

## **Состав**

*действующее вещество:* флутамид;

1 таблетка содержит 250 мг флутамида;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), натрия лаурилсульфат, повидон К-30, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмальгликолят (тип А), стеарат магния.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки бледно-желтого цвета, двояковыпуклые, круглой формы, без оболочки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие лекарственные средства. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях эндокринной системы. Антагонисты гормонов и подобные средства. Антиандрогенные средства. Код АТХ L02B B01.

## **Фармакодинамика**

Флутамид – антиандрогенный препарат с нестероидной структурой. Флутамид и его метаболиты не обладают агонистическими или антагонистическими свойствами в отношении рецепторов глюкокортикоидов, эстрогена, прогестина и минералокортикоидов.

Флутамид блокирует андрогенные рецепторы клеток-мишеней в предстательной железе, гипоталамусе и гипофизе и ингибирует биологические эффекты эндогенных андрогенов. Однако флутамид не подавляет действие на андрогенопосредованную секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (ГТРГ) гипоталамусом и не влияет на чувствительность гипофиза к ГТРГ. Это приводит к повышению содержания гонадотропных гормонов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего), вследствие чего происходит стимуляция гиперпродуцирования тестостерона.

Флутамид и его метаболиты ингибируют взаимодействие дигидротестостерона с ядерными рецепторами андрогенов. Блокада рецепторов может происходить на уровне клеточной мембраны и цитоплазмы клетки. Основной метаболит – 2-

гидроксифлутамид. Его родство с рецепторами андрогенов в 25 раз выше, чем у флутамида, что позволяет рассматривать его как активную форму флутамида.

Комбинация флутамида с хим или хирургической кастрацией приводит к появлению тестикулярных и адреналовых эффектов андрогенов.

### **Фармакокинетика**

После перорального применения Флутамид хорошо адсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 2 часов. Опыты с использованием меченого тритием флутамида свидетельствуют о его быстром метаболизме к биологически активной форме – 2-гидроксифлутамиду и другим метаболитам. Период полураспада препарата составляет 5-6 часов. Существует примерно 10 метаболитов флутамида. Более 90% флутамида и 2-гидроксифлутамида связывается с белками плазмы крови. Элиминируется преимущественно почками. Приблизительно 4% принятой дозы экскретируется с калом.

### **Показания**

Лечение местнораспространенного или метастазирующего рака простаты, как монотерапия (с или без орхидэктомии) или в комбинации с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), у больных, которым ранее не назначали никакого лечения или не реагирующих или у которых развилась резистентность к гормональной терапии или ее непереносимость, с целью достижения максимальной андрогенности. блокады.

В комбинированной терапии как одно из средств лечения локально ограниченного рака простаты В2-С2 (Т2b-Т4), для уменьшения объема опухоли, усиления контроля над опухолью и увеличения периода между обострениями болезни.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к флутамиду или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Тяжелая печеночная недостаточность (базовый уровень печеночных ферментов следует оценить до начала лечения).

Детский возраст (до 18 лет).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Взаимодействия флутамида с леупролидом не наблюдалось. Если флутамид и агонисты ЛГРГ применять одновременно, потенциальный вредный эффект обоих препаратов должен быть рассмотрен.

У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, было отмечено увеличение протромбинового времени после применения флутамида. Поэтому необходимо подбирать оптимальную дозу антикоагулянта.

При совместном применении Флутамида и теофиллина возможно увеличение концентраций теофиллина в плазме крови.

Необходимо избегать одновременного применения Флутамида и потенциально гепатотоксических препаратов.

При одновременном применении существует возможность взаимодействия с парацетамолом и опиоидными анальгетиками.

Флутамид может замедлять метаболизм кортикостероидов.

Во время лечения не следует употреблять алкоголь.

Поскольку лечение андрогенной депривации может удлинять интервал QT, одновременное применение Флутамида с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, или лекарственными средствами, способными вызвать трепетание/мерцание, такие как класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмические лекарственные средства, метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т.д., должны быть тщательно оценены.

## **Особенности применения**

В составе комбинированной терапии с агонистами ЛГРГ терапию Флутамидом следует начинать как минимум за 3 дня до назначения агонистов ЛГРГ, что способствует менее выраженной воспалительной гиперемии, чем при параллельном начале терапии.

Лечение следует проводить под наблюдением врача.

При расстройствах функций печени длительное применение флутамида возможно только после тщательной оценки вероятной пользы и риска.

Проверку функции печени следует проводить до начала лечения. Лечение препаратом не следует начинать больным с уровнями трансаминазы в сыворотке крови, которые в 2–3 раза превышают верхнюю границу нормы.

Проверку функции печени следует проводить в течение всего периода лечения препаратом, особенно пациентам, которым не проводили орхиэктомию, поскольку были отмечены побочные реакции, как холестатическая желтуха, некроз печени, изменение уровня трансаминаз и печеночная энцефалопатия. Соответствующее лабораторное тестирование следует проводить ежемесячно в течение первых 4 месяцев лечения и далее периодически и при первых симптомах/признаках дисфункции печени (зуд, темный цвет мочи, стойкое отсутствие аппетита, желтуха, умеренная болезненность в правом верхнем квадранте живота или общая слабость).

При лабораторном подтверждении нарушения функции печени или желтухи при отсутствии подтвержденных биопсией метастазов в печени лечение препаратом следует прекратить, если у больного продолжает развиваться желтуха или если уровни трансаминазы в сыворотке крови превысили в 2–3 раза верхний предел нормы, даже при отсутствии клинических. Нарушение функций печени обычно бывает обратимым после прекращения лечения Флутамидом. Однако существуют указания на летальные случаи вследствие тяжелого поражения печени, вызванного применением флутамида.

При применении Флутамида может удлиняться интервал QT.

Врач должен оценить соотношение риск-польза, в том числе потенциал для развития аритмии по типу «пируэт» (*torsades de pointes*), перед началом лечения Флутамидом у больных с удлинением QT в анамнезе или факторами риска удлинения QT и у больных, получающих сопутствующие лекарственные средства, которые могут удлинять QT-интервал.

Препарат применять только для мужчин. Во время терапии необходимо использовать соответствующие методы контрацепции.

Пациенты с нарушениями функции почек должны находиться под наблюдением во время терапии флутамидом. Пациентов следует проинформировать о том, что флутамид и лекарственные средства, предназначенные для медицинской кастрации, следует применять в сочетании и нельзя прекращать их прием или изменять дозы без предварительной консультации с врачом.

В случае цианоза необходимо проверить больного с наличием метгемоглобинемии, которая может развиваться при передозировке.

У пациентов, не прошедших процедуру орхиэктомии, при длительном лечении препаратом необходимо периодически определять количество сперматозоидов. Поскольку при лечении флутамидом повышаются уровни тестостерона и эстрадиола в плазме крови, возможна задержка жидкости в тканях организма, поэтому препарат необходимо с осторожностью назначать пациентам со стенокардией и другими сердечными заболеваниями. Флутамид может обострить отек или припухлость голеностопного сустава у пациентов с тенденцией к развитию этих симптомов. Кроме того, рост уровня эстрадиола может повысить риск развития тромбоза.

При продолжительном приеме Флутамида может наблюдаться олигоспермия. В этом случае целесообразно регулярное проведение количественного анализа спермы.

Флутамид содержит маннит, что может оказывать мягкое слабительное действие.

Флутамид содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободен от натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследования влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводились. При лечении флутамидом возможны такие побочные реакции, как утомляемость, головокружение, частичное нарушение сознания. В таких случаях следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Препарат применять только для мужчин. Во время терапии необходимо использовать соответствующие методы контрацепции.

### **Способ применения и дозы**

Препарат принимать перорально по 1 таблетке (250 мг) 3 раза в сутки после еды. 8 часов. Суточная дозировка составляет 750 мг.

В составе комбинированной терапии с агонистами ЛГРГ прием Флутамида следует начинать по крайней мере за 3 суток до начала терапии агонистами ЛГРГ.

Флутамид назначать за 8 недель до начала лучевой терапии и продолжать в течение всего ее курса или за 12 нед перед простатэктомией.

## **Дети**

Информация о применении препарата детям (до 18 лет) отсутствует, поэтому применение препарата этой категории пациентов не показано.

## **Передозировка**

В экспериментах на животных флутамид приводил к гипоактивности, пилорекции, замедлял частоту дыхания, обуславливал атаксию и/или слезотечение, анорексию, седацию, рвоту и метгемоглобинемию.

Клинические данные свидетельствуют, что прием флутамида в суточной дозе до 1500 мг в течение

36 недель не вызывает серьезных побочных эффектов. Иногда возникают гинекомастия, нагрубание молочных желез и преходящие изменения уровней печеночных трансаминаз. Однократная доза флутамида (до 5 г) не вызывает симптомов передозировки и не представляет угрозы для жизни.

Симптомы передозировки, которые угрожали бы жизни человека, неизвестны.

Учитывая высокую степень связывания флутамида с белками плазмы крови, он не может быть выведен посредством диализа. Как и при лечении передозировки любого лекарственного средства следует учитывать возможность одновременного приема нескольких препаратов пациентом. Показано проведение общих мер по контролю и поддержанию жизненных параметров организма. Может потребоваться промывание желудка.

## **Побочные реакции**

При монотерапии наиболее частыми побочными реакциями при лечении препаратом Флутамид является гинекомастия и/или болезненность в молочных железах, иногда сопровождающаяся галактореей. Указанные реакции исчезают после прекращения лечения или уменьшения дозы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы возникают значительно реже по сравнению с таковыми при применении диэтилстилбестрола.

При комбинированной терапии с применением флутамида и ЛГРГ-агониста наиболее частыми побочными эффектами были ощущение жара, снижение либидо, импотенция, диарея, тошнота и рвота. Указанные побочные эффекты, за

исключением диареи, наблюдаются при монотерапии ЛГРГ-агонистами с такой же частотой.

Частота проявлений гинекомастии при комбинированной терапии флутамидом и ЛГРГ-агонистом значительно ниже по сравнению с таковой при монотерапии флутамидом и существенно не отличается от частоты при приеме плацебо.

Флутамид приводит к временному повышению уровня печеночных трансаминаз вследствие гепатита.

В некоторых случаях поражение печени было смертельным.

### При монотерапии

#### *Инфекции и инвазии.*

Редко: опоясывающий герпес.

#### *Со стороны кроветворной и лимфатической системы.*

Редко: лимфедема.

Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, метгемоглобинемия, экхимоза.

#### *Нарушение питания и обмен веществ.*

Часто: повышение аппетита.

Редко: анорексия.

#### *Психические расстройства.*

Часто: бессонница.

Редко депрессия, тревожность.

#### *Со стороны нервной системы.*

Редко: головокружение, головные боли.

Сонливость.

#### *Со стороны иммунной системы.*

Редко: волчовидный синдром.

#### *Со стороны органов зрения.*

Редко: нечеткость зрения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.*

Редко: приливы, гипертензия.

Частота неизвестна: удлинение интервала QT.

Сердечно-сосудистые расстройства.

*Со стороны органов дыхания.*

Редко: диспноэ, пневмония.

Очень редко: кашель.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Часто: диарея, тошнота, рвота, повышение аппетита.

Редко: неспецифические жалобы на функционирование желудочно-кишечного тракта, изжога, запор.

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта, боли в области желудка, расстройства желудка, язвенные боли, стоматит, диспепсия, колит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Часто гепатит.

Желтуха, увеличение показателей печеночных проб.

Обычно печеночные расстройства исчезают после отмены флутамида; тяжелый токсический гепатит, некроз печени и печеночная энцефалопатия (эти побочные реакции обычно обратимы и исчезают после отмены терапии). Отмечены единичные летальные случаи, связанные с поражением печени в результате применения препарата.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей.*

Увеличение уровня мочевины и креатинина в крови (степень тяжести этого побочного эффекта обычно не требует снижения дозы или прекращения приема препарата), изменение цвета мочи на зеленый.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Редко: зуд, подкожные кровоизлияния, крапивница, экхимоз.

Очень редко: фоточувствительность.

Сыпь, алопеция, в начале терапии флутамидом возможно развитие обратимых изменений структуры волос, изменение структуры роста волос, потеря волос.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Очень часто: гинекомастия и/или боли в области грудных желез, галакторея.

Редко: понижение либидо, уменьшение спермообразования.

Изменения молочных желез, в начале монотерапии флутамидом возможно увеличение уровня тестостерона в плазме, которое имеет обратимый характер, боль в груди.

*Доброкачественные и злокачественные опухоли.*

Очень редко: новообразование в грудных железах у мужчин.

Было зарегистрировано несколько случаев злокачественных новообразований грудной железы у мужчин, получавших флутамид.

*Общие нарушения.*

Часто: повышенная утомляемость.

Редко отеки, слабость, тревожность, жажда, боль за грудиной.

Горячка.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.*

Редко: мышечные спазмы.

*Исследование.*

Часто: транзиторное нарушение функции печени.

*При комбинированной терапии*

*Со стороны кроветворной и лимфатической систем.*

Редко анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Очень редко: гемолитическая анемия, макроцитарная анемия, метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия, мегалоцитарная анемия.

Нарушение метаболизма.

Редко: анорексия.

Чрезвычайно редко: гипергликемия, обострение сахарного диабета.

*Психические расстройства.*

Редко депрессия, тревожность.

Беспокойство, невроз, сонливость, бессонница, раздражительность.

*Со стороны нервной системы.*

Редко: онемение, спутанность сознания, нервозность, вялость.

Признаки нервно-мышечных болезней.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.*

Очень часто: приливы.

Редко: гипертензия.

Частота неизвестна: тромбоэмболия, удлинение интервала QT.

Отмечались случаи тромбофлебита, легочной эмболии, инфаркта миокарда.

*Со стороны органов дыхания, органов грудной полости и средостения.*

Чрезвычайно редко: легочные симптомы (например диспноэ), интерстициальное поражение легких.

Одышка.

*Со стороны кишечно-желудочного тракта.*

Очень часто: диарея, тошнота, рвота.

Редко неспецифические жалобы на функционирование желудочно-кишечного тракта.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Нечасто: гепатит.

Редко: нарушение функции печени, желтуха.

Очень редко: холестатическая желтуха, печеночная энцефалопатия, некроз печени, летальные случаи вследствие тяжелого поражения печени, связанного с применением флутамида.

Повышение уровня печеночных ферментов, билирубина, остаточного азота.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Редко: сыпь.

Очень редко: фоточувствительность, эритема, язвы, эпидермальный некролиз.

Зуд, образование волдырей.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей.*

Редко: симптомы со стороны мочеполовой системы, изменение цвета мочи в янтарный и желто-зеленый.

Дизурия, изменение частоты мочеотделения.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Очень часто: снижение либидо, импотенция.

Нечасто: гинекомастия.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.*

Редко: нейромышечные симптомы (в том числе мышечная слабость, парестезии, судороги).

Артралгии, миалгии, пониженная минеральная плотность костной ткани.

*Исследование.*

Редко повышение мочевины и увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови.

*Общие нарушения.*

Редко отек, раздражение в месте инъекции.

Ощущение жара, боли в области живота.

**Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить блистер в наружной коробке для защиты от воздействия света. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 21 таблетке в блистере; по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Орион Корпорейшн/ Orion Corporation.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Джоэнсуунката 7, 24100 Сало, Финляндия/ Joensuukatu 7, 24100 Salo, Finland.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).