämä ovat tunnettuja LHRH-analogin haittavaikutuksia ja esiintymistiheys on vastaava.

Gynekomastiaa esiintyy yleisesti flutamidihoidon yhteydessä, mutta yhdistelmähoidon yhteydessä esiintyvyys on merkittävästi vähäisempää. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkittäviä eroja gynekomastian esiintyvyydessä lumelääkettä saaneen ryhmän ja flutamidin ja LHRH-agonistin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän välillä.

Flutamidi on aiheuttanut ohimenevää maksatulehduksesta johtuvaa maksan transaminaasien nousua. Joissakin tapauksissa maksavaurio on ollut fataali.

Haittavaikutusten yleisyyssuokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Monoterapia	Yhdistelmähoito LHRH-analogin kanssa
<i>Tutkimukset</i>		
Yleinen	Ohimenevä häiriö maksan toiminnassa	
Harvinainen		Veren ureapitoisuuden nousu, seerumin kreatiinipitoisuuden nousu
<i>Veri ja imukudos</i>		
Harvinainen	Imunesteturvotus	Anemia, leukopenia, trombosytopenia
Hyvin harvinainen		Hemolyyttinen anemia, megalosyyttinen anemia, methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia.
<i>Hermosto</i>		
Harvinainen	Huimaus, päänsärky	Puutuminen, sekavuus, hermostuneisuus
<i>Silmät</i>		
Harvinainen	Näön hämärtyminen	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Hyvin harvinainen		Keuhko-oireet (esim. hengenahdistus), interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruuansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen		Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	
Harvinainen	Epäspesifiset vatsaoireet, närästys, ummetus	Epäspesifiset vatsaoireet
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
Harvinainen		Urogenitaalioireet
Hyvin harvinainen		Virtsan värjäytyminen kullankeltaiseksi tai vihertävänkellertäväksi
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Harvinainen	Kutina, mustelmat	Ihottuma
Hyvin harvinainen	Valoherkkyysreaktiot	Valoherkkyysreaktiot, punoitus, haavaumat, epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
Harvinainen		Neuromuskulaariset oireet
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		
Yleinen	Ruokahalun lisääntyminen	
Harvinainen	Ruokahaluttomuus	Ruokahaluttomuus
Hyvin harvinainen		Hyperglykemia, diabeteksen paheneminen
<i>Infektiot</i>		
Harvinainen	Vyöruusu	
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>		

Hyvin harvinainen	Rintakasvain miehellä *	
<i>Sydän</i>		
Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
<i>Verisuonisto</i>		
Hyvin yleinen		Kuumat aallot
Harvinainen	Kuumat aallot	Kohonnut verenpaine
Tuntematon		Veritulppa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen	Väsytys	
Harvinainen	Turvotus, heikkous, huonovointisuus, jano, rintakipu	Turvotus, injektioaikan ärsytys
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Harvinainen	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	
<i>Maksa ja sappi</i>		
Yleinen	Hepatiitti	
Melko harvinainen		Hepatiitti
Harvinainen		Maksan toimintahäiriö, keltaisuus
Hyvin harvinainen		Kolestaattinen ikterus, hepaattinen enkefalopatia, maksasolujen nekroosi, kuolemaan johtava maksatoksisuus
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Hyvin yleinen	Gynekomastia ja/tai rintakipu, maidon vuoto	Vähentynyt libido, impotenssi
Melko harvinainen		Gynekomastia
Harvinainen	Vähentynyt libido, vähentynyt siittiötuotanto	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Yleinen	Unettomuus	
Harvinainen	Ahdistus, masennus	Masennus, ahdistus

*) Muutamia pahanlaatuisia rintakasvaimia on raportoitu flutamidia käyttävillä miehillä. Yhdessä raportoidussa tapauksessa ennestään olevan kyhmy huomattiin muuttuneen pahanlaatuiseksi 3–4 kuukautta sen jälkeen kun potilas oli ruvennut käyttämään flutamidia yksittäishoitona hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon. Kirurgisen poiston jälkeen diagnosoitiin huonosti erikoistunut duktaalinen karsinooma. Toisessa tapauksessa potilaalla ilmeni gynekomastiaa kahden kuukauden kuluttua sekä kyhmy kuuden kuukauden kuluttua flutamidihoito aloittamisesta yksittäishoitona edenneen eturauhassyövän hoitoon. Yhdeksän kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta kyhmy poistettiin kirurgisesti ja diagnosoitiin kohtalaisesti erikoistuneeksi invasiiviseksi duktaaliseksi tuumoriksi, aste T4N0M0, G3.

Mikronodulaarisia muutoksia rinnan runko-osassa voi ilmetä melko harvoin.

Seerumin testosteronin kohoaminen flutamidihoito alussa on mahdollista kun flutamidia käytetään yksittäishoitona; lisäksi kuumia aaltoja ja hiustyyppin muutoksia voi ilmetä.

Flutamidihoito yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen raportoitu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, interstitiaalista nefriittia sekä myokardiaalista iskemiaa yleisyysluokituksella tuntematon.

Virtsan värin muutos kullankeltaiseksi tai kellanvihreäksi saattaa johtua flutamidista ja/tai sen metaboliiteista.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Flutamidin yliannostus on aiheuttanut koe-eläimille aktiivisuuden vähenemistä, piloerektiota, hengityksen hidastumista, ataksiaa ja/tai kyynelvuotoa, anoreksiaa, rauhoittumista, oksentelua ja methemoglobinemiaa.

Kliinisissä tutkimuksissa flutamidia on annosteltu jopa 1500 mg vuorokaudessa 36 viikon ajan ilman vakavia haittavaikutuksia. Potilaille on ilmennyt gynekomastiaa, rintojen arkuutta ja lievähköä transaminaasin nousua. Yksittäiset flutamidiannokset, jopa 5 g, eivät ole aiheuttaneet yliannostusoireita tai hengenvaaraa.

Yliannosta, johon liittyisi yliannostusoireita tai annosta, joka olisi hengenvaarallinen, ei ole määritelty.

Hoito

Koska flutamidi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, yliannostuksen hoidossa ei voi käyttää dialyysiä. Kuten kaikissa yliannostustapauksissa, on syytä pitää mielessä, että potilas on voinut ottaa useampia lääkkeitä/aineita. Yliannostuksen hoito on supportiivista ja elintoimintojen jatkuvaa seuraamista. Mahahuuhtelua voidaan harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiandrogenit, ATC-koodi: L02BB01.

Vaikutusmekanismi

Flutamidi on nonsteroidaalinen antiandrogeni, jolla ei ole agonistista aktiiviteettia androgeenireseptoreihin. Flutamidilta ja sen metaboliiteilta puuttuvat myös sekä glukokortikoidi-, estrogeeni-, progestiini- ja mineralokortikoidireseptoriagonismi että -antagonismi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Flutamidi ehkäisee androgeenien vaikutusta estämällä niiden sitoutumista kohdereseptoreihin eturauhasessa sekä myös hypotalamuksessa ja aivolisäkkeessä. Flutamidi ei kuitenkaan estä hypotalamuksen androgeenireseptoreita, vähennä LHRH-eritystä eikä vaikuta aivolisäkkeen LHRH-herkkyyteen. Tämä johtaa gonadotropiinien (LH ja FSH) erityksen nousuun, mikä puolestaan stimuloi testosteronin lisäeritystä. Flutamidi ja sen metaboliitit estävät dihydrotestosteronin (DHT) sitoutumista androgeenireseptoreihin tumassa. Testosteronin tai DHT:n sitoutuminen voi estyä myös

solukalvolla ja soluliman androgeenireseptoreissa. Päämetaboliitti, 2-hydroksiflutamidi, sitoutuu androgeenireseptoriin 25 kertaa voimakkaammin kuin flutamidi, ja sitä voidaankin pitää flutamidin aktiivisena muotona.

Kun flutamidi yhdistetään kemialliseen tai kirurgiseen kastraatioon, estetään sekä kives- että lisämunuaisperäiset androgeenivaikutukset.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Flutamidi imeytyy hyvin oraalisen annostelun jälkeen. Maksimipitoisuus saavutetaan noin kahdessa tunnissa.

Biotransformaatio

Tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä flutamidilla osoittavat sen muuttuvan nopeasti biologisesti aktiiviseksi 2-hydroksiflutamidiksi ja muiksi metaboliiteiksi, joiden eliminaation puoliintumisaika on 5–6 tuntia. Flutamidilla on noin 10 metaboliittia. Flutamidi ja 2-hydroksiflutamidi sitoutuvat plasman proteiineihin yli 90 %:sti.

Erittyminen

Pääasiallinen erittymistie on munuaiset. Ulosteeseen erittyy noin 4 % annetusta flutamidista.

Erityisryhmät

Munuais- ja maksasairaudet

Koska flutamidi metaboloituu merkittävästi maksassa ja erittyy pääosin munuaisten kautta, munuais- ja maksasairaudet voivat merkittävästi vaikuttaa flutamidin ja sen metaboliittien eliminaatioteihin. Tarkkoja suosituksia flutamidin annosten sovittamisesta munuais- ja maksasairauksien yhteydessä ei ole kuitenkaan määritelty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Flutamidin akuuttia ja kroonista toksisuutta on tutkittu monilla eläinlajeilla annoksilla, jotka ylittävät ihmisille annettavat terapeuttiset annokset. Akuutti toksisuus on alhainen, ja sitä on ilmennyt munuaisissa, virtsarakossa, maksassa ja ruoansulatuskanavassa. Toistuvassa annostelussa rotille toksisuus on kohdistunut kiveksiin, siemenrakkuloihin ja eturauhaseen.

Kroonisissa toksisuuskokeissa koirasrotilla ilmeni Leydigin solujen adenoomia, joita ei kuitenkaan ole havaittu ihmisillä. Pitkäkestoisissa karsinogeenisuuskokeissa flutamidi on jopa vähentänyt tuumoreiden syntyä joissakin eläinmalleissa.

Flutamidilla ei ole havaittu mutageenisia vaikutuksia. Lukuun ottamatta flutamidin vaikutusta virtsateihin ja sukuelimiin (feminisoiva vaikutus) sillä on suhteellisen vähän muita toksisia vaikutuksia sikiöön. Suuret annokset rotille ovat aiheuttaneet fertiiliteettihäiriöitä sekä keskushermoston ja endokriinisen systeemin häiriöitä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Natriumlauryylisulfaatti

Povidoni
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus, 84 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11612

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. marraskuuta 1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2018