МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004340-130617
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флутамид-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Флутамид-ТЛ

Международное непатентованное наименование: флутамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество: флутамид – 250,0 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К25, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Оболочка пленочная: Опадрай II (желтый) 85F220031 [поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, титана диоксид, железа оксид желтый]

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антиандроген

Код АТХ: L02BB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флутамид является нестероидным антиандрогенным противоопухолевым препаратом. 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 является 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

Флутамид при приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, подвергаясь биотрансформации в печени. Метаболизируется с образованием основного биологически активного метаболита – α-гидроксилированного производного флутамида (2-оксифлутамида), максимальная концентрация которого достигается через 2 ч и обнаруживается в течение 8 ч после приема препарата. 94–96 % флутамида и 92–94 % активного метаболита связываются с белками плазмы. Период полувыведения активного метаболита – 6 ч (у пациентов пожилого возраста – 8 ч).

Выводится преимущественно почками (46 %), через кишечник – 4,2 % в течение 72 ч.

После многократного приема флутамида внутрь по 250 мг 3 раза в день равновесная концентрация препарата 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 препарата у пациентов, уже получающих терапию агонистами ГнРГ;
- у пациентов с хирургической кастрацией;
- у пациентов, у которых другие виды гормонотерапии были неэффективны или при непереносимости подобного лечения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к флутамиду или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Выраженная печеночная недостаточность.
- Детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с умеренно выраженной печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми

заболеваниями, у пациентов со склонностью к тромбозам, при врожденной непереносимости лактозы, лактазной недостаточности или глюкозо-галактозном синдроме мальабсорбции (так как в составе препарата содержится лактоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Флутамид не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают преимущественно после еды, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости.

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

В случае сочетанной терапии с агонистами ГнРГ оба препарата могут быть назначены одновременно или прием препарата Флутамид-ТЛ начинают за 3 дня до первого приема агониста ГнРГ.

Побочное действие

Монотерапия

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

Высокая частота развития гинекомастии, наблюдающаяся при монотерапии флутамидом, была значительно ниже при комбинированной терапии. В клинических исследованиях не наблюдалось существенного различия в отношении частоты развития гинекомастии

между группой, получавшей плацебо, и группой, получавшей флутамид (таблетки или капсулы) и агонист ГнРГ.

Нежелательные реакции 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 ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

При применении препарата в качестве монотерапии

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко: опоясывающий герпес.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Очень редко: злокачественные новообразования грудных 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;

Редко: беспокойство, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: «приливы» крови к лицу (ощущение тепла).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота, рвота;

Редко: неспецифические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, изжога, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: кожный зуд, экхимозы (кровоизлияния в кожу или слизистые оболочки);

Очень редко: реакции фотосенсибилизации;

Частота неизвестна: изменения структуры волос.

Нарушения со стороны половых органов и грудной железы

Очень часто: гинекомастия и/или боль в грудной железе, галактorея;

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.

* Имелось несколько сообщений о злокачественных новообразованиях грудной железы у пациентов-мужчин, принимающих флутамид в таблетках. 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 монотерапии 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 сыворотке; 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, лимфодемы,

повышения артериального давления, интерстициального пневмонита, диспноэ, кашля; частота их неизвестна.

При комбинированной терапии агонистами ГнРГ

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: повышение артериального давления;

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.

Нарушения со стороны половых органов и грудной 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.

Описаны случаи развития таких нежелательных эффектов, как острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, ишемия миокарда, микроузловые изменения ткани грудной железы. Оценить частоту возникновения данных нежелательных эффектов не представляется возможным.

Передозировка

Симптомы: при приеме в дозе 1500 мг/сут в течение 36 недель наблюдаются гинекомастия, напряженность в грудной железе, повышение активности аспартатаминотрансферазы. *Лечение:* промывание желудка. Специфического антидота не существует. При передозировке, если пациент в сознании и без спонтанной рвоты, следует вызвать рвоту. Необходимо применять симптоматическую терапию при постоянном наблюдении за пациентом и жизненно важными функциями. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие 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 у пациентов, получающих *пероральные антикоагулянты*, вследствие возможности удлинения протромбинового времени 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 CYP1A2 цитохрома P450, отвечающим за преобразование флутамида в активный метаболит 2-оксифлутамид.

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 возможно удлинение интервала QT. В связи с этим следует соблюдать особую осторожность при необходимости назначения препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT и/или привести к развитию аритмии по типу «пируэт», 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 должен назначать специалист.

При комбинированной терапии с агонистами ГнРГ рекомендуется начать прием флутамида по меньшей мере за 3 дня до приема агониста ГнРГ, так как в таком случае будут снижаться вероятность развития и тяжесть индуцированных агонистами ГнРГ побочных эффектов.

При комбинированной терапии с агонистами ГнРГ рекомендуется обратить внимание на контроль 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 печеночной недостаточности длительная терапия флутамидом должна применяться только после тщательной оценки соотношения польза–риск. Перед началом лечения должно быть проведено лабораторное исследование функции печени. Лечение флутамидом не должно начинаться при более чем 2–3-кратном повышении активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке.

Так как на фоне лечения флутамидом сообщалось о повышении активности «печеночных» трансаминаз, о развитии холестатической желтухи, некроза печени и печеночной энцефалопатии, необходимо рассмотреть возможность периодического лабораторного исследования функции печени. Функция печени обычно возвращалась в исходное состояние после отмены препарата; однако имелось 3 сообщения о смертельных исходах вследствие тяжелого поражения печени, связанного с применением флутамида. Соответствующие лабораторные исследования по оценке функции печени должны выполняться каждому пациенту один раз в месяц в течение первых 4 месяцев, а затем периодически или при развитии первых признаков/симптомов нарушения печеночной функции (зуд, потемнение мочи, устойчивая потеря аппетита, желтуха, напряжение в правом подреберье или не объяснимые 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 сыворотке у пациентов без патологических признаков.

Флутамид показан к применению только у пациентов мужского пола. Во время лечения должны соблюдаться меры по предотвращению зачатия.

Флутамид должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушенной почечной функцией.

Флутамид может вызывать повышение тестостерона, эстрадиола в плазме, приводя тем самым к задержке жидкости. 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.

Повышение уровня эстрадиола может способствовать развитию тромбоэмболических осложнений.

Мужчины, получающие длительную терапию флутамидом при отсутствии химической или хирургической кастрации, должны регулярно проверять спермограмму. Антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT. Перед назначением флутамида пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или наличием факторов, которые могут приводить к удлинению интервала QT, а также пациентам, принимающим 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль и спутанность сознания, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20, 84, 90 или 100 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

Каждую банку, 12 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или 2, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская