

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.

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, без делительной риски.

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение метастазирующего рака 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

Лечение флутамидом должно назначаться специалистом.

Режим дозирования

По 250 мг 3 раза в день каждые 8 ч.

В случае достижения положительного эффекта препарат применяется до появления признаков прогрессирования опухолевого заболевания.

В случае одновременной терапии с агонистами ГнРГ, оба препарата могут быть назначены одновременно или прием флутамида 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

Таблетки принимают внутрь.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к флутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная 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, со склонностью к тромбозам и при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также при состояниях, предрасполагающих к интоксикации анилином (один из метаболитов флутамида - метиланилиновое производное): дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, курение, гемоглинопатия (М-гемоглобин).

При комбинированной терапии с агонистами ГнРГ рекомендуется начать прием флутамида 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 побочных эффектов.

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 флутамидом необходимо оценить функцию печени. Лечение флутамидом не должно начинаться при повышении активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови более чем в 2-3 раза.

Лечение флутамидом 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 флутамида 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.

Эндокринология и метаболизм

У мужчин на фоне комбинированной антиандрогенной терапии наблюдалось снижение толерантности к глюкозе, которое может проявляться как манифестация диабета или как нарушение гликемического контроля у пациентов с ранее диагностированным диабетом. У пациентов, получающих флутамид в комбинации с агонистами ГнРГ, необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) крови.

Опорно-двигательный аппарат / изменения минеральной плотности костей

Известно, что антиандрогенная терапия снижает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и увеличивает риск патологических переломов на фоне остеопороза. Риск переломов костей увеличивается с увеличением продолжительности комбинированной антиандрогенной терапии. Эти нарушения могут усиливаться на фоне уже существующего на момент постановки диагноза рака предстательной железы возрастного остеопороза.

МПКТ следует контролировать регулярно для выявления пациентов с повышенным риском переломов. МПКТ следует измерять до начала терапии, а затем не менее чем через год. Дальнейшие исследования можно проводить ежегодно у мужчин с МПКТ, близкой к остеопорозу, или у мужчин, у которых ожидаемая продолжительность жизни требует контроля за сниженной минеральной плотностью костной ткани.

У пациентов со значительными факторами риска снижения МПКТ и/или костной массы, например, при регулярном употреблении алкоголя и/или табака, наличии предполагаемого или диагностированного семейного анамнеза остеопороза, длительного применения лекарственных средств, которые могут уменьшать костную массу, таких как противосудорожные препараты или кортикостероиды, комбинированная андрогенная терапия может представлять дополнительный риск. У таких пациентов перед началом лечения необходимо тщательно оценить потенциальный риск и пользу.

Интерстициальный пневмонит

Сообщалось о случаях интерстициального пневмонита у пациентов, проходящих лечение флутамидом. В течение первых нескольких недель терапии пациентов следует наблюдать на предмет развития респираторных симптомов, таких как диспноэ.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

У пациентов, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, после начала лечения флутамидом отмечалось увеличение протромбинового времени. По этой причине рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени и может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта при совместном приеме флутамида с пероральными антикоагулянтами.

Сообщалось о случаях повышения концентрации теофиллина в плазме.

Одновременный прием другого потенциально гепатотоксичного лекарственного средства должен осуществляться только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

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

Поскольку антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT, следует очень тщательно оценивать одновременное применение флутамида и лекарственных средств, которые способствуют удлинению интервала QT, или лекарственных средств, которые могут привести к развитию аритмии по типу «пируэт», таких как противояритмические 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

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

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 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 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Наименования, используемые для каждой категории частоты, должны соответствовать стандартным терминам в соответствии со следующим правилом: 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 ($< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс системы органов	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	Новообразование грудной железы у мужчин*	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		

Редко	Лимфедема	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Очень редко		Гемолитическая анемия, макроцитарная анемия, метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
Редко	Волчаночноподобный синдром	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
Часто	Повышение аппетита	
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	Головокружение, головная боль	Чувство онемения, спутанность сознания, нервозность
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
Редко	Нарушение зрения	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
Неизвестно	Удлинение интервала QT	Удлинение интервала QT
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
Очень часто	Повышение артериального давления	«Приливы»
Редко	«Приливы»	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	Понос, тошнота, рвота	
Редко	Желудочно-кишечные расстройства неясной этиологии, изжога, запоры	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
Очень редко	Фотосенсибилизация	Фотосенсибилизация, эритема, изъязвление кожных покровов, эпидермальный некролиз
Частота неизвестна	Изменение структуры волос	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
Редко		Симптомы нейромышечных расстройств
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
Редко		Поллакиурия, никтурия,

		недержание мочи
Очень редко		Изменение цвета мочи на янтарный или зеленовато-желтый
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		
Очень часто	Гинекомастия и/или боль в грудной железе, галакторея	Снижение полового влечения, импотенция
Нечасто		Гинекомастия
Редко	Снижение полового влечения, уменьшение образования спермы	Диспареуния
Частота неизвестна	Повышение концентрации тестостерона в плазме крови (в начальном периоде терапии)	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
Часто	Повышенная утомляемость	
Редко	Отек, слабость, общее недомогание, жажда, боль в грудной клетке	Отек, раздражение в месте инъекции
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
Часто	Преходящее нарушение функции печени	
Редко		Повышение концентрации мочевины и концентрации креатинина в сыворотке 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 концентрации 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 их неизвестна

Сообщения 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 оповещения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, 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://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 аспаратаминотрансферазы.

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, фармакодинамические эффекты

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 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

При приеме внутрь препарат полностью и быстро всасывается.

Биотрансформация

Подвергается биотрансформации в печени с образованием биологически активного а-гидроксилированного производного (2-оксифлутамида). Время достижения максимальной концентрации активного метаболита - 2 часа, связь с белками 94- 96%.

Элиминация

Из организма препарат выводится преимущественно почками, приблизительно 4,2% выделяется с калом в течение 72 часов. Период полувыведения активного метаболита из

плазмы составляет около 6 часов (у пациентов пожилого возраста - 8 часов после однократного приема и 9,6 часов при стабильной концентрации).

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

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол, натрия лаурилсульфат, повидон К 30, целлюлоза микрокристаллическая 50 М, кремний диоксид коллоидный безводный, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 25 °С, в оригинальной упаковке (блистеры в пачке).

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка: по 21 таблетке в термосвариваемой контурной ячейковой упаковке (блистер) из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

Вторичная упаковка: по 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ФИНН ФАРМА»

119234, Российская Федерация, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Раменки, тер. Ленинские Горы, дом 1, строение 77, офис 104-1В

Телефон горячей линии по фармаконадзору +7 (800) 777 20 48.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ФИНН ФАРМА»

119234, Российская Федерация, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Раменки,
тер. Ленинские Горы, дом 1, строение 77, офис 104-1В

Телефон горячей линии по фармаконадзору +7 (800) 777 20 48.

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» <http://www.eurasiancommission.org>