

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Флутамид, 250 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флутамид.

Каждая таблетка содержит 250 мг флутамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Метастазирующий рак предстательной железы, когда показано подавление действия тестостерона:

- в начале лечения в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (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.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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.

Способ применения

Внутрь, желательно после приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к флутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью 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).

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.

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 тромбозмболических 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Флутамид содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Во время лечения флутамидом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Флутамид показан к применению только у мужчин.

Лактация

Флутамид показан к применению только у мужчин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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).

	Монотерапия	Комбинированная терапия агонистами ГнРГ
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Редко:	Опоясывающий лишай	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>		
Очень редко:	Новообразования грудной железы у мужчин*	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Редко:	Лимфедема	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Очень редко:		Гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, метгемоглобинемия, сульфогемоглобинемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
Редко:	Волчаночноподобный синдром	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Часто:	Повышенный аппетит	
Редко:	Анорексия	Анорексия
Очень редко:		Гипергликемия, обострение сахарного диабета
<i>Психические нарушения</i>		
Часто:	Бессонница	
Редко:	Тревожность, депрессия	Депрессия, тревожность
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Редко:	Головная боль, головокружение	Спутанность сознания, нервозность, чувство онемения
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Редко:	Нарушение зрения	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		

Частота неизвестна:	Удлинение интервала QT	Удлинение интервала QT
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Очень часто:		«Приливы»
Редко:	«Приливы»	Повышение артериального давления
Очень редко:	Повышение артериального давления	
Частота неизвестна:		Тромбоэмболия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
Редко:	Интерстициальный пневмонит, диспноэ	
Очень редко:	Кашель	Легочные проявления (например, одышка), интерстициальное поражение легких.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
Очень часто:		Диарея, тошнота, рвота
Часто:	Диарея, тошнота, рвота	
Редко:	Желудочно-кишечные расстройства неясной этиологии, изжога, запор	Желудочно-кишечные расстройства неясной этиологии
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
Часто:	Гепатит	
Нечасто:		Гепатит
Редко:		Нарушение функции печени, желтуха
Очень редко:		Холестатическая желтуха, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярный некроз, гепатотоксичность с летальным исходом
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
Редко:	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.

Описание отдельных нежелательных реакций

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).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При приеме в дозе 1500 мг/сутки в течение 36 недель наблюдается гинекомастия, напряженность в грудной железе, повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Лечение

Промывание желудка. Специфического антидота нет. Симптоматическая терапия, постоянный контроль жизненно важных функций.

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L02BB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 ГнРГ. Органами-мишенями фармакологического действия флутамида являются предстательная железа и семенные пузырьки. Флутамид не обладает эстрогенной, антиэстрогенной, прогестагенной и антигестагенной активностью.

5.2. Фармакокинетические свойства

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-гидроксированного 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Крахмал кукурузный

Повидон-K25

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон Медика»

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

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

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Флутамид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.