

TEFLUT[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Comprimidos
250 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09**TEFLUT®
flutamida**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos contendo 250 mg de flutamida. Embalagens com 20, 60 ou 90 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

flutamida 250 mg
excipientes*: q.s.p. 1 comprimido
* lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio e amido.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Teflut® (flutamida) é indicado como monoterapia (com ou sem orquiectomia), ou em combinação com um agonista LHRH ("luteíning hormone-releasing hormone"), no tratamento do câncer avançado de próstata em pacientes não-tratados previamente ou em pacientes que não responderam ou se tornaram refratários à manipulação hormonal.

Como componente de esquema terapêutico usado no tratamento do câncer de próstata localizado em estágio B₂ a C₂ (T2b-T4), Teflut® (flutamida) comprimidos é também indicado na redução do volume do tumor, para o melhor controle do tumor e prolongamento do tempo de sobrevida livre da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Monoterapia: Nos estudos clínicos comparativos, tanto em regime aberto quanto duplo-cegos, os pacientes com câncer de próstata avançado histologicamente comprovado receberam a terapia com flutamida. A população desse estudo incluiu pacientes não-tratados, bem como aqueles que não tinham respondido ou que tinham se tornado refratários ao tratamento convencional (orquiectomia e/ou estrógeno). Nesses estudos clínicos, os pacientes tratados com a flutamida demonstraram uma resposta clínica favorável.

Os pacientes com câncer de próstata histologicamente comprovado e refratário ao tratamento convencional (orquiectomia e/ou estrógeno) foram incluídos em um estudo multicêntrico e duplo-cego de quatro semanas. Esses pacientes, tanto os castrados quanto os não-castrados, foram randomicamente designados à administração oral de flutamida 750 mg (250 mg 3x/dia), dietilestilbestrol (DES) 15 mg (5 mg 3x/dia) ou placebo. Embora não tenham ocorrido diferenças significativas entre os pacientes, a flutamida foi ligeiramente mais eficaz que o DES, durante a administração de quatro semanas.

Um estudo multicêntrico, em regime aberto, foi conduzido em pacientes tratados e não-tratados anteriormente que apresentavam câncer de próstata avançado histologicamente comprovado. A população do estudo incluiu pacientes castrados e não-castrados. A dosagem diária de flutamida para cada paciente foi de 750 mg (250 mg 3x/dia). O tratamento foi mantido enquanto estava evidente uma resposta clínica favorável. O tempo médio de resposta ao tratamento foi de aproximadamente 15 semanas. Ocorreu remissão parcial ou melhora em pacientes não-tratados anteriormente, bem como em pacientes que foram refratários à terapia anterior. A terapia com flutamida demonstrou um baixo potencial para risco cardiovascular. Com base nos achados desse estudo, a flutamida foi considerada eficaz e segura no tratamento do câncer de próstata, nessa população de pacientes.

Em um estudo multicêntrico e duplo-cego de doze semanas, pacientes não-tratados anteriormente com câncer de próstata do Estádio D foram randomicamente designados a um de três grupos de tratamento. Dois grupos receberam 1.500 mg/dia ou 750 mg/dia de flutamida e o terceiro grupo recebeu 1 mg de DES diariamente. Ao final da terapia, o número de pacientes em remissão parcial ou com melhora foi comparável em todos os grupos de tratamento. Adicionalmente, os três grupos apresentaram tempos semelhantes para a resposta. O alívio da dor foi relatado por 77% dos pacientes tratados com 750 mg/dia de flutamida e por 63% daqueles tratados com DES. As análises de sobrevida dos três grupos de tratamento não revelaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas. Ocorreram ginecomastia e sensibilidade mamária em 35% dos pacientes tratados com a flutamida e em 43% dos pacientes tratados com DES. As complicações tromboembólicas/cardiovasculares ocorreram mais frequentemente no grupo de tratamento com o DES que no grupo de tratamento com a flutamida. Nenhuma complicação ocorreu nos pacientes que receberam flutamida 750 mg/dia.

Terapia Combinada: Embora a neutralização de andrógenos de origem testicular seja indicada como tratamento paliativo de câncer de próstata avançado, também podem ser considerados o bloqueio androgênico total e a neutralização de andrógenos, tanto de origem testicular como adrenal. Essa última abordagem pode ser realizada com a associação de flutamida comprimidos com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH). Além do benefício terapêutico do bloqueio androgênico completo, o risco de exacerbação da doença associado ao aumento nos andrógenos séricos, que é observado durante os primeiros dias da terapia com o agonista do LHRH, pode ser evitado com a administração do antiandrogênico puro, flutamida comprimidos.

Para avaliar essa possibilidade, pacientes com adenocarcinoma de próstata de estágio D₂ histologicamente comprovado foram tratados com flutamida comprimidos em associação com um agonista do LHRH. A população do estudo incluiu pacientes que não tinham recebido manipulação hormonal clínica ou cirúrgica anterior. A terapia com flutamida comprimidos foi iniciada em um prazo de um dia da administração do LHRH (a maioria dos pacientes) ou orquiectomia (um pequeno número de pacientes), em uma dose de 125 mg ou 250 mg 3x/dia.

Uma resposta completa ou parcial foi atingida em 54% dos pacientes; 44% experimentaram uma estabilização da doença e 2%, progressão da doença. Os níveis séricos de fosfatase ácida prostática (PAP, prostatic acid phosphatase) retornaram ao normal na maioria dos pacientes com níveis basais elevados. Na maioria dos pacientes com níveis basais normais, os níveis de PAP permaneceram normais na sua última avaliação.

As respostas objetivas apresentaram uma correlação com a melhora documentada na qualidade de vida, conforme medido pela melhora dos escores de dor e pelo status de desempenho estabilizado ou melhorado. O acesso da doença, frequentemente associado à terapia com o LHRH, não foi observado. Não ocorreram efeitos colaterais potencialmente fatais e a terapia foi bem tolerada. Não ocorreram óbitos por câncer de próstata, durante o período de estudo de dois anos. Com base nesse estudo, flutamida comprimidos em associação com um agonista do LHRH é considerado eficaz e seguro no tratamento do câncer de próstata.

Em um estudo clínico multicêntrico e controlado de grande porte para avaliar a terapia de associação, pacientes com câncer de próstata avançado não-tratados anteriormente foram tratados com leuprolida + flutamida (n igual a 303) ou com leuprolida + placebo (n igual a 300).

Três anos e meio após o início do estudo, a sobrevida mediana havia sido atingida. O tempo mediano de sobrevida atual foi de: 35,6 meses para os pacientes tratados com a leuprolida e a flutamida; versus 28,3 meses para pacientes tratados somente com a leuprolida. Esse incremento de sete meses representa uma melhora de 25% na sobrevida global com a terapia com flutamida. A análise da sobrevida livre de progressão revelou uma melhora de 2,6 meses nos pacientes que receberam leuprolida mais flutamida, um incremento de 19% sobre a leuprolida e o placebo.

Câncer de Próstata Localmente Avançado: Um estudo clínico prospectivo e multicêntrico fase 3 avaliou a eficácia e a segurança do esquema terapêutico da flutamida e do acetato de goserrelina administrados antes e durante a radioterapia em pacientes com câncer de próstata volumoso, localmente avançado, de estágio clínico B₂ ou C. Os pacientes randomizados para o grupo de tratamento receberam flutamida numa dose de 750 mg/dia (250 mg 3x/dia) iniciada oito semanas antes do início da radioterapia e mantida durante um total de 16 semanas ou até o último dia da radioterapia, aquele que tivesse ocorrido antes. O tratamento com flutamida foi mantido durante as interrupções na radioterapia. Esses pacientes também receberam uma injeção de depósito de 3,6 mg de acetato de goserrelina, aplicada por via subcutânea na parede abdominal anterior a cada quatro semanas, durante 16 semanas (total de 4 injeções), começando oito semanas antes do início da radioterapia. Os pacientes no grupo controle foram tratados somente com radiação.

Os resultados demonstraram que a erradicação do câncer de próstata volumoso de estágio clínico B₂ ou C por irradiação é ampliada por cito-redução prévia, obtida com terapia hormonal. A associação de flutamida e acetato de goserrelina, administrados antes e durante a radioterapia, aumentou a sobrevida livre da doença e o controle loco-regional, sem um aumento clinicamente significativo na toxicidade. Aproximadamente 75% dos pacientes em ambos os grupos estavam vivos quatro anos após a randomização inicial; ocorreu fracasso local em 33% dos controles, mas em apenas 16% dos pacientes tratados (p menor que 0,001). Ao longo de quatro anos, 36% dos controles versus 27% dos pacientes tratados desenvolveram metástase à distância.

Quando os níveis do antígeno prostático específico (PSA) não foram usados como um critério da presença da doença, a duração da sobrevida livre da doença foi significativamente maior nos pacientes tratados que nos controles (p menor que 0,001). Os pacientes tratados exibiram um tempo mediano estimado de sobrevida livre da doença de 4,4 anos, em comparação com 2,6 anos para os pacientes do grupo controle. Da mesma forma, quando os níveis normais de PSA foram considerados parte dos critérios de sobrevida, os pacientes tratados tiveram um tempo mediano de sobrevida livre da doença significativamente maior que os controles (p menor que 0,001). Os pacientes no grupo tratado apresentaram um período mediano estimado de sobrevida livre da doença de 2,7 anos, enquanto os pacientes do grupo controle atingiram um tempo mediano estimado de sobrevida livre da doença de 1,5 ano. É digno de nota que o aumento no tempo de sobrevida livre da doença observado entre os pacientes tratados foi atingido com 16 semanas de bloqueio androgênico reversível.

A morbidade por radioterapia não foi aumentada pela associação adicional da flutamida e do acetato de goserrelina. Rubores e diarreia foram os eventos adversos mais frequentemente relatados entre os pacientes tratados (46% e 40%, respectivamente). A diarreia também foi relatada em 40% dos pacientes do grupo controle como um efeito tardio da radioterapia.

Ginecomastia foi relatada em 3% dos pacientes tratados; níveis elevados de SGOT (AST) foram observados em 1% dos pacientes no grupo tratado. Embora mais pacientes tratados que os do grupo controle tenham apresentado níveis anormais de SGOT (AST) e/ou SGPT (ALT), durante o período de acompanhamento, mais pacientes tratados que os do grupo controle também apresentaram valores basais anormais. Durante o período de acompanhamento, os níveis de fosfatase ácida foram maiores nos controles que nos pacientes tratados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Teflut[®] (flutamida) é utilizado no tratamento do câncer de próstata.

A flutamida é um antiandrogênio acetanilídico não-esteróide de uso oral que demonstra potente ação antiandrogênica mediante inibição da captação e/ou inibição da ligação nuclear do androgênio nos tecidos-alvos em nível celular.

Pacientes que receberam flutamida (250 mg 3 vezes ao dia), para tratamento de câncer de próstata avançado, tiveram alívio sintomático relatado dentro de 2 a 4 semanas. Redução objetiva tumoral foi relatada dentro de 12 semanas.

Farmacocinética:

A flutamida é bem absorvida em seres humanos, sendo observadas concentrações plasmáticas máximas de 2 a 4 horas, após a administração oral única de 200 mg de flutamida radiomarcada com trício.

A flutamida é rapidamente metabolizada; uma hora após a administração da dose, somente 2,5% estão sob a forma de flutamida não metabolizada. O seu maior metabólito é um derivado alfa-hidroxilado, biologicamente ativo.

A flutamida e seus metabólitos são excretados principalmente na urina, tendo somente 4,2% da dose excretada nas fezes após 72 horas. O metabólito encontrado em maior quantidade na urina é o 2-amino-5-nitro-4-(trifluorometil)-fenol.

Foram administradas, em voluntários geriátricos normais, doses orais múltiplas de 250 mg de flutamida, observando-se que, após a quarta dose, os níveis de flutamida e do seu metabólito ativo aproximaram-se dos níveis plasmáticos considerados estáveis, a meia-vida foi de cerca de 9,6 horas.

No homem, tanto a flutamida quanto seu metabólito ativo ligam-se às proteínas plasmáticas em graus que variam de moderado a alto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade à flutamida ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Alteração hepática**

O tratamento com Teflut[®] (flutamida) não deve ser iniciado em pacientes com níveis séricos de transaminase excedendo duas a três vezes o limite superior de normalidade. Testes periódicos de função hepática devem ser realizados em todos os pacientes. Testes laboratoriais apropriados devem ser realizados mensalmente nos primeiros quatro meses, periodicamente após esse período e aos primeiros sinais e sintomas de disfunção hepática (prurido, urina escura, náuseas, vômitos, anorexia persistente, icterícia, dor abdominal no quadrante superior direito ou sintomas "gripais inexplicáveis"). Se o paciente apresentar evidências de lesão hepática ou icterícia, com ausência de metástases hepáticas (confirmada por biópsia) ou níveis de transaminase, excedendo duas a três vezes o limite superior de normalidade, mesmo em casos clinicamente assintomáticos, o tratamento com Teflut[®] (flutamida) deverá ser suspenso.

A flutamida não apresentou potencial mutagênico na prova de Ames, na prova de reparação do DNA, no ensaio de intercâmbio de cromátides-irmãs in vivo ou no ensaio letal dominante em ratas.

A flutamida causou adenomas testiculares de células intersticiais em ratos com sua administração em longo prazo. Desconhece-se a relevância de tal descoberta para o ser humano.

Sendo Teflut[®] (flutamida) administrado concomitantemente com um agonista LHRH, deve-se considerar a possibilidade de surgimento de efeitos colaterais inerentes a cada fármaco. O paciente não deve interromper ou alterar a dose sem consultar o seu médico.

Teflut[®] (flutamida) é indicado somente para pacientes do sexo masculino.

Uso durante a gravidez e lactação

Não foram realizados estudos em mulheres grávidas ou lactantes. Assim, deve ser considerada a possibilidade de Teflut[®] (flutamida) causar dano fetal, se administrado a mulheres grávidas, bem como estar presente no leite de mulheres em fase de lactação.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em pacientes geriátricos

Foram administradas em voluntários geriátricos normais doses orais múltiplas de 250 mg de flutamida, observando-se que, após a quarta dose, os níveis de flutamida e do seu metabólito ativo aproximaram-se dos níveis plasmáticos considerados estáveis, a meia-vida foi de cerca de 9,6 horas.

Atenção diabéticos: este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

No tratamento concomitante com medicamentos anticoagulantes orais, observou-se aumento do tempo da protrombina, sendo indicado, nestes casos, o ajuste da dose dos anticoagulantes no início do tratamento ou na sua manutenção. Foram relatados casos de aumento das concentrações plasmáticas de teofilina, em pacientes recebendo teofilina concomitantemente com flutamida. A teofilina é primariamente metabolizada pelo CYP 1A2, que é a enzima primária responsável pela conversão da flutamida ao seu agente ativo 2-hidroxi-flutamida.

Interação fármaco/teste laboratorial

Alterações laboratoriais incluem modificações da função hepática, elevação da ureia sérica e, raramente, elevação da creatinina sérica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C a 30°C e protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas/organolépticas

Comprimido circular de coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tanto para o câncer avançado de próstata, quanto para o localizado, a dose recomendada como monoterapia ou em combinação com um agonista LHRH é de um comprimido de 250 mg, três vezes por dia, em intervalos de 8 horas. Quando combinado com um agonista LHRH, o tratamento com Teflut[®] (flutamida) pode ser iniciado simultaneamente ou 24 horas antes do agonista LHRH. No câncer localizado de próstata, a administração de Teflut[®] (flutamida) deve se iniciar oito semanas antes da radioterapia e continuar durante a mesma.

No caso de esquecimento de alguma dose, oriente seu paciente a tomar o medicamento assim que possível e a manter este mesmo horário da ingestão do medicamento até o término do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Monoterapia

As reações adversas mais frequentes observadas com o uso da flutamida são ginecomastia e/ou sensibilidade mamária aumentada, às vezes acompanhadas de galactorreia. Essas reações desaparecem com a interrupção do tratamento ou a redução das doses.

A flutamida demonstra baixo potencial de interferência no sistema cardiovascular, que é significativamente menor quando comparado ao dietilestilbestrol.

Reações adversas menos frequentes são: diarreia, náuseas, vômitos, aumento do apetite, insônia, cansaço, disfunção hepática passageira e hepatite (vide item **Advertências e Precauções**).

Reações adversas raras: diminuição da libido, indisposição estomacal, anorexia, dor epigástrica, pirose, constipação, edema, equimose, herpes-zoster, prurido, síndrome similar do lúpus, cefaleia, tontura, fraqueza, mal-estar, visão turva, sede, dor torácica, ansiedade, depressão e linfodema.

Raramente se observou diminuição da contagem de espermatozoides.

Terapia Combinada

Os efeitos colaterais mais comumente observados na combinação com um agonista LHRH foram: ondas de calor, diminuição da libido, impotência, diarreia, náuseas e vômitos. Com exceção da diarreia, esses efeitos colaterais ocorrem na mesma frequência com o uso do agonista LHRH isoladamente.

A alta incidência de ginecomastia observada com a flutamida como monoterapia é consideravelmente reduzida com a terapia combinada. Em estudos clínicos, não foi relatada diferença significativa quanto à incidência de ginecomastia (aumento do tecido mamário) entre o uso de placebo (produto sem a substância ativa usado em estudos) e da terapia combinada.

Raramente se registraram casos de anemia, leucopenia, distúrbios gastrintestinais inespecíficos, irritação e erupção no local da injeção, edema, sintomas neuromusculares, icterícia, sintomas geniturinários, hipertensão arterial, efeitos adversos ligados ao sistema nervoso central (sonolência, depressão, confusão, ansiedade, nervosismo) e trombocitopenia.

Outras reações adversas

Também foram associadas ao uso do produto as seguintes reações adversas: reações de fotossensibilidade, incluindo eritema, ulcerações, erupções vesiculares e necrólise epidérmica, além de mudança na cor da urina para âmbar ou aparência verde-amarelada, que pode ser atribuída à flutamida e/ou aos seus metabólitos. Foram ainda observadas icterícia colestática, encefalopatia hepática e necrose hepática. As alterações hepáticas foram, habitualmente, reversíveis após a interrupção da terapia; entretanto, houve casos fatais posteriores à injúria hepática grave associada ao uso da flutamida.

Foram relatados dois casos de neoplasia maligna de mama em pacientes que faziam uso de flutamida. Um deles consistiu na piora de um nódulo preexistente que foi detectado três a quatro meses antes do início da monoterapia com flutamida, em um paciente com hiperplasia prostática benigna. Após a extirpação, foi diagnosticado como carcinoma ductal pobremente diferenciado. O outro caso apresentou ginecomastia e um nódulo detectado dois e seis meses, respectivamente, após o início de monoterapia com flutamida para o tratamento do câncer avançado de próstata. Nove meses após o início da terapia, o nódulo foi extirpado e diagnosticado como tumor ductal invasivo moderadamente diferenciado, estágio T4NOMO, G3, sem metástases.

Alterações laboratoriais incluem modificações da função hepática, elevação da ureia sérica e, raramente, elevação da creatinina sérica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em animais que receberam flutamida como monoterapia, os sinais de superdose incluíram: hipoatividade, piloereção, bradipneia, ataxia e/ou lacrimejamento, anorexia, tranquilidade, êmese e metaemoglobinemia.

A dose de flutamida, que provoca fenômenos de intoxicação, ainda não está estabelecida, assim como não se conhece também a dose letal do medicamento.

Como a flutamida é altamente ligada a proteínas, a diálise pode não ser de utilidade para o tratamento de superdose.

Tratamento

Tal como no tratamento de dose excessiva com qualquer fármaco, a possibilidade de que múltiplos agentes tenham sido ingeridos deve ser levada em consideração. Se não ocorrer êmese espontânea, esta deverá ser induzida, se o paciente estiver consciente. São indicados cuidados de suporte em geral, inclusive verificação frequente dos sinais vitais e observação minuciosa do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878

Reg. MS n° 1.1637.0131

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 - Cotia - SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0002-40

Avenida Ivo Mario Isaac Pires, 7602

CEP 06720-480 - Cotia - SP

Indústria Brasileira



Venda sob prescrição médica

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/11//2016	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas