

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flutamide EG 250 mg tablet

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flutamide 250 mg

Hulpstof met bekend effect:

Lactose monohydraat 220 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtgele ronde tabletten.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vergevorderde prostaatacarinomen waarin onderdrukking van de effecten van testosteron is geïndiceerd. Flutamide EG kan gebruikt worden als initiële behandeling in combinatie met LHRH-agonisten als aanvullende therapie bij patiënten die reeds behandeld worden met een LHRH-agonist. Flutamide EG mag ook gebruikt worden bij chirurgisch gecastreerde patiënten.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Volwassen en ouderen:*

Eén tablet driemaal per dag. De tabletten dienen bij voorkeur na de maaltijd te worden ingenomen.

Wanneer Flutamide EG tabletten als aanvangsbehandeling worden gebruikt in combinatie met een LHRH-agonist, kan een minder ernstige flare-up reactie bereikt worden door de behandeling met Flutamide EG te starten voor de behandeling met een LHRH-agonist. Bijgevolg wordt aanbevolen de behandeling met Flutamide EG ten minste 3 dagen voor de behandeling met een LHRH-agonist te starten.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie mag een langdurige behandeling met flutamide enkel gestart worden na een zorgvuldige evaluatie van de individuele voordelen en risico's.

Flutamide EG dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

##### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C) is het gebruik van flutamide ook gecontra-indiceerd.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ernstige leverschade – Chronische behandeling met flutamide bij patiënten met leverfunctiestoornissen moet alleen ingezet worden na een zorgvuldige beoordeling van het voordeel vs. het risico van de behandeling. Leverfunctietesten zijn noodzakelijk voor aanvang van de behandeling met flutamide. De behandeling moet niet gestart worden als de serumtransaminasespiegels van de patiënt meer dan twee- tot driemaal de normale waarde zijn.

Omdat afwijkende transaminasespiegels, cholestatische geelzucht, hepatische necrose en hepatische encefalopathie zijn gerapporteerd bij het gebruik van flutamide tabletten of capsules, moet het uitvoeren van regelmatige leverfunctietesten overwogen worden. Na stopzetting van de behandeling waren de levereffecten gewoonlijk reversibel, hoewel er soms toch gevallen werden gemeld van dodelijke afloop als gevolg van een ernstige leverschade bij patiënten die flutamide tabletten of capsules namen.

Geschikte leverfunctietesten moeten bij elke patiënt worden uitgevoerd eenmaal per maand gedurende de eerste 4 maanden van behandeling en daarna regelmatig en/of bij de eerste verschijnselen van leverfunctiestoornis (bijv. pruritus, donkere urine, aanhoudende anorexia, geelzucht, gevoeligheid van het rechterbovenkwadrant of onverklaarbare griepachtige symptomen). De behandeling met flutamide moet worden beëindigd als de patiënt laboratoriumuitslagen heeft waaruit leverbeschadiging of klinische geelzucht blijkt, in afwezigheid van door biopsie aangetoonde levermetastases, of als de serumtransaminasespiegels twee- tot driemaal de normale waarde zijn bij patiënten zonder pathologische bevindingen.

Flutamide wordt enkel gebruikt door mannelijke patiënten.

Er dienen anticonceptiva gebruikt te worden tijdens de behandeling.

Flutamide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Flutamide kan leiden tot verhoogde testosteron- en estradiolplasmaspiegels, resulterend in vochtretentie. In ernstige gevallen kan dit leiden tot een verhoogd risico op angina en hartfalen. Flutamide dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening. Flutamide kan oedeem of gezwollen enkels verergeren bij patiënten die vatbaar zijn voor dergelijke aandoeningen.

Een verhoogde estradiolspiegel kan leiden tot trombo-embolische aandoeningen.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5) dienen artsen alvorens te starten met flutamide de voordelen en risico's tegen elkaar af te wegen waaronder ook de kans op Torsade de pointes.

Mannen die langdurig worden behandeld met flutamide en die niet chirurgisch of via medicatie gecastreerd zijn, zouden regelmatig hun spermatellingen moeten laten controleren.

Bij patiënten die prostaatkanker ontwikkelen in een stadium dat ongevoelig is voor flutamide, kan stopzetting van de flutamidebehandeling op korte termijn (in de orde van maanden) een therapeutisch voordeel opleveren bij ongeveer 30 % van de patiënten. De inname van flutamide dient ten minste 4 weken te worden onderbroken om na stopzetting het effect op de afname van de PSA-spiegels te kunnen beoordelen.

Patiënten met de zeldzame erfelijke ziekten galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interacties tussen flutamide en leuprolide zijn niet waargenomen; echter, bij combinatietherapie van flutamide en een LHRH agonist, moet men rekening houden met de mogelijke bijwerkingen van beide middelen.

Aangezien androgeendeprivatiebehandeling het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdig gebruik van flutamide met geneesmiddelen waarvan men weet dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen induceren zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacine, antipsychotica, enz. nauwkeurig geëvalueerd te worden (zie rubriek 4.4).

Een toename van de protrombinetijd is waargenomen bij gelijktijdig gebruik van flutamide en orale anticoagulantia. Nauwkeurige opvolging van de protrombinetijd wordt aanbevolen en aanpassing van de dosering anticoagulantia kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdig gebruik van flutamide tabletten of capsules met orale anticoagulantia.

Een toename van theofylline-plasmaconcentraties is waargenomen.

Gelijktijdige toediening van andere potentieel hepatotoxische middelen dient alleen plaats te vinden na een zorgvuldige beoordeling van het voordeel vs. het risico van combinatietherapie.

Gezien de potentiële lever- en niertoxiciteit van dit middel, dient overdadige alcoholconsumptie vermeden te worden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Flutamide dient alleen gebruikt te worden door mannelijke patiënten. Adequate anticonceptie tijdens de behandeling is noodzakelijk.

Flutamide tabletten of capsules kunnen schade toebrengen aan de foetus, wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Bij dierstudies werd de reproductietoxiciteit van flutamide geassocieerd met de antiandrogene werking van het middel. Er was een afgenomen 24-uursoverleving van rattenjongen, wanneer het zwangere moederdier werd behandeld met 30, 100 of 200 mg flutamide/kg/dag (ongeveer 3, 9 en 19 maal de dosering bij de mens). Een lichte toename in kleine afwijkingen in de ontwikkeling van de sternebra en vertebra werd gezien bij rattenfoetussen bij de twee hogere doseringen. Vervrouwelijking van mannetjes vond ook plaats bij de twee hogere doseringen. Er was een afgenomen overleving van konijnenjongen, wanneer het zwangere moederdier werd behandeld met de hoogste dosering (15 mg/kg/dag; gelijk aan 1,4 maal de dosering bij de mens).

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding. De mogelijkheid dat flutamide schade aan de foetus toebrengt wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen, of dat het aanwezig is in de moedermelk, moet in overweging worden genomen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, mogelijke bijwerkingen zoals vermoeidheid, duizeligheid en verwarring zijn gerapporteerd en kunnen het vermogen om te rijden of machines te bedienen, verminderen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Monotherapie

De meest frequent waargenomen bijwerkingen tijdens een behandeling met flutamide zijn gynaecomastie en/of gevoelige borsten, soms gepaard gaand met galactorroe. Lichte gynaecomastie werd waargenomen bij 57%, matige gynaecomastie bij 36%, en zware gynaecomastie bij 8% van de patiënten. Deze bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk bij beëindiging van de behandeling of verlaging van de dosis.

Flutamide tabletten of capsules vertonen een laag potentieel voor cardiovasculaire hindering en vergeleken met diethylstilbestrol, is de hindering significant lager.

##### Combinatietherapie

De bijwerkingen die het meest zijn voorgekomen bij de combinatietherapie van flutamide tabletten of capsules met een LHRH agonist waren opvliegers (61%), verminderd libido (36%), impotentie (33%), diarree (13,6%), misselijkheid en braken (14%). Met uitzondering van diarree zijn dit bekende bijwerkingen van LHRH agonisten monotherapie, welke met een vergelijkbare frequentie voorkomen.

De hoge incidentie van gynaecomastie die vastgesteld werd bij monotherapie met flutamide tabletten of capsules komt aanzienlijk minder voor bij de combinatietherapie. In klinische studies werd geen significant verschil gevonden in de incidentie van gynaecomastie tussen de behandeling met placebo en met flutamide-LHRH agonist behandelingsgroepen.

Het volgende werd overeengekomen en gebruikt voor de classificatie van de frequentie van de bijwerkingen: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/Orgaan	Monotherapie	Combinatietherapie met LHRH-analoog
<b>Onderzoeken</b>		
Vaak:	Voorbijgaande abnormale leverfunctie	
Zelden:		Verhoogd bloedureum, verhoogd serumcreatinine
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Zelden:	Lymfoedeem	Anemie, leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:		Hemolytische anemie, megalocytische anemie, methemoglobinemie, sulfhemoglobinemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Zelden:	Duizeligheid, hoofdpijn	Gevoelloosheid, verwarring, nervositeit
<b>Oogaandoeningen</b>		
Zelden:	Wazig zien	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Zeer zelden:		Pulmonaire symptomen

		(bijv. dyspnoe), interstitiële longziekte
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
Zeer vaak:		Diarree, misselijkheid, braken
Vaak:	Diarree, misselijkheid, braken	
Zelden:	Niet-specifieke abdominale aandoeningen, oprispingen, constipatie	Niet-specifieke abdominale aandoeningen
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
Zelden		Urogenitale symptomen
Zeer zelden		Amber of groen-gele urinekleur
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Zelden:	Pruritus, ecchymosen	Uitslag
Zeer zelden:	Fotosensitiviteitsreacties	Fotosensitiviteitsreacties, erytheem, ulceratie, epidermale necrolyse
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		
Zelden:		Neuromusculaire symptomen
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		
Vaak:	Verhoogde eetlust	
Zelden:	Anorexia	Anorexia
Zeer zelden:		Hyperglykemie, verergering van diabetes mellitus
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Zelden:	Herpes zoster	
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>		
Zeer zelden:	Neoplasma van de mannelijke borst*	
<b>Hartaandoeningen</b>		
Niet bekend:	QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Zeer vaak:		Opvliegers
Zelden:	Opvliegers	Hypertensie
Niet-gekend:		Trombo-embolie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Vaak:	Vermoeidheid	
Zelden:	Oedeem, zwakte, malaise, dorst, pijn op de borst	Oedeem
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Zelden:	Lupusachtig syndroom	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Vaak:	Hepatitis	
Soms:		Hepatitis
Zelden:		Leverfunctiestoornis, Geelzucht
Zeer zelden:		Cholestatische icterus, hepatische encefalopathie, levercelnecrose,

		hepatotoxiciteit met fatale afloop
<b><i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i></b>		
Zeer vaak:	Gynaecomastie en/of borstpijn, galactorroe	Verminderd libido, impotentie
Soms:		Gynaecomastie
Zelden:	Verminderd libido, verminderde spermaproductie	
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>		
Vaak:	Insomnia	
Zelden:	Angst, depressie	Depressie, angst

\*Er zijn enkele gevallen van maligne borsttumoren waargenomen bij mannen die behandeld werden met flutamide. In een van deze gevallen, een patiënt met benigne prostaathyperplasie, groeide een van de borsttumoren, die 3-4 maanden voor de aanvang met flutamide was gedetecteerd. Na een operatie werd het gediagnosticeerd als een slecht gedifferentieerd ductaal carcinoom. Het andere geval was een patiënt met vergevorderd prostaat carcinoom, bij wie gynaecomastie en een tumormassa werden gedetecteerd 2 respectievelijk 6 maanden na de start met de flutamide monotherapie. Negen maanden na de start met flutamide werd de massa verwijderd en gediagnosticeerd als een matig gedifferentieerde, invasieve, ductale tumor, stadium T4N0M0, G3.

Micronodulaire veranderingen van het borstweefsel kunnen soms voorkomen.

Een verhoging van serumtestosteron is mogelijk bij start van de behandeling met flutamide. Daarnaast kunnen opvliegers en een verandering van haartype voorkomen.

Sinds marktintroductie van flutamide zijn gevallen van acuut nierfalen, interstitiële nefritis en myocardiale ischemie gerapporteerd met frequentie 'niet bekend'.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Bij dierstudies met flutamide monotherapie waren tekenen van overdosering onder andere hypoactiviteit, pilo-erectie, langzame ademhaling, ataxie en/of lacrimatie, anorexia, kalmering, emesis en methemoglobinemie.

In klinische studies met flutamide tot 1500 mg per dag gedurende periodes tot 36 weken zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. De bijwerkingen waren onder andere gynaecomastie, gevoeligheid van de borst en enkele verhogingen van SGOT.

De enkelvoudige dosering van flutamide, welke wordt geassocieerd met symptomen van overdosering of als levensbedreigend wordt beschouwd, is niet vastgesteld. Omdat flutamide een hoge eiwitbinding vertoont, kan dialyse niet effectief blijken bij behandeling van overdosering. Zoals bij elk geval van overdosering met eender welk middel, moet rekening worden gehouden met inname van meerdere middelen tegelijk. Algemene ondersteunende verzorging, waaronder regelmatige opvolging van de vitale kenmerken en zorgvuldig toezicht van de patiënt, is aangewezen. Maagspoeling kan overwogen worden.

**Indien braken niet spontaan gebeurt, dient het geïnduceerd te worden, op voorwaarde dat de patiënt bij bewustzijn is.**

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antiandrogene middelen.

ATC-code: L02BB01.

Flutamide is een niet-steroïde substantie (een anilinederivaat) met antiandrogene eigenschappen. Flutamide werkt op cellulair niveau. Het oefent zijn antiandrogene werking uit door de opname van androgenen (hoofdzakelijk testosteron) te remmen en/of door nucleaire bindingen in doelweefsels te inhiberen. Bij combinatiebehandeling met een antiandrogeen zoals flutamide en een LHRH-agonist wordt een zogenaamd totaal androgeenblok verkregen met minder androgene werking in de tumor in vergelijking met monotherapie met een LHRH-agonist. Dit wordt veroorzaakt doordat flutamide de perifere androgeenreceptor blokkeert waardoor wordt voorkomen dat androgenen die gemaakt worden door de bijnieren en de testis, de doelweefsels kunnen aantasten. Patiënten in een vergevorderd stadium met een kleine tumorgrootte zullen het meest baat hebben bij de behandeling. De gelijktijdige behandeling met een LHRH-agonist voorkomt tevens een flare-up reactie van de ziekte, die tijdens de eerste maand van de behandeling met de LHRH-agonist optreedt als gevolg van een initiële verhoging van de testosteronspiegels met een aanzienlijke verhoging van het prostaatspecifiek antigeen (PSA).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van flutamide gebruikt als monotherapie zijn niet volledig bestudeerd. De maximale serumconcentratie wordt ongeveer na 1-2 uur bereikt. De plasmaproteïnebinding bedraagt ongeveer 95%. Flutamide wordt in hoge mate gemetaboliseerd. Eén uur na toediening bestaat ongeveer 2,5% van de toegediende dosis uit onveranderd flutamide. De belangrijkste metaboliet in plasma is alfahydroxyflutamide dat farmacologisch actief is en in hogere mate bijdraagt tot het farmacologisch effect dan de moedersubstantie. De actieve metaboliet bereikt een ongeveer 30 keer hogere plasmaconcentratie. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van flutamide en de actieve metaboliet bedraagt respectievelijk ongeveer 8 uur en 9 uur. Na herhaalde toediening wordt de steady-state concentratie van flutamide binnen ongeveer 4 dagen bereikt. Flutamide wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de vorm van metabolieten die uitgescheiden worden in de urine. Slechts ongeveer 5% wordt via de faeces uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De effecten waargenomen tijdens toxicologische studies met orale herhaalde doses bij ratten, honden en apen waren zoals te verwachten voor een sterke antiandrogene stof. Bij alle soorten werd een verminderd gewicht van de prostaatklier en zaadblaasjes (visicula seminales) waargenomen bij de rat en de aap. Bij alle soorten werden histologische veranderingen kenmerkend voor antiandrogene activiteit waargenomen en er werd onderdrukking aangetoond van de spermatogenese.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose, maïszetmeel, natriumlaurylsulfaat, lactose monohydraat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doordrukstrips in PVC/Aluminiumfolie met 21, 50, 84, 90, 100, 105 of 200 tabletten in elke doos. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE216745

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

2000-09-11/

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

03/2020