

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ФЛУТАМІД

(FLUTAMID)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* флутамід;

1 таблетка містить 250 мг флутаміду;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію лаурилсульфат, повідон К-30, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки блідо-жовтого кольору, двоопуклі, круглої форми, без оболонки.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби. Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях ендокринної системи. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Антиандрогенні засоби. Код АТХ L02B B01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Флутамід – антиандрогенний препарат з нестероїдною структурою. Флутамід та його метаболіти не мають агоністичних або антагоністичних властивостей відносно рецепторів глюкокортикоїдів, естрогену, прогестину та мінералокортикоїдів.

Флутамід блокує андрогенні рецептори клітин-мішеней у передміхуровій залозі, гіпоталамусі і гіпофізі та інгібує біологічні ефекти ендогенних андрогенів. Проте флутамід не пригнічує дію на андрогенопосередковану секрецію гонадотропін-рилізинг гормону (ГТРГ) гіпоталамусом та не впливає на чутливість гіпофіза до ГТРГ. Це призводить до підвищення вмісту гонадотропних гормонів (лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого), унаслідок чого відбувається стимуляція гіперпродукування тестостерону.

Флутамід і його метаболіти інгібують взаємодію дигідротестостерону з ядерними рецепторами андрогенів. Блокада рецепторів може також відбуватися на рівні клітинної мембрани і цитоплазми клітини. Основний метаболіт – 2-гідроксифлутамід. Його спорідненість із рецепторами андрогенів у 25 разів вища, ніж у флутаміду, що дає змогу розглядати його як активну форму флутаміду.

Комбінація флутаміду з хімічною або хірургічною кастрацією призводить до появи тестиккулярних та адреналових ефектів андрогенів.

#### *Фармакокінетика.*

Після перорального застосування Флутамід добре адсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 2 годин. Досліди з використанням міченого тритієм флутаміду свідчать про його швидкий метаболізм до біологічно активної форми – 2-гідроксифлутаміду та до інших метаболітів. Період напіврозпаду препарату становить 5- 6 годин. Існує приблизно 10 метаболітів флутаміду. Більш ніж 90 % флутаміду та 2-гідроксифлутаміду зв'язується з білками плазми крові. Елімінується переважно нирками. Приблизно 4 % прийнятої дози екскретується з калом.

#### Спеціальні групи

##### *Хвороби нирок та печінки*

Оскільки флутамід значною мірою метаболізується в печінці та виводиться переважно нирками, у пацієнтів із захворюваннями нирок та печінки можливий суттєвий вплив на шляхи виведення флутаміду та його метаболітів. Проте чітких рекомендацій щодо корекції дози флутаміду у разі захворюваннях нирок і печінки не визначено.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування місцевопоширеного або метастазуючого раку простати, як монотерапія (з або без орхідектомії) або в комбінації з агоністами лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ), у хворих, яким раніше не призначали ніякого лікування або які не реагують чи у яких розвинулась резистентність до гормональної терапії або її непереносимість, з метою досягнення максимальної андрогенної блокади.

У комбінованій терапії як один із засобів для лікування локально обмеженого раку простати B2 – C2 (T2b – T4), для зменшення об'єму пухлини, посилення контролю над пухлиною та збільшення періоду між загостреннями хвороби.

#### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до флутаміду або до допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Тяжка печінкова недостатність (базовий рівень печінкових ферментів слід оцінити до початку лікування).

Дитячий вік (до 18 років).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Взаємодії флутаміду з леупролідом не спостерігалось. Якщо флутамід та агоністи ЛГРГ застосовувати одночасно, потенціальний шкідливий ефект обох препаратів має бути розглянутий.

У пацієнтів, які одержують тривалу терапію варфарином, було відзначено збільшення протромбінового часу після застосування флутаміду. Тому необхідно підбирати оптимальну дозу антикоагулянту.

При сумісному застосуванні Флутаміду та теофіліну можливе збільшення концентрацій теофіліну у плазмі крові.

Необхідно уникати одночасного застосування Флутаміду та потенційно гепатотоксичних препаратів.

При одночасному застосуванні існує можливість взаємодії з парацетамолом та опіїдними анальгетиками.

Флутамід може уповільнювати метаболізм кортикостероїдів.

Під час лікування не слід вживати алкоголь.

Оскільки лікування андрогенної депривації може подовжувати інтервал QT, одночасне застосування Флутаміду з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, або лікарськими засобами, що здатні викликати тріпотіння/мерехтіння, такі як класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід) антиаритмічні лікарські засоби, метадон, моксифлоксацин, нейролептики і т.д., має бути ретельно оцінено.

### ***Особливості застосування.***

У складі комбінованої терапії з агоністами ЛГРГ терапію Флутамідом слід розпочинати як мінімум за 3 дні до призначення агоністів ЛГРГ, що сприяє менш вираженій запальній гіперемії, ніж у разі паралельного початку терапії.

Лікування слід проводити під наглядом лікаря.

При розладах функцій печінки тривале застосування флутаміду можливе тільки після ретельної оцінки імовірної користі та ризиків.

Перевірку функції печінки слід проводити до початку лікування. Лікування препаратом не слід розпочинати хворим з рівнями трансамінази у сироватці крові, що в 2-3 рази

перевищують верхню межу норми.

Перевірку функції печінки слід проводити протягом усього періоду лікування препаратом, особливо пацієнтам, яким не проводили орхієктомію, оскільки були відзначені такі побічні реакції, як холестатична жовтяниця, некроз печінки, зміна рівня трансаміназ та печінкова енцефалопатія. Відповідне лабораторне тестування слід проводити щомісяця протягом перших 4 місяців лікування і далі періодично, та при перших симптомах/ознаках дисфункції печінки (свербіж, темний колір сечі, стійка відсутність апетиту, жовтяниця, помірна болючість у правому верхньому квадранті живота або загальна слабкість).

Слід припинити лікування препаратом навіть при відсутності клінічних симптомів при лабораторному підтвердженні порушення функції печінки або наявності жовтяниці у разі відсутності підтверджених біопсією метастазів у печінці, якщо у хворого продовжує розвиватися жовтяниця або якщо рівні трансамінази у сироватці крові перевищили у 2–3 рази верхню межу норми. Порушення функцій печінки зазвичай буває оборотним після припинення лікування Флутамідом. Однак існують свідчення про летальні випадки внаслідок тяжкого ураження печінки, спричиненого застосуванням флутаміду.

При застосуванні Флутаміду може подовжуватися інтервал QT.

Лікар повинен оцінити співвідношення ризик-користь, в тому числі потенціал для розвитку аритмії по типу «пірует» (torsades de pointes), перед початком лікування Флутамідом у хворих з подовженням QT в анамнезі або факторами ризику подовження QT та у хворих, які отримують супутні лікарські засоби, які можуть подовжувати інтервал QT.

Препарат застосовувати тільки чоловікам. Під час терапії необхідно використовувати належні методи контрацепції.

Пацієнти з розладами функції нирок мають перебувати під ретельним наглядом під час терапії флутамідом. Пацієнтів слід проінформувати про те, що флутамід і лікарські засоби, призначені для медичної кастрації, необхідно застосовувати у поєднанні і не можна припиняти їх прийом або змінювати дози без попередньої консультації з лікарем.

У випадку ціанозу необхідно перевірити хворого на наявність метгемоглобінемії, яка може розвинути при передозуванні.

У пацієнтів, які не пройшли процедуру орхієктомії, при тривалому лікуванні препаратом необхідно періодично визначати кількість сперматозоїдів. Оскільки при лікуванні флутамідом підвищуються рівні тестостерону та естрадіолу у плазмі крові, можлива затримка рідини у тканинах організму. У тяжких випадках затримка рідини може призвести до підвищеного ризику стенокардії та серцевої недостатності, тому препарат необхідно з обережністю призначати пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи. Флутамід може загострити набряк або припухлість гомілковостопного суглоба у пацієнтів з тенденцією до розвитку цих симптомів. Крім того, зростання рівня естрадіолу може підвищити ризик розвитку тромбоемболії.

При тривалому прийомі Флутаміду може спостерігатися олігоспермія. У цьому разі

доцільним є регулярне проведення кількісного аналізу сперми.

#### Ендокринологія та метаболізм

Порушення толерантності до глюкози спостерігалось у чоловіків під час комбінованої андрогенної блокади. Це може проявлятися як дебют цукрового діабету або як недостатній глікемічний контроль у пацієнтів з наявним цукровим діабетом. Слід розглянути моніторинг рівня глюкози в крові та/або глікованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів, які отримують флутамід у комбінації з агоністами ЛГРГ.

#### Опорно-руховий апарат / зміни у щільності кісток

Відомо, що терапія андрогенами знижує щільність кісткової тканини і підвищує ризик остеопоротичних переломів. Ризик переломів зростає зі збільшенням тривалості комбінованої андрогенної блокади. Ці побічні ефекти можуть бути більш інтенсивними, якщо на момент діагностики раку передміхурової залози у пацієнта вже є остеопороз, пов'язаний з віком.

Вимірювання мінеральної щільності кісток необхідно проводити регулярно для виявлення у пацієнтів високого ризику переломів.

Мінеральну щільність кісток необхідно виміряти на початку терапії та не пізніше ніж через один рік після терапії. Додаткові вимірювання мінеральної щільності кісток можуть проводитися зі щорічними інтервалами у чоловіків, у яких показники мінеральної щільності кісток близькі до остеопорозу, або у чоловіків зі зниженими показниками мінеральної щільності кісток і цього вимагає очікувана тривалість життя.

У пацієнтів зі значними факторами ризику зниження мінеральної щільності кісток та/або кісткової маси, такими як постійне вживання алкоголю та/або паління, передбачуваний або підтверджений сімейний анамнез остеопорозу або постійне застосування лікарських засобів, які зменшують кісткову масу, таких як протиепілептичні засоби або кортикостероїди, комбінована андрогенна блокада може ще збільшити ризик. Таким пацієнтам необхідно ретельно оцінити ризики та користь перед початком терапії.

#### Інтерстиціальне захворювання легенів / пневмоніт

Повідомлялося про інтерстиціальне захворювання легенів у пацієнтів, які отримували лікування флутамідом. Протягом перших тижнів лікування пацієнтам необхідно контролювати респіраторні симптоми, такі як задишка.

Флутамід містить маніт, що може чинити м'яку проносну дію.

Флутамід містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат застосовувати тільки чоловікам. Під час терапії необхідно використовувати належні методи контрацепції.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Дослідження впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися. Під час лікування флутамідом можливі такі побічні реакції, як втомлюваність, запаморочення, часткове порушення свідомості. У таких випадках необхідно утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат приймати перорально по 1 таблетці (250 мг) 3 рази на добу після їди кожні 8 годин. Добова доза становить 750 мг.

У складі комбінованої терапії з агоністами ЛГРГ прийом Флутаміду слід розпочинати принаймні за 3 доби до початку терапії агоністами ЛГРГ.

Флутамід призначати за 8 тижнів до початку променевої терапії та продовжувати протягом усього її курсу або за 12 тижнів перед простатектомією.

Якщо лабораторні дослідження вказують на ураження печінки або жовтяницю, а у пацієнта немає метастазів, підтверджених біопсією, лікування флутамідом необхідно перервати або зменшити дозу, навіть якщо немає чітких рекомендацій щодо дозування (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

### ***Діти.***

Інформація щодо застосування препарату дітям (віком до 18 років) відсутня, тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів не показане.

### ***Передозування.***

В експериментах на тваринах флутамід призводив до гіпоактивності, пілоерекції, пригнічення дихання, зумовлював атаксію та/або сльозотечу, анорексію, седацію, блювання і метгемоглобінемію.

Клінічні дані свідчать, що прийом флутаміду в добовій дозі до 1500 мг протягом 36 тижнів не спричиняє серйозних побічних ефектів. Іноді виникають гінекомастія, нагрубання молочних залоз і скороминущі зміни рівнів печінкових трансаміназ. Одноразова доза флутаміду (до 5 г) не спричиняє симптомів передозування та не становить загрозу для життя.

Передозування або доза лікарського засобу, яка може обумовлювати симптоми

небезпечні для життя симптоми, не визначена.

Враховуючи високий ступінь зв'язування флутаміду з білками плазми крові, він не може бути виведений за допомогою діалізу. Як і при лікуванні передозування будь-якого лікарського засобу, слід враховувати можливість одночасного прийому кількох препаратів пацієнтом. Показано проведення загальних заходів щодо контролю і підтримки життєвих параметрів організму. Може бути потрібне промивання шлунка.

### ***Побічні реакції.***

При монотерапії найчастішими побічними реакціями при лікуванні препаратом Флутамід є гінекомастія та/або болісність у молочних залозах, що іноді супроводжується галактореєю. Зазначені реакції зникають після припинення лікування або зменшення дози.

Порушення з боку серцево-судинної системи виникають значно рідше порівняно з такими при застосуванні діетилстилбестролу.

При комбінованій терапії із застосуванням флутаміду та ЛГРГ- агоніста найчастішими побічними ефектами були відчуття жару, зниження лібідо, імпотенція, діарея, нудота та блювання. Зазначені побічні ефекти, за винятком діареї, спостерігаються при монотерапії ЛГРГ- агоністами з такою ж частотою.

Гінекомастія зазвичай виникає при терапії флутамідом, але при комбінованій терапії частота виникнення значно нижча. Під час клінічних випробувань суттєвих відмінностей не спостерігалось у частоті виникнення гінекомастії в групі плацебо та групі комбінованого лікування флутамідом з агоністом ЛГРГ.

Флутамід спричиняє тимчасове підвищення рівня печінкових трансаміназ внаслідок гепатиту.

У деяких випадках ураження печінки було смертельним.

Категорії частоти побічних ефектів визначаються таким чином: часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), надзвичайно рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

### ***При монотерапії***

#### **Інфекції та інвазії.**

*Рідко:* оперізувальний герпес.

#### **Порушення з боку кровотворної та лімфатичної системи.**

*Рідко:* лімфедема.

Анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, метгемоглобінемія, екхімози.

### Порушення харчування та обміну речовин.

*Часто:* підвищення апетиту.

*Рідко:* анорексія.

### Психічні розлади.

*Часто:* безсоння.

*Рідко:* депресія, тривожність.

### Порушення з боку нервової системи.

*Рідко:* запаморочення, головний біль.

Сонливість.

### Порушення з боку імунної системи.

*Рідко:* вовчакоподібний синдром.

### Порушення з боку органів зору.

*Рідко:* нечіткість зору.

### Порушення з боку серцево-судинної системи.

*Рідко:* припливи, гіпертензія.

*Частота невідома:* подовження інтервалу QT.

Серцево-судинні розлади.

### Порушення з боку органів дихання.

*Рідко:* диспное, пневмонія.

*Надзвичайно рідко:* кашель.

### Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

*Часто:* діарея, нудота, блювання, підвищення апетиту.

*Рідко:* неспецифічні скарги на функціонування шлунково-кишкового тракту, печія, запор.

Порушення функції шлунково-кишкового тракту, біль у ділянці шлунка, розлади шлунка, виразкоподібні болі, стоматит, диспепсія, коліт.

### Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

*Часто:* гепатит.

Жовтяниця, збільшення показників печінкових проб.



Зазвичай печінкові розлади зникають після відміни флутаміду; тяжкий токсичний гепатит, некроз печінки та печінкова енцефалопатія (ці побічні реакції зазвичай оборотні і зникають після відміни терапії). Відзначено поодинокі летальні випадки, пов'язані з ураженням печінки внаслідок застосування препарату.

#### Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Збільшення рівня сечовини та креатиніну в крові (ступінь тяжкості цього побічного ефекту зазвичай не вимагає зниження дози або припинення прийому препарату), зміна кольору сечі на зелений.

#### Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

*Рідко:* свербіж, підшкірні крововиливи, кропив'янка, екхімоз.

*Надзвичайно рідко:* фоточутливість.

Висипання, алопеція, на початку терапії флутамідом можливий розвиток оборотних змін структури волосся, зміна структури росту волосся, втрата волосся.

#### Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

*Дуже часто:* гінекомастія і/або біль у ділянці грудних залоз, галакторея.

*Рідко:* зниження лібідо, зменшення спермоутворення.

Зміни молочних залоз, на початку монотерапії флутамідом можливе збільшення рівня тестостерону у плазмі, яке має оборотний характер, біль у грудях.

#### Доброякісні та злоякісні пухлини.

*Надзвичайно рідко:* новоутворення у грудних залозах у чоловіків.

Було зареєстровано декілька випадків злоякісних новоутворень грудної залози у чоловіків, які отримували флутамід. У одному із зареєстрованих випадків було виявлено, що вже існуючий у пацієнта вузлик став злоякісним після 3–4 місяців застосування флутаміду як монотерапії доброякісної гіперплазії простати. Після хірургічного видалення було діагностовано низькодиференційовану протокову карциному. В іншому випадку йшлося про гінекомастію та пухлини, помічені відповідно через два і шість місяців після початку монотерапії флутамідом з приводу поширеного раку передміхурової залози.

Через дев'ять місяців після початку лікування пухлину було хірургічно видалено і діагностовано помірно диференційовану інвазивну протокову карциному у стадії T4N0M0, G3.

#### Загальні порушення.

*Часто:* підвищена втомлюваність.

*Рідко:* набряки, слабкість, нездужання, спрага, біль за грудниною.

Гарячка.

## Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

*Рідко:* м'язові спазми.

## Дослідження.

*Часто:* транзиторне порушення функції печінки.

При застосуванні флутаміду можливе підвищення рівня тестостерону в сироватці крові на початку лікування флутамідом.

У зв'язку з лікуванням флутамідом надходили повідомлення про випадки гострої ниркової недостатності, інтерстиціального нефриту та ішемії міокарда; частота їх виникнення невідома.

## *При комбінованій терапії*

## Порушення з боку кровотворної та лімфатичної систем.

*Рідко:* анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

*Надзвичайно рідко:* гемолітична анемія, макроцитарна анемія, метгемоглобінемія, сульфгемоглобінемія, мегалоцитарна анемія.

## Порушення метаболізму.

*Рідко:* анорексія.

*Надзвичайно рідко:* гіперглікемія, загострення цукрового діабету.

## Психічні розлади.

*Рідко:* депресія, тривожність.

Неспокій, невроз, сонливість, безсоння, дратівливість.

## Порушення з боку нервової системи.

*Рідко:* оніміння, сплутаність свідомості, нервозність, млявість.

Ознаки нервово-м'язових захворювань.

## Порушення з боку серцево-судинної системи.

*Дуже часто:* припливи.

*Рідко:* гіпертензія.

*Частота невідома:* тромбоемболія, подовження інтервалу QT.

Відзначалися випадки тромбоемболії, легеневої емболії, інфаркту міокарда.

Порушення з боку органів дихання, органів грудної порожнини та середостіння.

*Надзвичайно рідко:* легеневі симптоми (наприклад диспное), інтерстиціальне ураження легень.

Задишка.

Порушення з боку кишково-шлункового тракту.

*Дуже часто:* діарея, нудота, блювання.

*Рідко:* неспецифічні скарги на функціонування шлунково-кишкового тракту.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

*Нечасто:* гепатит.

*Рідко:* порушення функції печінки, жовтяниця.

*Надзвичайно рідко:* холестатична жовтяниця, печінкова енцефалопатія, некроз печінки, летальні випадки внаслідок тяжкого ураження печінки, пов'язаного із застосуванням флутаміду.

Підвищення рівня печінкових ферментів, білірубіну, залишкового азоту.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

*Рідко:* висипання.

*Надзвичайно рідко:* фоточутливість, еритема, виразки, епідермальний некроліз.

Свербіж, утворення пухирів.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів.

*Рідко:* симптоми з боку сечостатевої системи, зміна кольору сечі до бурштинового та жовто-зеленого.

Дизурія, зміна частоти сечовиділення.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

*Дуже часто:* зниження лібідо, імпотенція.

*Нечасто:* гінекомастія.

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

*Рідко:* нейром'язові симптоми (у тому числі м'язова слабкість, парестезії, судоми).

Артралгії, міалгії, знижена мінеральна щільність кісткової тканини.

Дослідження.

*Рідко:* підвищення сечовини та збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові.

#### Загальні порушення.

*Рідко:* набряк, подразнення у місці ін'єкції.

Відчуття жару, біль у ділянці живота.

#### Повідомлення про побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати блістер у зовнішній коробці для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 21 таблетці у блістері; по 4 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Орїон Корпорейшн/ Orion Corporation.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Джоенсуункату 7, 24100 Сало, Фінляндія/ Joensuukatu 7, 24100 Salo, Finland.