МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000216-210815
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Флутамид Сандоз®

таблетки 250 мг

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 210815 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочные действия Частота развития побочных эффектов изложена в соответствии со следующей градацией: *очень частые* - более 10%, *частые* - от 1до 10%, *не частые* - от 0,1% до 1%, *редкие* - от 0,01 до 0,1%, *очень редкие* - менее 0,01%. ***При применении препарата в монотерапии*** *Со стороны пищеварительной системы:* *частые*: диарея, тошнота, рвота, транзиторное нарушение функции печени, гепатит; *редкие:* изжога, диспепсия. *Со стороны обмена веществ:* *частые*: повышение аппетита;	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. ***Применение препарата в монотерапии*** Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления

редкие: анорексия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* *редкие:* «приливы» крови к лицу (ощущение тепла), отеки (лица, пальцев, стоп, голеней); *Со стороны нервной системы:* *частые:* нарушение сна; *редкие:* головная боль, головокружение, депрессия, тревожность. *Со стороны органов чувств:* *редкие:* нечеткость зрения. *Со стороны мочеполовой системы:* *очень частые:* гинекомастия и/или боли в области грудных желез, галакторея (эти явления исчезают после отмены лечения или снижения дозы препарата). *редкие:* снижение либидо, подавление сперматогенеза (при длительном лечении). *Со стороны кожных покровов:* *редкие:* экхимоз, прурит, реакции фоточувствительности, волчаночноподобный синдром. *Со стороны органов кроветворения:* *редкие:* лимфатические отеки. *Прочие:*	(гинекомастия и/или боль в области грудных желез, иногда сопровождающиеся галактореей) исчезают при прекращении приема или после снижения дозы препарата. *Инфекционные и паразитарные заболевания* *редко*: опоясывающий герпес. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)* *очень редко*: злокачественные новообразования молочных желез у мужчин. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *редко*: лимфогенные отеки. *Нарушения со стороны иммунной системы* *редко*: волчаночно-подобный синдром. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *часто*: повышение аппетита; *редко*: отсутствие аппетита (анорексия). *Нарушения психики* *часто*: бессонница;

редкие: боль в грудной клетке, слабость, недомогание, чувство жажды, новообразования грудной железы у мужчин (вторичные злокачественные опухоли), инфекция Herpes zoster; *частота возникновения неизвестна*: острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, ишемия миокарда, увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови. ***При лечении в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона*** <u>*Со стороны пищеварительной системы:*</u> *очень частые*: диарея, тошнота, рвота; *нечастые:* гепатит; *редкие:* абдоминальная боль, нарушение функции печени, желтуха (в том числе холестатичекая); *очень редкие:* печеночная энцефалопатия, некроз печени (эти побочные эффекты обычно обратимы после прекращения терапии, однако имелись сообщения о смертельных исходах вследствие выраженной печеночной недостаточности при	*редко*: беспокойство, депрессия. <u>*Нарушения со стороны нервной системы*</u> *редко*: головокружение, головная боль. <u>*Нарушения со стороны органа зрения*</u> *редко:* нечеткость зрения. <u>*Нарушения со стороны сердца*</u> *частота неизвестна*: удлинение интервала QT. <u>*Нарушения со стороны сосудов*</u> *редко*: «приливы» крови к лицу (ощущение тепла). <u>*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*</u> *часто*: диарея, тошнота, рвота; *редко*: неспецифические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, изжога, запор. <u>*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*</u> *часто*: гепатит. <u>*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*</u> *редко*: кожный зуд, экхимозы (кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки); *очень редко*: реакции фотосенсибилизации;

терапии флутамидом). *Со стороны обмена веществ:* *редкие:* анорексия; *очень редкие:* гипергликемия, ухудшение течения сахарного диабета. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* *очень частые:* «приливы» крови к лицу (ощущение тепла); *редкие:* повышение артериального давления, отеки (лица, пальцев, стоп, голеней); *очень редкие*: тромбоэмболия. *Со стороны нервной системы:* *редкие:* спутанность сознания, нервозность, чувство онемения, депрессия, тревожность, симптомы нарушения нервно-мышечной проводимости (оцепенение, парестезии, миалгия и/или миастения в руках, кистях, ступнях, ногах). *Со стороны мочеполовой системы:* *очень частые:* снижение либидо, импотенция; *нечастые:* гинекомастия; *редкие:* урогенитальный синдром (диспареуния, поллакиурия, никтурия, недержание мочи),	*частота неизвестна*: изменения волос. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *очень часто*: гинекомастия и/или боль в молочной железе, галакторея; *редко*: снижение либидо, снижение выработки семенной жидкости; *частота неизвестна*: повышение концентрации тестостерона в плазме крови (в начальном периоде терапии). *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *часто*: чувство усталости; *редко*: отеки, общая слабость, недомогание, чувство жажды, боль в груди. *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований* *часто*: преходящие нарушения функции печени. Сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований молочной железы у мужчин, получавших терапию флутамидом. В одном случае развитие злокачественного новообразования было отмечено на фоне

повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови; *очень редкие:* изменение окраски мочи от янтарной до желто-зеленой. *Со стороны кожных покровов:* *редкие:* экхимоз, прурит, сыпь, реакции фоточувствительности: эритема, изъязвление, образование волдырей, токсический эпидермальный некролиз. *Со стороны органов кроветворения:* *редкие:* анемия, лейкопения, тромбоцитопения; *очень редкие:* гемолитическая анемия, макроцитарная анемия, метгемоглобинемия, сульфогемоглобинемия. *Прочие:* *редкие:* боль в грудной клетке, одышка, интерстициальный отек легких; *частота возникновения неизвестна*: острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, ишемия миокарда.	предсуществующего узлового образования в молочной железе, выявленного за 3-4 месяца до начала терапии флутамидом у пациента с доброкачественной гипертрофией предстательной железы. После удаления и гистологического исследования была выявлена низкодифференцированная протоковая аденокарцинома. Другое сообщение описывает развитие гинекомастии через два месяца от начала терапии флутамидом и развитие новообразования – через 6 месяцев у пациента, получавшего терапию по поводу метастатического рака предстательной железы. Через 9 месяцев от начала терапии образование было удалено, при гистологическом исследовании выявлена низкодифференцированная протоковая аденокарцинома, T4N0M0 G3. ***Применение в комбинации с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ)*** Наиболее частыми побочными эффектами, развивающимися на фоне комбинированной терапии

	флутамидом и агонистами ГРГ, являются «приливы», снижение либидо, импотенция, диарея, тошнота и рвота. За исключением диареи, все перечисленные эффекты возникают со сходной частотой при монотерапии агонистами ГРГ. Частота развития гинекомастии по сравнению с монотерапией флутамидом значительно снижается при проведении комбинированной терапии. В клинических исследованиях не было выявлено достоверных различий между частотой развития данного нежелательного эффекта на фоне применения агонистов ГРГ в комбинации с флутамидом и плацебо. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *редко*: анемия, лейкопения, тромбоцитопения; *очень редко*: гемолитическая анемия, макроцитарная анемия, метгемоглобинемия, сульфогемоглобинемия. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *редко*: отсутствие аппетита

	(анорексия); *очень редко*: гипергликемия, усугубление тяжести течения сахарного диабета. *Нарушения психики* *редко*: беспокойство, депрессия. *Нарушения со стороны нервной системы* *редко*: спутанность сознания, нервозность, чувство онемения. *Нарушения со стороны сердца* *частота неизвестна*: удлинение интервала QT. *Нарушения со стороны сосудов* *очень часто*: «приливы» крови к лицу (ощущение тепла); *редко*: артериальная гипертензия; *частота неизвестна*: тромбоэмболия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *очень редко*: симптомы со стороны дыхательной системы, включая одышку, интерстициальная болезнь легких. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: диарея, тошнота, рвота; *редко*: неспецифические симптомы со

	стороны желудочно-кишечного тракта. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *нечасто*: гепатит; *редко*: печеночная недостаточность, желтуха; *очень редко*: холестатическая желтуха, печеночная энцефалопатия, некроз гепатоцитов, летальный исход, как проявления тяжелой печеночной недостаточности на фоне гепатотоксического действия препарата. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *редко*: кожная сыпь; *очень редко*: реакции фотосенсибилизации, эритема, изъязвление кожных покровов, эпидермальный некролиз. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *редко*: симптомы нарушения нервно-мышечной проводимости (оцепенение, парестезии, миалгия и/или миастения в руках, кистях, ступнях, ногах). *Нарушения со стороны почек и*

	мочевыводящих путей *редко:* поллакиурия, никтурия, недержание мочи; *очень редко*: изменение цвета мочи на янтарный или зеленовато-желтый цвет. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *очень часто*: снижение либидо, импотенция; *нечасто*: гинекомастия; *редко*: диспареуния. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *редко*: отеки, раздражение в месте введения. *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований* *редко*: повышение концентрации мочевины и/или креатинина в плазме крови. Также во время пострегистрационных испытаний флутамида сообщалось о развитии таких нежелательных эффектов, как острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, ишемия миокарда, микроузловые изменения ткани

	молочной железы. На сегодняшний день оценить частоту возникновения данных нежелательных эффектов не представляется возможным.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами При одновременном применении *непрямых антикоагулянтов* и флутамида возможно усиление антикоагулянтного действия (дозу антикоагулянтов следует подбирать под контролем протромбинового времени). При совместном применении флутамида и *теофилина* возможно повышение концентрации теофилина в плазме, поскольку последний подвергается первичному метаболизму изоферментом цитохрома CYP 1A2, отвечающим за преобразование флутамида в активный метаболит 2-оксифлутамид. При одновременном применении с другими лекарственными препаратами, метаболизирующихся в печени посредством изоферментов цитохрома P450 возможно повышение их концентрации в	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Взаимодействия между флутамидом и лейпрорелином не описано, тем не менее, при совместном назначении необходимо учитывать возможные побочные эффекты каждого из указанных препаратов. Следует тщательно контролировать протромбиновое время (ПВ) у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, вследствие возможности удлинения ПВ на фоне применения флутамида. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов. При совместном применении флутамида и теофиллина возможно повышение концентрации теофиллина в плазме крови, поскольку последний подвергается первичному метаболизму изоферментом цитохрома CYP 1A2, отвечающим за преобразование

плазме. Не следует во время лечения флутамидом употреблять алкоголь.	флутамида в активный метаболит 2-оксифлутамид. При одновременном применении с другими лекарственными препаратами, метаболизирующихся в печени изоферментами цитохрома Р450, возможно повышение их концентрации в плазме крови. На фоне терапии флутамидом, препараты, обладающие гепатотоксическим действием, следует назначать только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск терапии. Вследствие известного токсического воздействия флутамида на печень и почки следует избегать употребления алкоголя на фоне терапии препаратом. При проведении антиандрогенной терапии (андрогенной блокады) возможно удлинение интервала QT. В связи с этим следует соблюдать особую осторожность при необходимости назначения препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT и/или желудочковую тахикардию типа «torsades de pointes», включая антиаритмические препараты класса I (хинидин, дизопирамид), класса III

	(амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), другие антиаритмические препараты, а также метадон, моксифлоксацин, антипсихотические препараты и т.д.
Особые указания Лечение Флутамидом Сандоз® следует проводить под контролем активности "печеночных" трансаминаз в крови (1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев и далее 1 раз в 3 месяца). Необходимо прекратить лечение при появлении клинических симптомов и/или повышении активности функциональных "печеночных" ферментов более, чем в 2-3 раза. Больные должны получить рекомендацию незамедлительно обратиться к врачу при появлении первых симптомов нарушения функции печени, таких, как кожный зуд, потемнение мочи, тошнота, рвота, стойкая потеря аппетита, желтушность кожных покровов или склер, болезненные ощущения в правом подреберье или гриппоподобные симптомы.	**Особые указания** В случае наличия исходного нарушения функции печени долговременная терапия флутамидом должна назначаться только после тщательной оценки соотношения польза-риск от планируемой терапии. До начала применения препарата следует оценить функцию печени. Флутамид не должен назначаться, если активность «печеночных» трансаминаз превышает верхнюю границу нормы более чем в 2-3 раза. На фоне терапии флутамидом возможно развитие явлений гепатотоксичности, включая повышение активности «печеночных» трансаминаз, некроз гепатоцитов, развитие холестатической желтухи, печеночной энцефалопатии. Следует регулярно контролировать функцию печени у пациентов, получающих препарат. Поражение печени, как

Длительная терапия у пациентов без лекарственной или хирургической кастрации требует регулярного контроля сперматограммы. Во время лечения препаратом Флутамид Сандоз® необходимо использовать надежные методы контрацепции. Во время лечения возможно увеличение концентрации эстрадиола в плазме, что может приводить к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений.	правило, является обратимым и разрешается на фоне отмены препарата, тем не менее, возможно развитие летального исхода вследствие тяжелого поражения печени. В течение первых 4 месяцев терапии флутамидом следует ежемесячно контролировать активность «печеночных» трансаминаз, в дальнейшем их активность необходимо контролировать регулярно, а также при появлении клинических симптомов нарушения функции печени (кожный зуд, потемнение мочи, потеря аппетита, желтуха, болезненность в правом подреберье, появление необъяснимых гриппоподобных симптомов). Больные должны получить рекомендацию незамедлительно обратиться к врачу при появлении первых симптомов нарушения функции печени. В случае выявления вышеперечисленных клинических или лабораторных признаков поражения печени, желтухи (исключая наличие гистологически

	подтвержденного метастатического поражения печени), повышения активности «печеночных» трансаминаз в 2-3 раза выше верхней границы нормы (при отсутствии других причин), лечение флутамидом должно быть прекращено. Длительная терапия флутамидом без проведения лекарственной или хирургической кастрации требует регулярного контроля сперматограммы. Флутамид предназначен для применения только у пациентов мужского пола. Во время лечения препаратом Флутамид Сандоз® необходимо использовать надежные методы контрацепции. Следует соблюдать осторожность при применении флутамида у пациентов с нарушением функции почек. Во время лечения возможно повышение концентрации эстрадиола в плазме крови, что может предрасполагать к развитию тромбоэмболических осложнений. На фоне применения флутамида повышение концентрации тестостерона и/или эстрадиола в

	плазме крови может приводить к задержке жидкости в организме. В тяжелых случаях это может приводить к повышению риска развития ишемии миокарда и/или обострению хронической сердечной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при применении флутамида у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Флутамид может способствовать развитию отеков у предрасположенных пациентов. На фоне антиандрогенной терапии возможно развитие удлинения интервала QT. У пациентов с известным наличием удлинения интервала QT и/или получающих препараты, способные вызвать его удлинение, перед назначением флутамида следует тщательно оценить потенциальные преимущества и возможные риски терапии.
Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз» 123317, Москва Пресненская наб., д. 8, стр. 1	***Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:*** 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

Телефон: (495) 660-75-09 Факс: (495) 660-75-10.	телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»



Геворкян А.Е.