



# FLUTAMIDA LKM®

## FLUTAMIDA 250 mg

COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Flutamida..... 250 mg  
Excipientes: Lactosa, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de Magnesio ..... c.s.

**ACCION TERAPEUTICA:** Antiandrógeno no esteroide.

**INDICACIONES:** FLUTAMIDA LKM está indicada para el uso en combinación con agonistas LHRH, en el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado, en los estadios B:C (localmente confinado) y D<sub>2</sub> (metastásico).

**Estadio B+C del carcinoma de próstata:** El tratamiento con FLUTAMIDA LKM y los agonistas debe iniciarse 8 semanas antes de la terapia de radiación y continuar durante la nombrada terapia.

**Estadio D<sub>2</sub> del carcinoma metastásico:** Para lograr obtener un beneficio con el tratamiento de FLUTAMIDA LKM, el mismo debe iniciarse con el uso de agonistas LHRH y continuar hasta alcanzar una mejoría.

**ACCION FARMACOLOGICA: Generales:** En los estudios realizados sobre animales la Flutamida demostró potentes efectos antiandrogénicos. Ejerce su acción antiandrogénica mediante la inhibición de la captación celular de andrógenos. El carcinoma de próstata es sensible a los andrógenos y responde al tratamiento que contrarresta los efectos de los andrógenos y/o elimina la fuente del andrógeno (por ejemplo la castración). Luego de la administración de Flutamida se observaron, elevaciones de testosterona plasmática y de los niveles de estradiol.

**Farmacocinética: Absorción:** Flutamida es rápida y completamente absorbida. El metabolito biológicamente activo alfa-hidroxilado alcanzó las concentraciones plasmáticas máximas en alrededor de 2

horas, demostrando así que éste se forma rápidamente a partir de la Flutamida. **Distribución:** No se halló en ningún tejido ningún resto de Flutamida ni de ninguno de sus metabolitos, excepto en la próstata después de una administración oral de 5 mg/kg de <sup>14</sup>C Flutamida.

Los niveles totales de la droga alcanzaron el punto máximo en todos los tejidos seis horas después de la administración. Los niveles descendieron en forma brusca hasta hacerse bajos a las 18 hs. El principal metabolito se halló a concentraciones mayores que Flutamida en todos los tejidos. La vida media plasmática del metabolito alfa-hidroxilado de Flutamida es de aproximadamente 6 horas. La Flutamida *in vivo* a concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de 24 a 78 ng/ml está unida a proteínas plasmáticas en un 94% a 96%. El metabolito activo de la Flutamida *in vivo*, a concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de 1556 a 2284 ng/ml, está unida a proteínas plasmáticas en un 92% a 94%.

**Metabolismo:** La formación de radioactividad en plasma luego de una dosis oral única de 200 mg de Flutamida marcada con Tritio, mostró que la Flutamida es rápida y extensamente metabolizada, y la Flutamida constituyó solo el 2,5% de la radioactividad del plasma una hora después de la administración. Se identificaron por lo menos 6 metabolitos en plasma. El principal metabolito en plasma es un derivado alfa-hidroxilado biológicamente activo que equivale a un 23% del Tritio en plasma una hora después de la

administración. El principal metabolito en la orina es el 2-amino-5-nitro-4-(trifluorometil) fenol.

**Excreción:** La Flutamida y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina con sólo un 4,2% de la dosis excretada en las heces después de las 72 hs.

**Grupos especiales: \*Ancianos:** La vida media del metabolito en voluntarios ancianos luego de una dosis única de Flutamida es de aproximadamente 8,1 hs y en el estado estacionario de 9,6 hs.

**\*Raza:** No existen alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de Flutamida debidas a la raza.

**Daño renal:** Parece no haber correlación entre el clearance de creatinina y C<sub>máx</sub> o la ABC de Flutamida. El daño renal no causó efectos en la C<sub>máx</sub> o en la ABC del metabolito alfa-hidroxilado biológicamente activo de la Flutamida. En sujetos con clearance de creatinina menor a 29 ml/min, la vida media del metabolito activo se prolongó levemente. La Flutamida y su metabolito activo no fueron bien dializadas. No se garantiza el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica.

**Daño hepático:** No se encuentra disponible información acerca de la farmacocinética de la Flutamida en el daño hepático (Ver ADVERTENCIAS, Daño hepático).

**Interacciones:** No hubo interacción entre la Flutamida y agonistas LHRH. Se notaron aumentos en el tiempo de la Protrombina en pacientes que recibían una terapia con Warfarina (Ver PRECAUCIONES). Se ha demostrado que la Flutamida interfiere con la testosterona a nivel celular. Esto puede complementar la castración médica llevada a cabo con agonistas de LHRH que suprimen la producción de andrógenos testicular mediante la inhibición de la secreción de la hormona luteinizante. **DOSIS Y ADMINISTRACION:** El régimen de dosis recomendado es de 2 comprimidos 3 veces por día con intervalos de 8 horas y un total de 750 mg diarios.

**CONTRAINDICACIONES:** FLUTAMIDA LKM está contraindicada para aquellos

pacientes que son hipersensibles a la Flutamida o a cualquier componente de este producto.

**ADVERTENCIAS:** Ocurrió ginecomastia en el 9% de los pacientes que recibieron Flutamida en conjunto con una castración médica. La Flutamida puede causar daño fetal cuando es administrada a embarazadas. Se registró una disminución de 24 horas en la supervivencia en las crías de ratas las cuales fueron tratadas con Flutamida a dosis de 30, 100 o 200 mg/kg/día (aproximadamente 3, 9 y 19 veces mayores que la dosis para humanos) durante el embarazo. Se observó en fetos de ratas, un ligero aumento en variaciones menores en el desarrollo de las vértebras, con las dos dosis más altas. Hubo una disminución en el índice en la supervivencia de las crías de conejos, las cuales recibieron la dosis más alta (15 mg/kg/día; lo que equivale a 1,4 veces la dosis para humanos). Los datos preclínicos pertenecientes a ratas, gatos, perros y monos, así como los pertenecientes a hombres, demuestran que uno de los metabolitos de la Flutamida es 4-nitro-3-fluorometil-anilina. Se observaron, en animales y humanos, después de la administración de Flutamida, sendas toxicidades basadas en la exposición con anilina que incluyen metahemoglobinemia, anemia hemolítica, ictericia colestásica. En pacientes susceptibles a las toxicidades provocadas por la anilina, deben monitorearse los niveles de Metahemoglobina, (por ejemplo en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, o aquellos enfermos de hemoglobin M, así como los pacientes que fuman). Se observaron serias lesiones cardíacas en 2 de 10 perros beagle que recibieron 25 mg/kg/día durante un período de 78 semanas y en 3 de 16 recibiendo 40 mg/kg/día durante el término de 2 a 4 años. Las lesiones que indican la existencia de lesiones crónicas y el proceso de reparación, incluyen, degeneración mixomatosa crónica, degeneración acidofílica miocárdial, vasculitis,

perivasculitis. Las dosis con las que se originan estas lesiones fueron asociadas con los niveles de 2-hidroxi-flutamida, que fueron 1 a 12 veces mayores que aquellos observados en humanos a niveles terapéuticos.

**Daño Hepático:** Debido a que se han reportado con el uso de la Flutamida, anomalías de transaminasas, necrosis hepática, encefalopatía hepática, debe considerarse llevar a cabo un estudio periódico de las funciones del hígado. (Ver REACCIONES ADVERSAS). El estudio apropiado de laboratorio debe efectuarse ante el primer signo o síntoma de existencia de disfunción hepática (por ejemplo: Pruritus, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho o síntomas inexplicables de estado gripal). Si el paciente tiene evidencias clínicas de ictericia en ausencia de una metástasis de hígado confirmada por biopsia debe ser discontinuada la terapia con Flutamida.

**PRECAUCIONES: Pruebas de Laboratorio:** Puede ser útil para controlar la respuesta del paciente llevar a cabo una evaluación regular de Antígenos séricos Específicos de Próstata (AEP). Si los niveles de AEP aumentan de manera significativa y consistente durante la terapia con FLUTAMIDA LKM, el paciente debe ser evaluado para determinar la progresión clínica. Puede considerarse, para aquellos pacientes que poseen una progresión objetiva de la enfermedad junto con un aumento de AEP, un período de tratamiento libre de antiandrógenos mientras se continúa con el análogo LHRH. Debido a que han sido reportadas anomalías de transaminasas y raramente ictericia, con el uso de Flutamida, debe considerarse llevar a cabo una evaluación periódica de la función del hígado; por ejemplo, cuando el paciente tiene ictericia o las pruebas de laboratorio evidencian la existencia de daño hepático en ausencia de metástasis hepática, se debe detener la terapia de Flutamida.

(Ver ADVERTENCIAS).

**Interacciones:** En pacientes que recibían terapia de Warfarina a largo plazo se observó, después del inicio del tratamiento con Flutamida, aumentos en el tiempo de la Protrombina. Por lo tanto se recomienda realizar monitoreos cerrados del tiempo de la Protrombina y pueden ser necesario realizar ajustes de la dosis de anti-coagulantes cuando se administra de manera concomitante Flutamida y Warfarina.

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño en la Fertilidad:** En un estudio de carcinogenicidad produjo adenoma de las células intersticiales testiculares en un 91% a 95%. Los adenomas mamarios, adenocarcinomas y fibroadenomas aumentaron a niveles de exposición que fueron de 1 a 4 veces aquellos observados durante el dosaje terapéutico en humanos. De igual forma existen reportes de neoplasias malignas de pecho en hombres tratados con Flutamida (Ver REACCIONES ADVERSAS). La Flutamida no demostró actividad modificadora de ADN. Las pruebas letales dominantes fueron negativas. Se observó un recuento de esperma reducido con una monoterapia de Flutamida. La Flutamida no afectó los ciclos ni interfirió con la conducta de apareamiento. Los hombres tratados con 150 mg/kg/día (30 veces la dosis mínima antiandrogénica efectiva) fallaron en la conducta sexual; la cual volvió a ser normal luego que se detuvo la administración de la dosis. Disminuyó el valor de concepción. Se observó supresión de la espermatogénesis. Se han reportado 2 casos de neoplasias mamarias malignas en pacientes tratados

con Flutamida. Se recomienda vigilar la eventual aparición de un carcinoma mamario, aún luego de finalizado el tratamiento con Flutamida.

**Embarazo:** Embarazo Categoría D. Ver ADVERTENCIAS.

**Si usted está tomando algún medicamento, o está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.**

**REACCIONES ADVERSAS: Estadío B+C del Carcinoma Prostático:** El tratamiento con Flutamida y los agonistas, no aumentó sustancialmente la toxicidad en el tratamiento con radiación.

**Estadío D<sub>2</sub> del Carcinoma Metastásico:** Los efectos adversos, reportados con mayor frecuencia (más del 5%), con el tratamiento de Flutamida en combinación con agonistas LHRH se mencionan a continuación:

Pérdida de la libido, impotencia, diarrea, náuseas/vómitos, ginecomastia.

En adición, los siguientes efectos adversos fueron reportados con el tratamiento de Flutamida + agonistas LHRH.

**Sistema Cardiovascular:** Hipertensión en 1% de los pacientes.

**Sistema Nervioso Central:** SNC (confusión, depresión, ansiedad, nerviosismo) ocurrieron en 1% de los pacientes.

**Sistema Gastrointestinal:** Anorexia 4% y otros desórdenes GI se dieron en 6% de los pacientes.

**Sistema Hematopoyético:** Anemia en el 6%, leucopenia en el 3% y trombocitopenia en el 1% de los pacientes.

**Sistema Hepatobiliar:** Hepatitis e ictericia

en menos del 1% de los pacientes.

**Cutáneo:** Irritación en el lugar de la inyección y rash en el 3% de los pacientes.

**Otras:** Edema en un 4%, síntomas genitourinarios y neuromusculares en un 2% y síntomas pulmonares en menos del 1% de los pacientes.

Los siguientes efectos adversos espontáneos han sido reportados durante un estudio de mercado de Flutamida:

\*Anemia hemolítica.

\*Anemia macrocítica.

\*Metahemoglobinemia.

\*Reacciones de fotosensibilidad (incluyendo eritema, ulceración, necrólisis epidérmica).

\*Decoloración de la orina. Se observó el color de la orina cambia a color ámbar o amarillo-verde, esto puede ser atribuido a la Flutamida y/o a sus metabolitos.

También se reportó ictericia colestásica, encefalopatía hepática y necrosis hepática. Usualmente las condiciones hepáticas fueron reversibles luego de la discontinuación de la terapia; de cualquier manera hubo reportes de muertes luego de daños hepáticos severos asociados con el uso de la Flutamida. Hubo dos reportes de neoplasias malignas de pecho los cuales se observaron en pacientes masculinos. Uno involucra la preexistencia de un nódulo, el cual fue detectado 3-4 meses antes del comienzo de la monoterapia de Flutamida. Después de la extracción, este nódulo fue diagnosticado como un carcinoma ductal poco diferenciado.

El otro reporte involucra la existencia de una ginecomastia y un nódulo, detectados 2 y 6 meses, respectivamente, antes

del inicio de la monoterapia de Flutamida. El nódulo fue extraído y diagnosticado como un tumor ductal invasivo moderadamente diferenciado.

**Valores anormales de las pruebas de laboratorio:** Las anomalías de laboratorio incluyen valores elevados de SGOT, SGPT y bilirrubina, SGGT, BUN y creatinina sérica.

**SOBREDOSIS:** Los signos de sobredosis obtenidos de estudios realizados sobre animales, a los cuales se les administró Flutamida, incluyen hipoactividad, piloerección, ataxia, respiración lenta, anorexia, sedación, emesis y metahemoglobinemia. Los estudios clínicos se han realizado con Flutamida en dosis de hasta 1.500 mg por día durante períodos de hasta 36 semanas, sin que se reportaran serios efectos adversos. Los efectos adversos reportados incluyen ginecomastia, sensibilidad en el pecho y algunos aumentos en SGOT. La única dosis de Flutamida asociada comúnmente con síntomas de sobredosis o considerada amenazante para la vida no ha sido establecida. Debido a que la Flutamida posee una gran unión a proteínas, la diálisis puede no ser útil como tratamiento para la sobredosis. Como en el manejo de sobredosis ocasionada con cualquier droga, debe asumirse que pueden usarse varios agentes. Si el vómito no se produce de manera espontánea, éste debe ser inducido si el paciente está despierto. Se indica llevar a cabo terapia de apoyo general, incluyendo un monitoreo frecuente de los signos vitales y una observación cerrada del paciente.



Absolutamente Confiable

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**INFORMACION PARA PACIENTES:** Los pacientes deben saber que FLUTAMIDA LKM y la droga usada para la castración médica deben ser usadas concomitantemente, y que no deben interrumpirse sus dosis o detenerse las medicaciones sin antes consultar con su médico.

**CONSERVACION:** Proteger de la luz. Conservar en lugar fresco y seco, a temperaturas menores a 30°C. Evitar la humedad excesiva.

**PRESENTACION:** FLUTAMIDA LKM 60 comprimidos de 250 mg.

*"...Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas..."*

*"...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."*

**ANTE CUALQUIER DUDA  
CONSULTE A SU MEDICO**

**Fecha de la Última Revisión:** Mayo 2000.

Especialidad Medicinal aut. por el Ministerio de Salud. Cert. N° 40.314.



Absolutamente Confiable

**Laboratorio LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A.

www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Mario Malaspina,  
Farmacéutico.

Elab. en: Laprida 43, Avellaneda Pcia.  
de Bs. As.; Arengreen 830, C.A.B.A.

**MANTENGASE FUERA DEL  
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**