Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1296

BUENOS AIRES, 16 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007487-07-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO KEMEX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1 2 9 6

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1296

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUTAMIDA KEMEX y nombre/s genérico/s FLUTAMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO KEMEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1296

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-007487-07-0

DISPOSICIÓN Nº: 1296

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1296

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

Nombre comercial: FLUTAMIDA KEMEX.

Nombre/s genérico/s: FLUTAMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, BECAR, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: FLUTAMIDA KEMEX.

Clasificación ATC: L02B B01.

Indicación/es autorizada/s: INDICADOS COMO MONOTERAPIA (CON O SIN ORQUIECTOMIA) O COMBINADOS CON UN AGENTE DE HORMONA LIBERADORA DE HORMONA LUTEINIZANTE (LH-RH) PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA AVANZADO EN PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE O EN LOS QUE NO HAN RESPONDIDO O QUE SE HAN VUELTO REFRACTARIOS A LA MANIPULACION HORMONAL. TAMBIEN ESTAN INDICADAS COMO UN

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1296

COMPONENTE DEL REGIMEN EMPLEADO PARA EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA PROSTATICO B2-C2 (T2b-T4) CONFINADO LOCALMENTE PARA REDUCIR EL VOLUMEN DEL TUMOR, AUMENTAR SU CONTROL Y EXTENDER EL INTERVALO LIBRE DE AFECCION.

Concentración/es: 250 MG de FLUTAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUTAMIDA 250 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.25 MG, POVIDONA 7 MG, ACDISOL 9.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 106 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 18.25 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/ PVC AMBAR

Presentación: 10, 20, 30, 60, 250, 500 Y 1000. COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 60, 250, 500 Y 1000. COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; desde: 15 °C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1296

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1296

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007487-07-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1296, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO KEMEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FLUTAMIDA KEMEX.

Nombre/s genérico/s: FLUTAMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, BECAR, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: FLUTAMIDA KEMEX.

Clasificación ATC: L02B B01.

Indicación/es autorizada/s: INDICADOS COMO MONOTERAPIA (CON O SIN

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ORQUIECTOMIA) O COMBINADOS CON UN AGENTE DE HORMONA LIBERADORA DE HORMONA LUTEINIZANTE (LH-RH) PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA AVANZADO EN PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE O EN LOS QUE NO HAN RESPONDIDO O QUE SE HAN VUELTO REFRACTARIOS A LA MANIPULACION HORMONAL. TAMBIEN ESTAN INDICADAS COMO UN COMPONENTE DEL REGIMEN EMPLEADO PARA EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA PROSTATICO B2-C2 (T2b-T4) CONFINADO LOCALMENTE PARA REDUCIR EL VOLUMEN DEL TUMOR, AUMENTAR SU CONTROL Y EXTENDER EL INTERVALO LIBRE DE AFECCION.

Concentración/es: 250 MG de FLUTAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUTAMIDA 250 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.25 MG, POVIDONA 7 MG, ACDISOL 9.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 106 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 18.25 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/ PVC AMBAR

Presentación: 10, 20, 30, 60, 250, 500 Y 1000. COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 60, 250, 500 Y 1000. COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; desde: 15 °C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO KEMEX S.A. el Certificado Nº 56099, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 FEB 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1296

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1296

A.N.M.A.T. FOLIO 262

PROYECTO DE ROTULO

FLUTAMIDA KEMEX

FLUTAMIDA 250 mg

Comprimidos

USO ORAL

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote:.....

Vencimiento:.....

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

FLUTAMIDA	250,0 mg
Lactosa monohidrato	106,0 mg
Almidón glicolato sodico	18,25 mg
Povidona	7,00 mg
Estearato de Magnesio	6,25 mg
Acdisol	9,50 mg

PRESENTACION: Envase conteniendo 10 comprimidos

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto

Conservación: Almacenar entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°.....

LABORATORIO KEMEX S.A

NAZARRE 3446 – CIUDAD AUTONOMO DE BUENOS AIRES – BUENOS AIRES

Dirección Técnica: Natalia Carolina Alonso – Farmacéutica

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica "

NOTA: igual texto para 20,30 y 60 comprimidos

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 261 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

FLUTAMIDA KEMEX

FLUTAMIDA 250 mg

Comprimidos

USO ORAL

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote:.....

Vencimiento:.....

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

FLUTAMIDA	250,0 mg
Lactosa monohidrato	106,0 mg
Almidón glicolato sodico	18,25 mg
Povidona	7,00 mg
Estearato de Magnesio	6,25 mg
Acdisol	9,50 mg

PRESENTACION: Envase conteniendo 250 comprimidos

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto

Conservación: Almacenar entre 15º y 30ºC. Proteger de la humedad.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº.....
LABORATORIO KEMEX S.A

NAZARRE 3446 – CIUDAD AUTONOMO DE BUENOS AIRES – BUENOS AIRES
Dirección Técnica: Natalia Carolina Alonso – Farmacéutica

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14074
DIRECTORA TECNICA

1296

A.N.M.A.T. FOLIO 226

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica "

NOTA: igual texto para 500 y 1000 comprimidos

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 271

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUTAMIDA KEMEX

FLUTAMIDA 250 mg

Comprimidos

USO ORAL

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

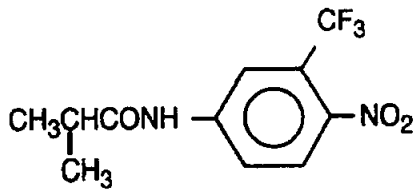
FORMULA CUALICUANTITATIVA:

FLUTAMIDA	250,0 mg
Lactosa monohidrato	106,0 mg
Almidón glicolato sodico	18,25 mg
Povidona	7,00 mg
Estearato de Magnesio	6,25 mg
Acdisol	9,50 mg

DESCRIPCIÓN

FLUTAMIDA KEMEX comprimidos contiene flutamida, un acetanilida, no esteroideo, antiandrógeno activo por vía oral. Nombre químico: 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil] propanamida.

Cada cápsula contiene 250 mg de flutamida. El compuesto es un polvo de color beige amarillento con un peso molecular de 276,2 y la siguiente fórmula estructural:



Los ingredientes inactivos para Flutamida comprimidos son: lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, povidona, estearato de magnesio y acdisol.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

FOLIO 272

ACCION TERAPÉUTICA
Antiandrógenos, CódigoATC: L02B B01.

INDICACIONES Y USO
Los comprimidos de flutamida están indicados para su uso en combinación con agonistas LH-RH (hormona liberadora de hormona luteinizante) para el tratamiento la etapa B_2-C y D_2 Etapa carcinoma metastásico de próstata.

Fase B2- C Carcinoma de próstata
El tratamiento con flutamida 250 mg y acetato de goserelina debe implementarse 8 semanas antes de iniciar la radioterapia y continuar durante la radioterapia.

Etapa D_2 Carcinoma metastásico
Para lograr el beneficio del tratamiento, desde el inicio la flutamida debe ser administrada junto con un agonista LH-RH y continuarlo hasta la progresión.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
General
En estudios con animales, la flutamida demuestra un potente efecto antiandrogénico. Ejerce su acción antiandrogénica por inhibición de la captación de andrógenos y/o mediante la inhibición de la unión nuclear de los andrógenos con los tejidos blancos o ambos. Carcinoma de próstata es sensible a los andrógenos y responde al tratamiento que contrarresta el efecto de los andrógenos y/o elimina la fuente de andrógenos (terapias supresoras), por ejemplo: la castración. Tras la administración de flutamida se han observado incrementos en los niveles de testosterona plasmática y estradiol .

Farmacocinética
Absorción
El análisis de plasma, orina y heces demostraron que la droga se absorbe rápida y completamente. Se metaboliza en el hígado. Tras una dosis oral única de 250 mg a voluntarios adultos normales el metabolito biológicamente activo alfa-hidroxilado alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 2 horas. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de la flutamida.

Distribución
A ratas machos se les ha administrado por vía oral una dosis de 5 mg/kg de 14C-flutamida observándose que ni la flutamida ni ninguno de sus metabolitos se acumula en los tejidos excepto la próstata. Los niveles totales de la droga fueron máximos a las 6 horas después de la administración de drogas en todos los tejidos. A las 18 horas los niveles declinaron hasta valores aproximadamente similares los niveles bajos. El principal metabolito estuvo presente en concentraciones mas elevadas que la flutamida en todos los tejidos estudiados. Tras una dosis oral única de 250 mg en voluntarios adultos sanos se observaron concentraciones plasmáticas bajas de flutamida. La vida media plasmática del metabolito alfa-hidroxilado de la flutamida es de aproximadamente 6 horas. La flutamida, in vivo, en concentraciones plasmáticas en estado estacionario de 24 a 78 ng/ml indico que entre el 94% a 96% se encuentra unida a proteínas plasmáticas. El metabolito activo de la flutamida, in vivo, en concentraciones plasmáticas en estado estacionario de 1556 ng/ml a 2284 ng/ml, se encuentra entre el 92% al 94% unido a las proteínas plasmáticas.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

Metabolismo
La composición radiactiva del plasma de voluntarios adultos sanos tras la administración de una dosis oral única de 200 mg de flutamida tritiada demuestra que la flutamida es amplia y rápidamente metabolizada, solamente el 2,5 % queda sin metabolizar una hora después de su administración. Al menos seis metabolitos se han identificado en el plasma. El metabolito plasmático principal es un derivado biológicamente activo alfa-hidroxilado que representa un 23% del tritio plasmático 1 hora después de la administración de la droga. El metabolito urinario principal es 2-amino-5-nitro-4-(trifluorometil) fenol.

Excreción
Flutamida y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, sólo el 4,2% de una dosis única se excreta en las heces durante 72 horas.

La farmacocinética plasmática de la Flutamida y de la Hidroxiflutamida en Voluntarios Geriátricos (media ± DE)				
	Dosis única		Estado estacionario	
	FLUTAMIDA	HIDROXIFLUTAMIDA	FLUTAMIDA	HIDROXIFLUTAMIDA
Cmáx (ng/ml)	25.2 ± 34.2	894 ± 406	113 ± 213	1629 ± 586
Vida media eliminación (hs)	-----	8.1 ± 1.3	7.8	9.6 ± 2.5
Tmáx (hs)	1.9 ± 0.7	2.7 ± 1.0	1.3 ± 0.7	1.9 ± 0.6
Cmín (ng/ml)	-----	-----	-----	673 ± 316

POSOLOGIA
Para administración vía oral. La posología recomendada como monoterapia o en combinación con un agonista de LH-RH es una tableta de 250 mg, 3 veces al día a intervalos de 8 horas. En combinación con un agonista de LH-RH, la administración de ambos agentes puede iniciarse simultáneamente, o el tratamiento con comprimidos FLUTAMIDA puede instituirse 24 horas antes que el del agonista de LHRH. En el tratamiento de carcinoma prostático confinado localmente, la posología recomendada es de 1 tableta de 250 mg, 3 veces al día a intervalos de 8 horas. Si se emplea un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) en el régimen de tratamiento, la administración debe comenzar 8 semanas antes de instituirse la radioterapia y continuar durante la misma. Para el caso de la terapia combinada la duración máxima recomendada es de 16 semanas.

CONTRAINDICACIONES
Flutamida comprimidos está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la flutamida o cualquier componente del preparado.

Flutamida cápsulas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (antes de iniciar el tratamiento deben ser evaluadas las enzimas hepáticas).

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

274
MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

Lesión hepática

Ha habido informes post-comercialización de la hospitalización y raramente la muerte debido a insuficiencia hepática en pacientes que toman flutamida. La evidencia de daño hepático incluye niveles elevados de transaminasas séricas, ictericia, encefalopatía hepática y la muerte relacionada con insuficiencia hepática aguda. El daño hepático es reversible al suspender el tratamiento en algunos pacientes. Aproximadamente la mitad de los casos reportados ocurrieron en los primeros 3 meses de tratamiento con flutamida.

Los niveles séricos de transaminasas deben ser medidos antes de iniciar el tratamiento con flutamida. Flutamida no está recomendado en pacientes cuyos valores de ALT son superiores a dos veces el límite superior normal. Entonces los niveles séricos de transaminasas deben ser medidos mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y luego periódicamente. Deberán realizarse pruebas de función hepática ante los primeros signos y síntomas sugestivos de disfunción hepática, por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, síntomas de estado gripal, hiperbilirrubinuria, ictericia o dolor en el cuadrante superior derecho. Si en algún momento, el paciente tiene ictericia o los niveles de ALT elevados por encima del doble del límite superior normal, la flutamida debe interrumpirse inmediatamente con un seguimiento minucioso de las pruebas de función hepática hasta su resolución.

Uso en mujeres

La flutamida 250 mg comprimidos es para uso exclusivo en los hombres. Este producto no tiene ninguna indicación para las mujeres, y no debe utilizarse en esta población, en particular para casos no graves y condiciones sin riesgo de muerte.

Toxicidad fetal

Flutamida puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada (ver Embarazo).

Anilina toxicidad

Un metabolito de la flutamida es la 4-nitro-3-fluoro-metilanilina. Varias toxicidades son causadas por la exposición a la anilina, incluyendo la metahemoglobinemia, anemia hemolítica e ictericia colestática, habiendose observado tanto en animales como los seres humanos después de la administración flutamida. En los pacientes susceptibles a la toxicidad de la anilina (por ejemplo, las personas con deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato, la enfermedad de la hemoglobina M, y los fumadores), debe considerarse el seguimiento de los niveles de metahemoglobina.

PRECAUCIONES

La flutamida puede ser hepatotóxica. En pacientes con disfunción hepática preexistente, este medicamento debe utilizarse con precaución y únicamente tras evaluar los beneficios y los riesgos potenciales.

Daño hepático: Se han comunicado niveles elevados de transaminasas séricas, ictericia colestática, necrosis hepática y encefalopatía hepática asociados al tratamiento con flutamida. Las alteraciones hepáticas fueron, en general, reversibles tras la interrupción del tratamiento, aunque la hepatotoxicidad, que puede resultar fatal, puede aparecer varias semanas o meses después del tratamiento. La función hepática debe monitorizarse de forma regular antes, durante y después de iniciar la terapia con flutamida. No debe iniciarse

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14074
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 225 ... DE ENTRADAS

el tratamiento con flutamida en pacientes con niveles de transaminasas séricas 2 o 3 veces por encima del límite superior de los valores normales.

Deben realizarse pruebas hepáticas periódicas antes y durante el tratamiento especialmente en pacientes tratados a largo plazo con flutamida.

Deben realizarse pruebas de función hepática al primer síntoma o signo de disfunción hepática (prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, dolor a la palpación en hipocondrio derecho o síntomas gripales inexplicados). La hepatotoxicidad inducida por flutamida revierte habitualmente al reducir la dosis o discontinuar el tratamiento, pero se han comunicado casos fatales.
Debe recomendarse a los pacientes interrumpir la terapia con flutamida y buscar asesoramiento médico inmediatamente si aparecen síntomas o signos que sugieran hepatotoxicidad.

Los comprimidos de flutamida 250 mg deben administrase con precaución a pacientes con alteración de la función renal.

Debe considerarse la realización de espermiogramas periódicos en pacientes que reciben tratamiento crónico con flutamida y no han sido médica o quirúrgicamente castrados. La administración de flutamida tiende a incrementar los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol en este tipo de pacientes. Este efecto puede estar asociado a la retención de líquidos y por ello debe tenerse precaución al utilizar flutamida en caso de cardiopatía.

La interrupción de antiandrógenos produce el Síndrome de supresión de antiandrógeno que ha sido reportado en pacientes con cáncer de próstata tratados con un agonista LH-RH y flutamida. En determinadas circunstancias estos pacientes presentan una disminución del PSA (antígeno prostático específico) y crecimiento del tumor, eso se produce en el lapso de 1 - 2 semanas de interrumpido el tratamiento con flutamida y puede persistir varios meses. Aunque el mecanismo responsable del Síndrome de supresión de antiandrógeno no esta aclarado, se recomienda suspender la administración de flutamida en pacientes con cáncer de próstata en fase avanzada.

General
En los ensayos clínicos, se observo ginecomastia en un 9% de los pacientes que recibieron flutamida junto con la castración médica.

Pruebas de laboratorio
La evaluación regular del Antígeno Prostático Específico (PSA) puede ser útil en el seguimiento de la respuesta del paciente. Si los niveles de PSA aumentan de manera significativa y consistente durante el tratamiento con flutamida, debe evaluarse la progresión clínica de los pacientes. Para aquellos que presenten una progresión objetiva de la enfermedad, junto con un aumento del PSA, instaurará un tratamiento con un período libre de antiandrógeno mientras que debe considerarse continuar administrando el análogo de LH-RH.

Interacciones con Medicamentos
Se han descrito incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes tratados con warfarina tras el inicio de la monoterapia con flutamida. Por ello puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante cuando la flutamida se administra conjuntamente con warfarina.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
MIN. 14071
DIRECTORA TECNICA

Debe evitarse la administración concomitante de fármacos potencialmente hepatotóxicos. Se evitará el consumo excesivo de alcohol.

Se han descrito casos de incremento de la concentración plasmática de teofilina en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con teofilina y flutamida. La teofilina es principalmente metabolizada por el enzima CYP 1A2, que es el enzima principal responsable de la conversión de flutamida a su agente activo 2-hidroxiflutamida.

Carcinogenesis, mutagenesis, compromiso de la fertilidad
Los estudios de carcinogenicidad en animales resultaron positivos, desarrollando adenomas de células intersticiales en testículos de ratas, adenomas mamarios, adenocarcinomas y fibrocarcinomas. Se han reportado casos de neoplasias mamarias malignas en hombres tratados con flutamida. Se recomienda vigilar la eventual aparición de un carcinoma mamario, aun luego de finalizado el tratamiento con flutamida.
Los estudios de mutagénicidad fueron negativos.
La flutamida puede reducir el conteo espermático en humanos. En ratas macho, la flutamida interfirió en la conducta de apareamiento y produjo supresión de la espermatogenesis y reducción de la proporción de concepción.

Toxicología animal
Se observaron graves lesiones cardíacas. Estas lesiones son indicativas de una lesión crónica y de procesos de reparación, incluyendo la degeneración mixomatosa crónica, fibrosis intraauricular, degeneración acidófila de miocardio, vasculitis y perivasculitis. La dosis a las que se produjeron estas lesiones se asociaron con niveles de 2-hidroxiflutamida que fueron 1 a 12 veces mayores que los observados en seres humanos a niveles terapéuticos.

Embarazo
Embarazo Categoría D
Flutamida está indicado únicamente para uso en pacientes varones y deben adoptarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Poblaciones Especiales
Geriátrico
Después de múltiples dosis orales de 250 mg en voluntarios gerátricos normales, la flutamida y su metabolito activo se aproximaron a los niveles plasmáticos estables (en base a simulaciones farmacocinéticas) después de la cuarta dosis de flutamida. La vida media del metabolito activo en voluntarios geriátricos después de una dosis única de flutamida es de aproximadamente 8 horas y en el estado estacionario es de 9,6 horas.

Raza
No se conocen alteraciones en la absorció, distribución, metabolismo o excreción de la flutamida por diferencias raciales.

Insuficiencia renal
La administración de una dosis única de 250 mg de flutamida a pacientes con insuficiencia renal crónica parecía no tener ninguna correlación entre el aclaramiento de creatinina y la Cmax o el AUC de la flutamida. La insuficiencia renal no tuvo efecto sobre la Cmax o el AUC del metabolito biológicamente activo alfa-hidroxilado de la flutamida. En pacientes con aclaramiento de creatinina <29 ml/min, la vida media del metabolito activo fue ligeramente

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
MIN. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.I.M.A.T. FOLIO 277 MESA DE ENTRADAS

prolongada. Tanto la flutamida como su metabolito activo no se dializan bien. El ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica no está garantizada.

Insuficiencia hepática
No hay disponible información sobre la farmacocinética de la flutamida en la insuficiencia hepática (ver ADVERTENCIAS: lesiones hepáticas).

Mujeres - Pediatría
Flutamida no ha sido estudiado en mujeres o pacientes pediátricos.
Flutamida se encuentra indicada solo en varones.

Estudios clínicos
Flutamida se ha demostrado que interfiere con la testosterona a nivel celular. Esto puede complementar la castración médica logrado con el agonista LH-RH que suprime la producción de andrógenos testiculares por la inhibición de la secreción de hormona luteinizante.

Los efectos de la terapia de combinación han sido evaluados en dos estudios. Un estudio evaluó los efectos de la flutamida y un agonista de la LH-RH, como terapia neoadyuvante a la radiación en el estadio B_2-C del carcinoma prostático y como el tratamiento único en el estadio D_2 carcinoma de próstata.

Estadio B_2-C Carcinoma de próstata
Los efectos del tratamiento hormonal combinado con la radiación se estudió en 466 pacientes (231 pacientes: flutamida + acetato de goserelina + radiación y 235 pacientes: radioterapia solamente) con tumores primarios voluminosos en la próstata (*Estadio D_2*) y otros tumores se extendían más allá de la cápsula (*Estadio C*), con o sin afectación ganglionar pélvica.
Se administro 250 mg de flutamida tres veces al día y 3,6 mg de acetato de goserelina. Antes y durante la radiación, con la terapia hormonal combinada se observó una tasa de fallo local menor en comparación con la radioterapia sola. El tratamiento con la terapia de combinación también redujo la incidencia de metástasis a distancia. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en pacientes que recibieron terapia hormonal combinada y radiación, en comparación con aquellos pacientes que recibieron radioterapia sola. Se incluyo el nivel de PSA (antígeno prostático específico) como criterio de supervivencia libre de enfermedad.

Estadio D_2 Carcinoma de próstata
Para estudiar los efectos del tratamiento combinado en la enfermedad metastásica se estudiaron 617 pacientes (311 pacientes: flutamida + leuprolide, 306 pacientes: placebo + leuprolide) sin previo tratamiento por carcinoma de próstata avanzado.

Tres años y medio después de iniciado el estudio se había alcanzado la mediana de supervivencia. El tiempo medio de supervivencia fue de 34,9 meses para los pacientes tratados con leuprolide y flutamida frente a 27,9 meses para pacientes tratados con leuprolide solamente. Este incremento de 7 meses representa una mejora del 25% del tiempo de supervivencia general con la terapia de flutamida. El análisis de la supervivencia libre de progresión mostró una mejoría de 2,6 meses en pacientes que recibieron leuprolide más flutamida y un incremento de 19% durante el leuprolide y el placebo.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

REACCIONES ADVERSAS

Monoterapia

Los efectos adversos mas frecuentes han sido la ginecomastia y la sensibilidad en los senos y a veces acompañada de galactorrea. Con una reducción de dosis estas manifestaciones pueden desaparecer.

Efectos secundarios que deben ser informados a su médico:

- **Mas comunes:** Orina oscura, síntomas parecidos a los de la gripe, incluyendo, dolor de cabeza, dolor en las articulaciones, dolores musculares acompañados con cansancio; pérdida del apetito; náuseas o vómito; dolor o sensibilidad en la parte superior derecha del abdomen; malestar estomacal; cansancio inusual; ojos o piel amarillos.

- **Menos comunes:** Tos o ronquera; dificultad o dolor al orinar; fiebre o escalofríos; dolor en la parte inferior de la espalda o en el costado; adormecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en las manos, brazos, pies, o piernas; salpullido; hinchazón en la cara, pies, dedos de la mano, o en la parte baja de las piernas; debilidad inusual.

- **Raros:** Heces oscuras o alquitranadas; sangre en la orina o excrementos; dolor en el pecho; presión arterial alta; escozor en la piel; depresión mental; manchas rojas puntiagudas en la piel; falta de aliento o dificultad para respirar; sangrado y moretones inusuales.

Efectos secundarios que usualmente no requieren atención médica.

Estos posibles efectos secundarios pueden desaparecer durante el tratamiento; sin embargo, si continúan o son molestos, consulte con su médico, enfermera o farmacéutico.

Más comunes: Diarrea; impotencia o interés disminuido en el sexo.

Menos comunes: Dolor, hinchazón o sensibilidad en los senos.

Raros: Confusión; mareo, somnolencia, dolor de cabeza, nerviosismo, dificultad para dormir, debilidad.

Tratamiento combiando

Cuando se administra simultáneamente Flutamida y un agonista de la LH-RH, además de los efectos secundarios citados anteriormente se han reportado con mayor frecuencia: sofocos, disminución de la líbido, impotencia, diarrea, náuseas y vómitos.

Además, se han registrado los siguientes efectos adversas durante la comercialización de la flutamida: puede causar que la orina adquiera un color ámbar o amarillo verdoso que se puede atribuir a la flutamida y / o sus metabolitos, anemia hemolítica, anemia macrocítica, metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia, reacciones de fotosensibilidad, ictericia colestásica, encefalopatía hepática y necrosis hepática. Las condiciones hepáticas fueron a menudo reversible después de discontinuar la terapia, sin embargo, se ha informado de la muerte después de una lesión hepática grave asociada con el uso de la flutamida.
Los tumores malignos de mama, raramente han aparecido en los pacientes varones que han sido tratados con flutamida.
Se han registrado valores anormales de laboratorio incluyen: SGOT elevada, SGPT, los valores de bilirrubina, GGT sérica, nitrógeno ureico y creatinina sérica .

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

SOBREDOSIS:
En estudios con animales en tratamiento con flutamida en monoterapia, los síntomas de sobredosis incluyeron hipoactividad, piloerección, respiración lenta, ataxia y/o lagrimeo, anorexia, sedación, vómitos y metahemoglobinemia.
Aun no se ha establecido la dosis límite de flutamida asociada con síntomas de sobredosis o que se considera en peligro la vida.
Dado que flutamida se une en elevado porcentaje a proteínas, la diálisis puede no ser útil como tratamiento de la sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

Capital Federal: Centro de Intoxicaciones, Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: tel (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Juan P. Garrahan: tel (011) 4941-6191/6012
Hospital Dr. Juan A. Fernandez : tel (011) 4801-5555
Buenos Aires: Hospital A. Posadas: tel (011) 4654-6648/4658-7777
La plata: Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Plata: tel (0121)440117
Rosario: Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. tel (0341)460077
Córdoba: Subsecretaría de Programación Sanitaria, Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba. tel (0351)4604351.

CONSERVACION
Almacenar entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACION
Envase conteniendo: 10, 20, 30 y 60 comprimidos.
Presentaciones hospitalarias envases conteniendo: 250, 500 y 1000 comprimidos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°.....

LABORATORIO KEMEX S.A.
NAZARRE 3446(C1417DXH) CAPITAL FEDERAL
Dirección Técnica: ALONSO NATALIA CAROLINA- Farmacéutico

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA