

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**  
**ФЛУТАМИД (FLUTAMIDE)**

**Регистрационный номер: П N015647/01**

**Торговое название препарата: Флутамид**

**Международное непатентованное название: флутамид**

**Лекарственная форма: таблетки**

**СОСТАВ**

1 таблетка содержит:

действующее вещество: флутамид – 250,0 мг.

вспомогательные вещества: маннитол, натрия лаурилсульфат, повидон К 30, вода очищенная, микрокристаллическая целлюлоза, кремний диоксид коллоидный безводный, натрия гликолат крахмальный, магния стеарат.

**ОПИСАНИЕ**

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

**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 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**

При приеме внутрь препарат полностью и быстро всасывается, подвергаясь биотрансформации в печени с образованием биологически активного  $\alpha$ -гидроксилированного производного (2-оксифлутамида). Время достижения максимальной концентрации активного метаболита - 2 часа, связь с белками 94-96 %. Из организма препарат выводится преимущественно с мочой. Приблизительно 4,2 % выделяется с калом в течение 72 часов. Период полувыведения активного метаболита из плазмы составляет около 6 часов (у больных 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 стабильный уровень концентрации препарата и его активного метаболита в плазме достигался после четвертой дозы флутамида.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Лечение метастазирующего рака предстательной железы, когда показано подавление действия тестостерона:

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

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к флутамиду или к другим компонентам препарата.
- Выраженная печеночная недостаточность.

Флутамид следует применять с осторожностью у больных со сниженной функцией печени, 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-фосфат дегидрогеназы, курение, гемоглобинопатия (М гемоглобин).

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутрь по 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов. 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 флутамида начинают за три дня до первого приема агониста ГнРГ.

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

## **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.

При определении частоты использовались следующие общепринятые показатели: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), иногда (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), а также неизвестно (оценка на основании доступных данных не может быть выполнена).

<b>Класс системы органов</b>	<b>Монотерапия</b>	<b>Комбинированная терапия агонистами ГнРГ</b>
<b><i>Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях</i></b>		
Часто:	Преходящее нарушение функции печени	
Редко:		Повышение концентрации мочевины

		и креатинина в сыворотке крови
<b><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i></b>		
Редко:	Лимфедема	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Очень редко:		Гемолитическая анемия, макроцитарная анемия, метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия
<b><i>Нарушения со стороны нервной системы</i></b>		
Редко:	Головокружение, головная боль	Чувство онемения, спутанность сознания, нервозность
<b><i>Нарушения со стороны органа зрения</i></b>		
Редко:	Нарушение зрения	
<b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></b>		
Очень редко:		Легочные проявления (например, одышка), интерстициальное поражение легких
<b><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></b>		
Очень часто:		Диарея, тошнота, рвота
Часто:	Диарея, тошнота, рвота	
Редко:	Желудочно-кишечные расстройства неясной этиологии, изжога, запор	Желудочно-кишечные расстройства неясной этиологии
<b><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>		
Редко:		Урогенитальные симптомы
Очень редко:		Изменение цвета мочи на янтарный или зеленовато-желтый
<b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></b>		
Редко:	Зуд, экхимозы	Сыпь
Очень редко:	Фотосенсибилизация	Фотосенсибилизация, эритема, язвы, эпидермальный некролиз
<b><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i></b>		
Редко:		Симптомы нейромышечных расстройств

<b><i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i></b>		
Часто:	Повышенный аппетит	
Редко:	Анорексия	Анорексия
Очень редко:		Гипергликемия, обострение сахарного диабета
<b><i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i></b>		
Редко:	Опоясывающий лишай	
<b><i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i></b>		
Очень редко:	Новообразование грудной железы у мужчин*	
<b><i>Нарушения со стороны сердца</i></b>		
Неизвестно:	Удлинение интервала QT	Удлинение интервала QT
<b><i>Нарушения со стороны сосудов</i></b>		
Очень часто:		“Приливы”
Редко:	“Приливы”	Повышение артериального давления
Неизвестно:		Тромбоэмболия
<b><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></b>		
Часто:	Повышенная утомляемость	
Редко:	Отек, слабость, недомогание, жажда, боль в грудной клетке	Отек, раздражение в месте инъекции
<b><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></b>		
Редко:	СКВ-подобный синдром	
<b><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></b>		
Часто:	Гепатит	
Иногда:		Гепатит
Редко:		Нарушение функции печени, желтуха
Очень редко:		Холестатическая желтуха, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярный некроз, гепатотоксичность с летальным исходом
<b><i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i></b>		

Очень часто:	Гинекомастия и/или боль в грудной железе, галакторея	Снижение полового влечения, импотенция
Иногда:		Гинекомастия
Редко:	Снижение полового влечения, уменьшение образования спермы	
<b><i>Нарушения психики</i></b>		
Часто:	Бессонница	
Редко:	Тревожность, депрессия	Депрессия, тревожность

\* 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 три или четыре 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 два и шесть месяцев, соответственно, после начала монотерапии флутамидом по поводу распространенного рака предстательной железы. Через девять 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; частота их неизвестна.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

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 препарата, следует избегать чрезмерного употребления алкоголя.

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 лекарственные средства против аритмии класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т.д.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

В клинических исследованиях, в которых флутамид принимался в дозах до 1500 мг/сутки в течение периода до 36 недель, о серьезных неблагоприятных побочных реакциях не сообщалось. Имелись сообщения о гинекомастии, болезненности в грудной железе и некотором повышении уровня трансаминаз (АСТ). Связь обычной однократной дозы флутамида с симптомами передозировки или развитием угрожающих жизни состояний не установлена. Один пациент перенес прием однократной дозы, превышающей 5 г, без развития каких-либо побочных эффектов.

При передозировке, если больной в сознании и без спонтанной рвоты, следует вызвать рвоту. Может потребоваться промывание желудка. Поскольку флутамид в значительной степени связывается с белками, диализ может не принести никакой пользы при лечении передозировки. Необходимо применять симптоматическую терапию при постоянном наблюдении за больным и жизненно важными показателями.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Лечение флутамидом должно назначаться специалистом.

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

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 двух- или трехкратном 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 три 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 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 двух-, трехкратном 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 тромбоемболических 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 к вождению транспортных средств и управлению механизмами**

Исследования влияния флутамида на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами не проводились. Однако при появлении таких нежелательных явлений, как повышенная утомляемость, головокружение и помутнение сознания, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, 250 мг.

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.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

### **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС МЕСТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

#### **Производитель готовой лекарственной формы**

Орион Корпорейшн, Тенгстрёминкату 8, Турку, FI-20360, Финляндия

**Фасовщик (первичная упаковка)**

Орион Корпорейшн, Тенгстрёминкату 8, Турку, FI-20360, Финляндия

или

Орион Корпорейшн, Йоэнсуункату 7, Сало, FI-24100, Финляндия

**Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)**

Орион Корпорейшн, Тенгстрёминкату 8, Турку, FI-20360, Финляндия

или

Орион Корпорейшн, Йоэнсуункату 7, Сало, FI-24100, Финляндия

**Выпускающий контроль качества**

Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

*Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:*

ООО «Орион Фарма»

119034, Россия, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3

тел.: (495) 363-50-71/72/73,

факс: (495) 363-50-74