

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флутамид

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Флутамид

Международное непатентованное наименование: флутамид

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: флутамид – 250,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 216,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 80,00 мг, крахмал кукурузный – 65,00 мг, повидон-K25 – 20,00 мг, натрия лаурилсульфат – 12,00 мг, магния стеарат – 3,25 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,25 мг.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого с желтоватым оттенком до светло-желтого цвета с риской с одной стороны и фаской с двух сторон.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

Код АТХ: L02BB01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Флутамид является нестероидным антиандрогенным противоопухолевым средством. Конкурентно блокирует взаимодействие андрогенов с их клеточными рецепторами. Механизм действия основан на ингибировании захвата андрогена и/или ингибировании связывания андрогена в ядрах клеток тканей-мишеней. Его способность препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне служит дополнением к лекарственной «кастрации», вызываемой агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Органами-мишенями фармакологического действия флутамида являются предстательная железа и семенные пузырьки. Флутамид не обладает эстрогенной, антиэстрогенной, прогестагенной и антигестагенной активностью.

Фармакокинетика

Абсорбция

Флутамид при приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

94–96% флутамида и 92–94% 2-оксифлутамида связываются с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Подвергается биотрансформации в печени с образованием основного биологически активного метаболита – α -гидроксилированного производного флутамида (2-оксифлутамид), достижение максимальной концентрации которого в плазме крови составляет 2 ч.

Элиминация

Выводится преимущественно почками – 46%, через кишечник – 4,2% в течение 72 ч. Период полувыведения 2-оксифлутамида – 6 ч (у пациентов пожилого возраста – 8 ч после однократного приема и 9,6 часов при стабильной концентрации).

После многократного приема флутамида внутрь по 250 мг 3 раза в сутки равновесная концентрация флутамида и его активного метаболита в сыворотке крови достигается после четвертой дозы препарата.

Показания к применению

Метастазирующий рак предстательной железы, когда показано подавление действия тестостерона:

- в начале лечения в комбинации с агонистами ГнРГ;
- в качестве дополнительного лечения пациентов, уже получающих терапию агонистами ГнРГ;
- у пациентов с хирургической кастрацией;
- лечение пациентов, у которых другие виды гормонотерапии были неэффективными или при непереносимости подобного лечения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к флутамиду или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

С осторожностью препарат следует применять у пациентов с нарушенной функцией печени, почечной недостаточностью, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов со склонностью к тромбозам, при состояниях, предрасполагающих к интоксикации анилином (один из метаболитов флутамида – метиланилиновое производное): дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, курение, гемоглобинопатия (М-гемоглобин); с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, с глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Флутамид показан к применению только у мужчин. Во время лечения флутамидом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, желательно после приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Внутрь, по 250 мг каждые 8 ч (по 1 таблетке 3 раза в сутки). В случае достижения терапевтического эффекта препарат применяется до появления признаков прогрессирования опухолевого заболевания.

В случае одновременной терапии с агонистами ГнРГ, оба препарата могут применяться одновременно или прием препарата Флутамид начинают за 3 дня до первого приема агониста ГнРГ.

В случае применения лучевой терапии препарат Флутамид назначают за 8 недель до ее начала и продолжают прием препарата в течение всего времени лучевой терапии.

Побочное действие

Монотерапия

Наиболее частыми нежелательными реакциями флутамида были гинекомастия и/или напряжение в грудной железе, иногда сопровождающиеся галактореей. Данные реакции обычно исчезают после прекращения лечения или уменьшения дозы.

Флутамид демонстрирует слабую способность нарушать работу сердечно-сосудистой системы, по сравнению с диэтилстильбэстролом это нарушение выражено значительно слабее.

Комбинированная терапия

Наиболее частыми нежелательными реакциями комбинированной терапии флутамидом и агонистами ГнРГ были «приливы» крови, снижение полового влечения, импотенция, диарея, тошнота и рвота. За исключением диареи, остальные указанные побочные явления возможны при применении одних только агонистов ГнРГ, причем развиваются они с сопоставимой частотой.

Высокая частота развития гинекомастии, наблюдающаяся при монотерапии флутамидом, была значительно ниже при комбинированной терапии.

По данным Всемирной организации здравоохранения нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

	<i>Монотерапия</i>	<i>Комбинированная терапия агонистами ГнРГ</i>
<i>Инфекции и инвазии</i>		
<i>Редко:</i>	Опоясывающий лишай	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>		
<i>Очень редко:</i>	Новообразования грудной железы у мужчин*	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
<i>Редко:</i>	Лимфедема	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения
<i>Очень редко:</i>		Гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, метгемоглобинемия, сульфогемоглобинемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
<i>Редко:</i>	Волчаночноподобный синдром	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
<i>Часто:</i>	Повышенный аппетит	
<i>Редко:</i>	Анорексия	Анорексия
<i>Очень редко:</i>		Гипергликемия, обострение

<i>Психические нарушения</i>		
<i>Часто:</i>	Бессонница	
<i>Редко:</i>	Тревожность, депрессия	Депрессия, тревожность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
<i>Редко:</i>	Головная боль, головокружение	Спутанность сознания, нервозность, чувство онемения
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
<i>Редко:</i>	Нарушение зрения	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
<i>Частота неизвестна:</i>	Удлинение интервала QT	Удлинение интервала QT
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
<i>Очень часто:</i>		«Приливы»
<i>Редко:</i>	«Приливы»	Повышение артериального давления
<i>Очень редко:</i>	Повышение артериального давления	
<i>Частота неизвестна:</i>		Тромбоэмболия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
<i>Редко:</i>	Интерстициальный пневмонит, диспноэ	
<i>Очень редко:</i>	Кашель	Легочные проявления (например, одышка), интерстициальное поражение легких.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
<i>Очень часто:</i>		Диарея, тошнота, рвота
<i>Часто:</i>	Диарея, тошнота, рвота	
<i>Редко:</i>	Желудочно-кишечные расстройства неясной этиологии, изжога, запор	Желудочно-кишечные расстройства неясной этиологии
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
<i>Часто:</i>	Гепатит	

<i>Нечасто:</i>		Гепатит
<i>Редко:</i>		Нарушение функции печени, желтуха
<i>Очень редко:</i>		Холестатическая желтуха, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярный некроз, гепатотоксичность с летальным исходом
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
<i>Редко:</i>	Зуд, экхимозы	Сыпь
<i>Очень редко:</i>	Фотосенсибилизация	Фотосенсибилизация, эритема, изъязвление кожных покровов, эпидермальный некролиз
<i>Частота неизвестна:</i>	Изменения структуры волос	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
<i>Редко:</i>		Симптомы нейромышечных расстройств
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
<i>Редко:</i>		Поллакиурия, никтурия, недержание мочи
<i>Очень редко:</i>		Изменение цвета мочи на янтарный или зеленовато-желтый
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		
<i>Очень часто:</i>	Гинекомастия и/или боль в грудной железе, галакторея	Снижение полового влечения, импотенция
<i>Нечасто:</i>		Гинекомастия
<i>Редко:</i>	Снижение полового влечения, уменьшение образования спермы	Диспареуния
<i>Частота неизвестна:</i>	Повышение концентрации тестостерона в плазме крови (в начальном периоде терапии)	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
<i>Часто:</i>	Повышенная утомляемость	

<i>Редко:</i>	Отек, боль в грудной клетке, слабость, недомогание, чувство жажды	Отеки, раздражение в месте инъекции
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
<i>Часто:</i>	Транзиторные нарушения функции печени	
<i>Редко:</i>		Повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови

* имелось несколько сообщений о злокачественных новообразованиях грудной железы у пациентов мужчин, принимающих флутамид. В одном сообщении речь шла об уплотнении в грудной железе, которое впервые было обнаружено за 3 или 4 месяца до начала монотерапии флутамидом у пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. После иссечения образования была диагностирована низкодифференцированная протоковая карцинома. В другом сообщении речь шла о гинекомастии и узле, замеченных через 2 и 6 месяцев, соответственно, после начала терапии флутамидом по поводу распространенного рака предстательной железы. Через 9 месяцев после начала лечения узел был иссечен и в нем была диагностирована умеренно дифференцированная инвазивная протоковая карцинома, стадия T4N0M0, G3. Иногда может развиваться микронодулярное поражение грудной железы.

В начале монотерапии флутамидом возможно повышение уровня тестостерона в плазме; в дополнение к этому могут появиться «приливы» и изменения в характере оволосения.

В пострегистрационный период имели место сообщения о случаях острой почечной недостаточности, интерстициального нефрита и ишемии миокарда (частота неизвестна).

Передозировка

Симптомы: при приеме в дозе 1500 мг/сутки в течение 36 недель наблюдается гинекомастия, напряженность в грудной железе, повышение активности аспаратаминотрансферазы.

Лечение: промывание желудка. Специфического антидота нет. Симптоматическая терапия, постоянный контроль жизненно важных функций.

Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении непрямых антикоагулянтов и флутамида возможно усиление антикоагулянтного действия. Рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени и может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

При одновременном применении флутамида и теофиллина возможно повышение концентрации теофиллина в плазме крови.

Совместное применение с другими потенциально гепатотоксическими средствами возможно только при тщательном анализе соотношения риск/польза.

Учитывая известную возможную гепато- и нефротоксичность флутамида, следует избегать чрезмерного употребления этанола.

Взаимодействия между флутамидом и лейпрорелином не наблюдалось, однако при комбинированной терапии флутамидом с агонистами ГнРГ должны быть учтены возможные нежелательные реакции каждого препарата.

Поскольку антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT, следует тщательно оценивать одновременное применение флутамида и лекарственных препаратов, которые способствуют удлинению интервала QT, или лекарственных препаратов, которые могут привести к развитию аритмии по типу «пируэт», таких как противоаритмические лекарственные средства класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т.д.

Особые указания

Лечение флутамидом должно назначаться специалистом.

При комбинированной терапии с агонистами ГнРГ рекомендуется начать прием препарата Флутамид по меньшей мере за 3 дня до первого приема агониста ГнРГ, так как в таком случае будет снижаться вероятность развития и тяжесть индуцированных агонистами ГнРГ нежелательных реакций.

При комбинированной терапии с агонистами ГнРГ рекомендуется обратить внимание на контроль концентрации глюкозы и/или гликозилированного гемоглобина в крови у пациентов, так как возникает снижение толерантности к глюкозе, что может привести к сахарному диабету или потере гликемического контроля у пациентов с ранее установленным сахарным диабетом.

Комбинированная терапия с агонистами ГнРГ может негативно влиять на минеральную плотность костной ткани, что увеличивает риск патологических переломов. Рекомендуется профилактика и лечение костных осложнений.

В случае наличия нарушений функции печени применение флутамида в течение длительного срока возможно только при тщательном анализе соотношения риск/польза.

Применение флутамида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано (см. раздел «Противопоказания».)

До начала лечения препаратом Флутамид необходимо оценить функцию печени. Лечение флутамидом не должно начинаться при повышении активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови более чем в 2–3 раза.

Лечение препаратом Флутамид следует проводить под контролем активности «печеночных» трансаминаз в крови. Функция печени обычно возвращалась в исходное состояние после отмены препарата; однако имеются сообщения о смертельных исходах вследствие тяжелого поражения печени, связанного с применением флутамида.

Соответствующие лабораторные исследования по оценке функции печени должны выполняться каждому пациенту 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии и периодически в дальнейшем или при развитии первых признаков/симптомов нарушения печеночной функции (зуд, потемнение мочи, устойчивая потеря аппетита, желтуха, напряжение в правом подреберье или необъяснимые другими причинами гриппоподобные симптомы). Терапия флутамидом должна быть прекращена при наличии лабораторных признаков поражения печени или при клинической желтухе при отсутствии подтвержденных биопсией метастазов в печени или при более чем 2–3-кратном повышении активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови без патологических признаков.

Во время лечения возможно увеличение плазменных концентраций тестостерона и эстрадиола, что может вызывать задержку жидкости в организме. В тяжелых случаях это может привести к повышенному риску стенокардии и сердечной недостаточности. По этой причине флутамид должен применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Флутамид может усиливать периферические отеки или припухлость в области лодыжек у пациентов, склонных к данным состояниям.

Увеличение плазменной концентрации эстрадиола может приводить к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений.

Флутамид должен с осторожностью применяться у пациентов с почечной недостаточностью.

Антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT. Перед применением препарата Флутамид у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или с наличием факторов, которые могут приводить к удлинению интервала QT, а также у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут стать

причиной удлинения интервала QT, врач должен оценить соотношение польза/риск, включая возможное развитие аритмии по типу «пируэт» у таких пациентов. Длительная терапия у пациентов без лекарственной или хирургической кастрации требует регулярного контроля спермограммы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период терапии необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости, головной боли, спутанности сознания).

Форма выпуска

Таблетки 250 мг.

По 10, 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку), и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

ООО «Озон Медика»

Россия, 445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ННТ, МГСТР. 3-я, здание 11,
строение 1, ком. 37.

Производитель:

ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии:

ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru