

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Profamid 250 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 250 mg 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) kolmesti 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-ilmiotä 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 toimintahäiriöön 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 metastaseja 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 rasisurintakipuun 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.

Endokrinologia ja metabolia

Miehillä on havaittu glukoositoleranssin heikentymistä yhdistetyn androgeenisalpaushoidon aikana. Tämä voi ilmetä diabeteksena tai heikkona glykeemisenä kontrollina jo diabetesta sairastavilla. Veren glukoosin ja/tai glykosyloidun hemoglobiinin (HbA1c) pitoisuuksien seuranta on harkittava, jos potilas saa flutamidia yhdistelmähoitona LHRH-agonistien kanssa.

Lihakset ja luusto / luuntiheyden muutokset

Androgeenihoidon tiedetään heikentävän luuntiheyttä ja suurentavan osteoporoottisten murtumien riskiä. Luunmurtumien riski on sitä suurempi mitä kauemmin yhdistetty androgeenisalpaushoito kestä. Nämä haitat voivat olla voimakkaampia, jos potilaalla on jo eturauhassyövän toteamishetkellä iästä johtuvaa luukatoa.

Luuntiheyden mittauksia on tehtävä säännöllisesti, jotta suuren murtumariskin potilaat voidaan

tunnistaa. Luuntiheys on mitattava hoitoa aloitettaessa, ja tämän jälkeen viimeistään vuoden kuluttua. Lisämittauksia voidaan harkita vuoden välein miehille, joiden luuntiheys alkaa olla osteoporootinen tai joilla luuntiheys on alentunut ja elinajanodote edellyttää sitä.

Jos potilaalla on merkittäviä alentuneen luuntiheyden ja/tai luumassan riskitekijöitä, kuten jatkuva alkoholin käyttö ja/tai tupakointi, oletettu tai todettu osteporoosin sukurasite tai jos potilas käyttää jatkuvasti luumassaa vähentäviä lääkevalmisteita, kuten epilepsialääkkeitä tai kortikosteroideja, yhdistetty androgeenisalpaus voi suurentaa riskiä entisestään. Näiden potilaiden kohdalla riskejä ja hyötyjä on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloitusta.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Flutamidihoitoa saavilla potilailla on raportoitu ilmenneen interstitiaalista keuhkosairautta. Potilasta on seurattava hengitystieoireiden, kuten hengenahdistuksen, varalta ensimmäisten hoitoviikkojen ajan.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 He delmällisyys, 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 koneidenkäyttökykyyn

Flutamidin vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 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 dietyylitibestrolilla.

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 yhdistelmähoitoon 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 yleisyysluokat 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 esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Monoterapia	Yhdistelmähoito LHRH-analogin kanssa
<i>Infektiot</i>		
Harvinainen	Vyöruusu	
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>		
Hyvin harvinainen	Rintakasvain miehellä *	
<i>Veri ja imukudos</i>		
Harvinainen	Imunesteturvotus	Anemia, leukopenia, trombositopenia
Hyvin harvinainen		Hemolyyttinen anemia, megalosyyttinen anemia, methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Harvinainen	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		
Yleinen	Ruokahalun lisääntyminen	
Harvinainen	Ruokahaluttomuus	Ruokahaluttomuus

Hyvin harvinainen		Hyperglykemia, diabeteksen paheneminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Yleinen	Unettomuus	
Harvinainen	Ahdistus, masennus	Masennus, ahdistus
<i>Hermosto</i>		
Harvinainen	Huimaus, päänsärky	Puutuminen, sekavuus, hermostuneisuus
<i>Silmät</i>		
Harvinainen	Näön hämärtyminen	
<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>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Hyvin harvinainen		Keuhko-oireet (esim. hengenahdistus), interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen		Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	
Harvinainen	Epäspesifiset vatsaoireet, närästys, ummetus	Epäspesifiset vatsaoireet
<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>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>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
Harvinainen		Urogenitaalioreet
Hyvin harvinainen		Virtsan värjäytyminen kullankeltaiseksi tai vihertävänkellertäväksi
<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>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen	Väsytys	

Harvinainen	Turvotus, heikkous, huonovointisuus, jano, rintakipu	Turvotus, injektiopaikan ärsytys
<i>Tutkimukset</i>		
Yleinen	Ohimenevä häiriö maksan toiminnassa	
Harvinainen		Veren ureapitoisuuden nousu, seerumin kreatiinipitoisuuden nousu

*) 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 flutamidihoiton 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 flutamidihoiton alussa on mahdollista kun flutamidia käytetään yksittäishoitona; lisäksi kuumia aaltoja ja hiustyyppin muutoksia voi ilmetä.

Flutamidihoiton 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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. Potilailla on ilmennyt gynekomastiaa, rintojen arkuutta ja lievähköä transaminaasin nousua. Yksittäiset flutamidiannokset, jopa 5 g, eivät ole aiheuttaneet yliannostusoireita tai hengenvaaraa.

Yliannosta, johon liittyy 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: Endokrinologiset lääkeaineet, 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-herkkyteen. 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.

Eliminaatio

Pääasiallinen erittymistie on munuaiset. Ulosteeseen erittyä 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. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Läpipainopakkaus, 84 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
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

4.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Profamid 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 250 mg flutamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Ljusbult, rund, konvex, odrajerad tablett, diameter 13 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- behandling av utbredd prostatacancer i kombination med kirurgisk (orkiektomi) eller kemisk (LHRH-agonist) kastrering
- behandling av flare-fenomen som orsakats av en LHRH-agonist under 6 veckors tid i början av behandlingen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En tablett (250 mg) tre gånger per dag med 8 timmars mellanrum. Dygnsdosen är 750 mg.

I kombinationsterapi med en LHRH-agonist inleds Profamid-medicineringen åtminstone 3 dygn innan administrering av LHRH-agonisten.

Om laboratorieproven tyder på en leverskada eller gulsot och patienten inte har metastaser som bekräftats med biopsi, ska flutamidbehandlingen avbrytas eller dosen minskas fastän exakta dosrekommendationer saknas. Se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svårt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Det rekommenderas att Profamid-medicineringen inleds åtminstone 3 dygn före LHRH-agonisten. Då förekommer flare-fenomenet som orsakas av LHRH-agonisten i mindre och lindrigare grad än vid samtidig inledning.

Behandlingen bör inledas under en specialläkares övervakning.

Om patienten har en störning i leverfunktionen ska en noggrann bedömning av behandlingens nytta jämfört med eventuella risker göras i samband med långvarig flutamidbehandling.

Leverfunktionstest ska göras innan inledandet av behandlingen. Flutamidbehandlingen ska inte inledas om patientens transaminasvärden är över två eller tre gånger högre jämfört med normala värden.

Patientens leverfunktion och vätskeansamling bör övervakas regelbundet under behandlingen. Övervakningen är särskilt viktig om patienten inte genomgått orkiektomi.

Upprepade leverfunktionstest ska övervägas, eftersom det i samband med användningen av flutamid har rapporterats om avvikande transaminasvärden, kolestatisk ikterus, levernekros och encefalopati som orsakats av störningar i leverfunktionen. Leverfunktionstest ska göras för alla patienter en gång per månad under de fyra första månaderna, och därefter regelbundet eller då första tecken på symptom som tyder på funktionsstörning i levern uppkommer (klåda, mörk urin, bestående aptitlöshet, gulsot, ömhet på den högra sidan av den övre buken eller oförklarliga flusaliknande symptom).

Flutamidbehandlingen ska avbrytas om laboratorieproven tyder på leverskada, om patienten är gul och inte har metastaser som bekräftats med biopsi eller om transaminasvärden stiger mer än 2- eller 3-faldigt jämfört med normala värden utan patologiska fynd. Vanligtvis återhämtar sig leverns funktion till det normala efter att medicineringen avslutas. I samband med flutamidbehandling har vissa dödliga leverskador rapporterats.

Androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-tiden. För patienter med konstaterad QT-förlängning eller med riskfaktorer för QT-förlängning, samt för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som eventuellt förlänger QT-tiden (se avsnitt 4.5), bör läkare bedöma nytta-riskförhållandet och ta i beaktande risken för torsades de pointes innan behandling med Profamid påbörjas.

Flutamidbehandling är endast avsedd för män. Preventivmedel ska användas under behandlingen.

Flutamid ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Flutamid kan höja plasmakoncentrationen av testosteron och estradiol hos patienter som inte är kastrerade. Detta kan leda till vätskeansamling som i svåra fall kan öka risken för kärlkramp och hjärtsvikt. Flutamid ska administreras försiktigt till patienter med hjärt- och kärlsjukdomar på grund av eventuell vätskeretention. Flutamid kan förvärra svullnad eller svullnad i vristerna hos patienter med benägenhet för dessa symptom.

Förhöjda estradiolkoncentrationer kan öka benägenheten för blodproppar.

Långvarig flutamidbehandling kan påverka antalet spermier hos en patient som inte genomgått kirurgisk eller kemisk kastrering i enlighet med indikationen. I detta fall är patienternas regelbundna spermiebestämning nödvändig.

Endokrinologi och metabolism

Nedsatt glukostolerans har observerats hos män vid behandling med kombinerad androgenblockad. Detta kan manifesteras sig som diabetes eller som förlorad glykemisk kontroll hos patienter med preexisterande diabetes. Övervakning av blodglukos- och/eller glykosylerat hemoglobin (HbA1c)-nivåer ska övervägas hos patienter som behandlas med flutamid i kombination med LHRH-agonister.

Musklerna och skelettet/ändringar i bentäthet

Man vet att androgenbehandling minskar bentätheten och ökar risken för osteoporotiska frakturer.

Risken för frakturer ökar ju längre tid behandlingen med kombinerad androgenblockad varar. Dessa komplikationer kan vara starkare hos patienter som redan har osteoporos på grund av hög ålder vid tidpunkten för prostatacancerdiagnos.

Bentätheten ska mätas regelbundet för att identifiera de patienter som har högre risk för frakturer. Bentätheten ska mätas vid början av behandlingen och minst ett år senare. Ytterligare mätningar kan utföras med ett års intervaller hos män med bentäthet nära osteoporos, eller vid nedsatt bentäthet när förväntad livslängd berättigar detta.

Den kombinerade androgenblockaden kan utgöra en tilläggsrisk om patienten har signifikanta riskfaktorer för nedsatt bentäthet och/eller benmassa, såsom kroniskt bruk av alkohol och/eller tobak, en förväntad eller konstaterad ärftlig belastning för osteoporos eller kontinuerlig användning av läkemedel som kan minska benmassan, såsom antikonvulsiva medel eller kortikosteroider. Hos dessa patienter måste riskerna noggrant vägas mot nyttan före behandlingens start.

Interstitiell pneumonit

Fall av interstitiell pneumonit har rapporterats hos patienter behandlade med flutamid. Patienterna ska övervakas för utveckling av respiratoriska symtom såsom dyspné under de första veckorna av behandlingen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan flutamid och leuprolid har inte observerats. Om både flutamid och en LHRH-agonist används samtidigt finns det ändå skäl till att beakta eventuella biverkningar av de båda läkemedlen.

Förlängd protrombintid har upptäckts då flutamidbehandling har påbörjats hos patienter som behandlas med warfarin. Det rekommenderas därför att patienternas protrombintid övervakas noggrant. En förändring av antikoagulantdosen kan vara nödvändig om flutamid används samtidigt.

Under flutamidbehandlingen har förhöjda plasmakoncentrationer av teofyllin rapporterats.

Samtidigt bruk med andra potentiellt levertoxiska läkemedel rekommenderas endast efter en noggrann nytta-riskbedömning.

Riklig användning av alkohol ska undvikas, eftersom det är fråga om ett potentiellt lever- och njurtoxiskt läkemedel.

Eftersom androgendeprivationsbehandling kan förlänga QT-tiden, bör användning av Profamid-tabletter i kombination med läkemedel som förlänger QT-tiden eller som kan orsaka torsades de pointes, såsom antiarytmika av klass IA (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika, osv. bedömas noggrant (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Profamid är endast avsedd för män för behandling av prostatacancer. Preventivmedel ska användas under behandlingen.

Preparatet har inte undersökts hos gravida eller ammande mödrar. Gravida kvinnor eller ammande

mödrar ska inte använda Profamid, eftersom det kan vara skadligt för fostret eller passera till modersmjölken.

I djurförsök var flutamidets reproduktionstoxicitet förknippad med dess antiandrogena effekter. 24 timmars överlevnad hade minskat hos råttungar vars mödrar gavs flutamid med dosen 30, 100 eller 200 mg/kg/dygn (ungefär 3-, 9- eller 19-faldig dos jämfört med människans dos) under dräktigheten. Antalet små avvikelser i utvecklingen av bröstbenets förstadie och kotorna var en aning större hos foster av de råttor som fick de två största doserna. Feminisering av hanfoster observerades också i grupperna med de två största doserna. Överlevnaden hos kaninungarna hade minskat i gruppen med den största dosen (15 mg/kg/dygn; 1,4-faldig dos jämfört med människans dos).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av flutamid på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts. Som biverkningar kan det uppträda utmattning, svindel eller förvirring, vilka kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Monoterapi

Vanligast rapporterade biverkningar är gynekomasti och/eller ömma bröst som kan vara förknippat med mjölkutsöndring. Symptomen försvinner vanligtvis då behandlingen avslutas eller då dosen minskas.

Flutamid har en svag effekt på hjärtat och blodkärlen. Effekten har påvisats vara betydligt mindre än med dietylstilbestrol.

Kombinationsterapi

De vanligaste kombinationsterapirelaterade biverkningarna med en LHRH-agonist och flutamid är värmevallningar, minskad libido, impotens, diarré, illamående och kräkning. Med undantag av diarré är dessa kända biverkningar av LHRH-analoger och incidensen är motsvarande.

Gynekomasti uppkommer allmänt i samband med flutamidbehandling, men incidensen är signifikant mindre i samband med kombinationsterapi. I kliniska studier har ingen signifikant skillnad i incidensen av gynekomasti observerats mellan gruppen som fått placebo och gruppen som fått kombinationsterapi med flutamid och en LHRH-agonist.

Flutamid har orsakat övergående förhöjning av leverns transaminaser som orsakats av leverinflammation. I vissa fall har leverskadan varit fatal.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Monoterapi	Kombinationsterapi med en LHRH-analog
<i>Infektioner och infestationer</i>		
Sällsynta	Bältros	
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>		
Mycket sällsynta	Tumör i bröstet hos en man *	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Sällsynta	Lymfödem	Anemi, leukopeni, trombocytopeni

Mycket sällsynta		Hemolytisk anemi, megalocytisk anemi, methemoglobinemi, sulfhemoglobinemi
<i>Immunsystemet</i>		
Sällsynta	Lupusliknande syndrom	
<i>Metabolism och nutrition</i>		
Vanliga	Ökad aptit	
Sällsynta	Aptitlöshet	Aptitlöshet
Mycket sällsynta		Hyperglykemi, förvärring av diabetes
<i>Psykiska störningar</i>		
Vanliga	Sömnlöshet	
Sällsynta	Ångest, depression	Depression, ångest
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Sällsynta	Svindel, huvudvärk	Domning, förvirring, nervositet
<i>Ögon</i>		
Sällsynta	Dimsyn	
<i>Hjärtat</i>		
Ingen känd frekvens	Förlängning av QT-tiden (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Förlängning av QT-tiden (se avsnitt 4.4 och 4.5)
<i>Blodkärl</i>		
Mycket vanliga		Värmevallningar
Sällsynta	Värmevallningar	Förhöjt blodtryck
Ingen känd frekvens		Blodpropp
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Mycket sällsynta		Lungsymptom (t.ex. andnöd), interstitiell lungsjukdom
<i>Magtarmkanalen</i>		
Mycket vanliga		Diarré, illamående, kräkning
Vanliga	Diarré, illamående, kräkning	
Sällsynta	Ospecifika magsymptom, halsbränna, förstoppning	Ospecifika magsymptom
<i>Lever och gallvägar</i>		
Vanliga	Hepatit	
Mindre vanliga		Hepatit
Sällsynta		Funktionsstörning i levern, gulsot
Mycket sällsynta		Kolestatisk ikterus, hepatisk encefalopati, nekros av leverceller, dödlig levertoxicitet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
Sällsynta	Klåda, blåmärken	Utslag
Mycket sällsynta	Ljuskänslighetsreaktioner	Ljuskänslighetsreaktioner, rodnad, sår, epidermal nekrolys
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		
Sällsynta		Neuromuskulära symptom
<i>Njurar och urinvägar</i>		
Sällsynta		Urogenitalsymptom
Mycket sällsynta		Gyllengul eller gröngul missfärgning av urinen
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		
Mycket vanliga	Gynekomasti och/eller bröstsmärta, mjölkkläckage	Minskad libido, impotens

Mindre vanliga		Gynekomasti
Sällsynta	Minskad libido, minskad spermieproduktion	
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>		
Vanliga	Trötthet	
Sällsynta	Svullnad, svaghet, illamående, törst, bröstsmärta	Svullnad, irritation vid injektionsstället
<i>Undersökningar</i>		
Vanliga	Övergående störning i leverfunktionen	
Sällsynta		Förhöjd ureakoncentration i blodet, förhöjd kreatininkoncentration i serumet

*) Ett fåtal fall av maligna tumörer i bröstet hos män som behandlats med flutamid har rapporterats. I ett rapporterat fall upptäcktes det att en befintlig knöl blivit malign 3–4 månader efter att patienten hade börjat använda flutamid som monoterapi för behandling av benign prostatahypertrofi. Efter kirurgisk avlägsning diagnostiserades ett dåligt differentierat duktalkarcinom. I ett annat fall observerades gynekomasti två månader och en knöl sex månader efter påbörjad flutamidbehandling som monoterapi mot utspridd prostatacancer. Nio månader efter påbörjad behandling avlägsnades knölen kirurgiskt och diagnostiserades som ett måttligt differentierat invasivt duktalkarcinom, stadium T4N0M0, G3.

Mikronodulära förändringar i bröstet kan förekomma i mindre vanliga fall.

En ökning av serumtestosteron är möjligt i början av behandlingen då flutamid används som monoterapi; dessutom kan värmevallningar och förändringar i hårtypen förekomma.

Efter att flutamid kommit på marknaden har det i samband med flutamidbehandlingen rapporterats om akut njursvikt, interstitiell nefrit och myokardiell ischemi utan känd frekvens.

Missfärgning av urinen till gyllengul eller gulgrön kan bero på flutamid och/eller dess metaboliter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Hos försöksdjur har överdosering av flutamid orsakat minskad aktivitet, piloerektion, långsam andning, ataxi och/eller tårflöde, anorexi, sedering, kräkning och methemoglobinemi.

I kliniska studier har flutamid administrerats med doser på t.o.m. 1 500 mg per dygn under 36 veckor utan allvarliga biverkningar. Hos patienterna har gynekomasti, ömhet i bröstet och en mild ökning av transaminas observerats. Enstaka flutamiddoser, t.o.m. 5 g, har inte orsakat överdoseringssymptom eller livsfara.

En överdos med symptom på överdosering eller en livsfarlig dos har inte definierats.

Behandling

Eftersom flutamid binder sig starkt till plasmans proteiner kan dialys inte användas för att behandla överdosering. Såsom vid alla överdoseringsfall, ska man tänka på att patienten kan ha intagit flera läkemedel/ämnen. Behandlingen av överdosering är stödjande och frekvent övervakning av vitala funktioner. Magsköljning kan övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, Antiandrogener, ATC-kod: L02BB01.

Verkningsmekanism

Flutamid är en icke-steroidal antiandrogen utan agonistisk aktivitet på androgenreceptorer. Flutamid och dess metaboliter saknar också glukokortikoid-, estrogen-, progestin- och mineralkortikoidreceptoragonism samt -antagonism.

Farmakodynamisk effekt

Flutamid förebygger effekten av androgener genom att inhibera deras bindning till målreceptorer i prostatan samt i hypotalamus och hypofysen. Flutamid inhiberar dock inte androgenreceptorer i hypotalamus, minskar inte LHRH-utsöndringen och påverkar inte hypofysens känslighet för LHRH. Detta leder till att utsöndringen av gonadotropiner (LH och FSH) ökar, vilket stimulerar ökad utsöndring av testosteron. Flutamid och dess metaboliter inhiberar bindningen av dihydrotestosteron (DHT) till kärnans androgenreceptorer. Bindningen av testosteron eller DHT kan också inhiberas på cellmembranet och i cytoplasmans androgenreceptorer. Huvudmetaboliten, 2-hydroxiflutamid, binder sig till en androgenreceptor 25 gånger starkare än flutamid och kan därför ses som den aktiva formen av flutamid.

Då flutamid kombineras med kemisk eller kirurgisk kastrering inhiberas de androgena effekterna i både testiklarna och binjurarna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Flutamid absorberas väl efter oral administrering. Den maximala koncentrationen nås på ca två timmar.

Metabolism

Studier utförda med radioaktivt märkt flutamid visar att det omvandlas snabbt till biologiskt aktivt 2-hydroxiflutamid och andra metaboliter, vars halveringstid för elimineringen är 5–6 timmar. Flutamid har cirka 10 metaboliter. Flutamid och 2-hydroxiflutamid binder sig över 90-procentigt till plasmans proteiner.

Eliminering

Njurarna är den huvudsakliga elimineringsrutten. I avföringen utsöndras ca 4 % av den administrerade flutamiden.

Särskilda grupper

Njur- och leversjukdomar

Njur- och leversjukdomar kan påverka elimineringsrutterna av flutamid och dess metaboliter betydligt, eftersom flutamid metaboliseras betydligt i levern och utsöndras huvudsakligen genom njurarna. Noggranna rekommendationer för anpassning av flutamiddoser i samband med njur- och leversjukdomar har dock inte bestämts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och kronisk toxicitet av flutamid har undersökts hos flera djurarter med doser som överskrider terapeutiska doser hos människan. Den akuta toxiciteten är låg och har förekommit i njurarna, urinblåsan, levern och matsmältningskanalen. Vid upprepad dosering hos råttor har toxiciteten riktat sig mot testiklarna, sädesblåsorna och prostatan.

I kroniska toxicitetsstudier observerades adenom i Leydigcellerna hos hanråttor. Dessa har dock inte upptäckts hos människan. I långvariga karcinogenicitetsstudier har flutamid t.o.m. minskat uppkomsten av tumörer i vissa djurmodeller.

Inga mutagena effekter har upptäckts med flutamid. Flutamid har relativt få övriga effekter på fostret förutom effekten på urinvägar och könsorgan (feminiserande effekt). Höga doser har orsakat fertilitetsstörningar samt störningar i det centrala nervsystemet och endokrina systemet hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Natriumlaurilsulfat
Povidon
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning, 84 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11612

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 november 1994

Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.4.2022