

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУТАН

(FLUTAN)

Склад:

діюча речовина: flutamide;

1 таблетка містить флутаміду 250 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, повідон, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовті круглі двоопуклі таблетки з рискою, діаметром майже 12 мм.

Фармакотерапевтична група. 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-релізинг-гормону (ГТРГ) гіпоталамусом або не впливає на чутливість гіпофіза до ГТРГ. Це призводить до підвищення вмісту гонадотропних гормонів (лютеїнізуючого і фолікулоstimулюючого), 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 дозволяє розглядати його як активну форму флутаміду.

Комбінація флутаміду з хімічною або хірургічною кастрацією призводить до появи тестикулярних 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування місцевопоширеного або метастазуючого раку простати як засіб монотерапії (з або без орхіектомії) або в комбінації з агоністами лютеїнізуючого гормону рилізинг-гормону (ЛГРГ) у хворих, яким раніше не призначали ніякого лікування, або лікування хворих, які не реагують чи у яких розвинулася 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 В2 - С2 (Т2b - Т4), 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 лікарського засобу.

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

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. Рекомендований ретельний контроль протромбінового часу, оскільки може виникнути потреба у коригуванні дози антикоагулянту.

При сумісному застосуванні флутаміду та теофіліну можливе збільшення концентрацій теофіліну у плазмі крові. Теофілін метаболізується, в основному, системою цитохрому CYP1A2 – провідним ферментом біотрансформації флутаміду в його активний метаболіт 2-гідроксифлутамід.

Необхідно уникати одночасного застосування флутаміду та потенційно гепатотоксичних препаратів.

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

Флутамід може уповільнювати метаболізм кортикостероїдів.

Під час лікування не слід вживати алкоголь.

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

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.

За пацієнтами потрібно уважно спостерігати, насамперед проводити перевірку функції печінки та сперматогенезу у пацієнтів, яким не проводили орхієктомію.

При розладах функцій печінки застосування флутаміду як тривалої терапії 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 трансамінази та печінкова енцефалопатія. Відповідне лабораторне тестування слід проводити щомісяця протягом перших 4 місяців лікування і далі періодично, а також при перших симптомах/ознаках дисфункції печінки (свербіж, темний колір сечі, стійка відсутність апетиту, жовтяниця, помірна болючість у правому верхньому квадранті живота або загальна слабкість).

При застосуванні флутаміду була відзначена зміна рівня трансаміназ, холестатична жовтяниця, некроз печінки та печінкова енцефалопатія. При лабораторному підтвердженні порушення функції печінки або жовтяниці у разі відсутності підтверджених біопсією метастазів у печінці лікування препаратом слід припинити, якщо у хворого продовжує розвиватися жовтяниця або якщо рівні трансамінази у сироватці крові перевищили у 2-3 рази верхню межу

норми, навіть при відсутності клінічних симптомів. Порушення функцій печінки зазвичай буває оборотним після припинення лікування флутамідом. Однак існують свідчення про летальні випадки внаслідок тяжкого ураження печінки, спричиненого застосуванням флутаміду.

Препарат застосовувати тільки чоловікам. Під час терапії необхідно застосовувати 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 їхній прийом або змінювати дози без попередньої консультації з лікарем. Флутамід виводиться переважно нирками. Дозування може потребувати коригування для пацієнтів з нирковою недостатністю. Повідомлялося про підвищений рівень креатиніну в сироватці крові.

У випадку ціанозу необхідно перевірити хворого на наявність метгемоглобінемії, яка може розвинути при передозуванні. У пацієнтів із прихованим або фактичним дефіцитом G-6-P може розвинути метгемоглобінемія.

У пацієнтів, які не пройшли процедуру орхіектомії, 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, тому препарат необхідно з обережністю призначати пацієнтам з хворобами серця. Крім того, зростання рівня естрадіолу може підвищити ризик розвитку тромбоемболії.

При тривалому прийомі флутаміду може спостерігатися олігоспермія. У цьому разі доцільним є проведення кількісного аналізу сперми.

При застосуванні флутаміду може подовжуватися інтервал QT.

Лікар повинен оцінити співвідношення «ризик — користь», в тому числі потенціал для розвитку аритмії 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.

Зростання рівня естрадіолу підвищує ризик розвитку тромбоемболії.

Оскільки препарат містить лактозу, його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат застосовувати тільки чоловікам. У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність була пов'язана з антиандрогенною активністю діючої речовини. Під час терапії необхідно застосовувати 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. Зазвичай препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, але в поодиноких випадках можливі підвищена втомлюваність, запаморочення, часткове порушення свідомості. У таких випадках необхідно утримуватись від керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб 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 препарату можна розпочинати одночасно або за 3 доби до початку терапії агоністами ЛГРГ.

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

Печінкова недостатність. Для пацієнтів із печінковою недостатністю довготривале застосування Флутану можливе, коли очікувана користь перевищує можливий ризик.

Пацієнти літнього віку. Немає спеціальних рекомендацій щодо застосування Флутану.

Ниркова недостатність. Флутамід має високу здатність до зв'язування з білками та не виводиться за допомогою діалізу.

Діти. Інформація щодо застосування флутаміду дітям відсутня, тому застосування препарату цій категорії пацієнтів не показане.

Передозування.

В експериментах на тваринах флутамід спричиняв гіпоактивність, пілоерекцію, уповільнював частоту дихання, зумовлював атаксію та/або сльозотечу, анорексію, седацію, блювання і метгемоглобінемію.

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.

Симптоми передозування, які б загрожували життю людини, невідомі.

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 знадобитися промивання шлунка.

Побічні реакції.

При монотерапії найчастішими побічними реакціями при лікуванні флутамідом 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 діетилstilбестролу.

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.

Частота проявів гінекомастії при комбінованій терапії флутамідом та ЛГРГ-агоністом значно нижча порівняно з такою у разі монотерапії флутамідом та істотно не відрізняється від частоти при прийомі плацебо.

Флутамід спричиняє тимчасове підвищення рівня печінкових трансаміназ внаслідок гепатиту.

У деяких випадках ураження печінки було смертельним.

Побічні ефекти, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення. Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), надзвичайно рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути розрахована за наявними даними). Курсивом виділено побічні реакції з постмаркетингового досвіду.

При монотерапії.

Інфекції та інвазії: рідко – оперізувальний герпес.

Новоутворення доброякісні та злоякісні (у тому числі кісти та поліпи): надзвичайно рідко – новоутворення у грудній залозі у чоловіків*. Було зареєстровано декілька випадків злоякісних новоутворень грудної залози у чоловіків, які отримували флутамід.

Кров і лімфатична система: рідко – набряк, екхімоз, лімфоедема, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, метгемоглобінемія.

Імунна система: рідко – вовчакоподібний синдром.

Метаболізм і розлади травлення: часто – підвищений апетит; рідко – анорексія.

Психіатричні розлади: часто – безсоння, рідко – неспокій, депресія.

Нервова система: рідко – запаморочення, головний біль, сонливість.

Орган зору: рідко – нечіткість зору.

Серцево-судинна система: рідко – припливи, гіпертензія, серцево-судинні розлади; частота невідома – подовження QT.

Дихальна система: рідко – диспное, пневмонія; надзвичайно рідко – кашель.

Шлунково-кишковий тракт: часто – діарея, нудота, блювання, підвищення апетиту; рідко – неспецифічні скарги на функціонування шлунково-кишкового тракту, диспепсичні розлади, виразкоподібний біль, печія, запори, порушення функції шлунково-кишкового тракту, біль у ділянці шлунка, розлади шлунка, стоматит, коліт.

Гепатобіліарна система: часто – гепатити, 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.

Нирки та сечовивідні шляхи.

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.

Шкіра та підшкірні тканини: рідко – свербіж, підшкірні крововиливи, кропив'янка, екхімоз, висипання, алопеція, на початку терапії флутамідом можливий розвиток оборотних змін структури волосся, зміна структури росту волосся, втрата волосся; надзвичайно рідко – реакції фоточутливості.

Опорно-рухова система: рідко – м'язові спазми.

Репродуктивна система та молочні залози: З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія та/або біль у ділянці грудних залоз, галакторея, зниження лібідо, зменшення спермоутворення, зміни молочних залоз, на початку монотерапії флутамідом можливе збільшення рівня тестостерону у плазмі крові, що має оборотний характер, біль у грудях.

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

Загальні розлади: часто – підвищена втомлюваність; рідко – слабкість, спрага, біль у грудях, набряки, тривожність, гарячка.

Зміни лабораторних показників: часто – мінущі порушення функції печінки.

При комбінованій терапії.

Кров і лімфатична система: рідко – анемія, лейкопенія, набряк, тромбоцитопенія; надзвичайно рідко – гемолітична анемія, макроцитарна анемія, метгемоглобінемія, сульфгемоглобінемія, мегалоцитарна анемія.

Метаболізм і розлади травлення: рідко - анорексія; надзвичайно рідко - гіперглікемія, загострення перебігу цукрового діабету.

Психіатричні розлади: рідко - неспокій, депресія, тривожність, невроз, сонливість, безсоння, дратівливість.

Нервова система: рідко - оніміння, сонливість, сплутаність свідомості, нервозність, млявість. Ознаки нервово-м'язових захворювань.

Серцево-судинна система: дуже часто - припливи; рідко - артеріальна гіпертензія; частота невідома - тромбоемболія, подовження інтервалу QT. Відзначалися випадки тромбофлебіту, легеневої емболії, інфаркту міокарда.

Дихальна система: надзвичайно рідко - легеневі симптоми (наприклад диспное), задишка, інтерстиціальні захворювання легень.

Шлунково-кишковий тракт: дуже часто - діарея, нудота, блювання; рідко - абдомінальний біль, неспецифічні скарги на функціонування шлунково-кишкового тракту.

Гепатобіліарна система: нечасто - гепатит; рідко - порушення функції печінки, жовтяниця; надзвичайно рідко - холестатична жовтяниця, печінкова енцефалопатія, печінковий некроз, випадки серйозного пошкодження печінки з летальним наслідком, підвищення рівня печінкових ферментів, білірубину, залишкового азоту.

Шкіра та підшкірні тканини: рідко - висипання; надзвичайно рідко - реакції фоточутливості, еритема, виразки, свербіж, утворення пухирів, епідермальний некроліз.

Опорно-рухова система: рідко - артралгія, міалгія, нейром'язові симптоми (у тому числі м'язова слабкість, парестезії, судоми), знижена мінеральна щільність кісткової тканини.

Сечовидільна система: рідко - симптоми з боку сечостатевої системи, дизурія, зміни частоти сечовипускання; надзвичайно рідко - зміна кольору сечі від жовто-янтарного до жовто-зеленого.

Репродуктивна система: дуже часто - зниження лібідо, імпотенція, припливи; рідко - гінекомастія.

Загальні розлади: рідко - набряк, відчуття жару, біль у ділянці живота, подразнення в місці ін'єкції.

Зміни лабораторних показників: часто - порушення функції печінки; рідко - підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня креатиніну плазми крові.

*Надійшло два повідомлення про злоякісні новоутворення у грудній залозі у чоловіків при застосуванні флутаміду. Одне стосувалося загострення у зв'язку з наявністю вузла, який було виявлено за три-чотири місяці до початку монотерапії флутамідом, у пацієнта з доброякісною гіпертрофією простати. Після видалення це було діагностовано як погано диференційована протокова карцинома. Інше повідомлення стосувалося гінекомастії та вузликів, знайдених через два та шість місяців відповідно після початку монотерапії флутамідом для лікування карциноми передміхурової залози. Через дев'ять місяців після початку терапії вузол видалляли та діагностували помірно диференційовану інвазивну дуктальну пухлину, стадійну T4NOMO,

G3, без поширення метастазів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період після реєстрації лікарського засобу важливі. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про випадки будь-яких побічних реакцій за допомогою системи фармаконагляду України.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі ЛТД (Центральний Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1-10 вул. Константинуполес, Лімасол, 3011, Кіпр/1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.