

# 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 ендogenous андрогенів. Проте флутамід не пригнічує дію на андрогенопосередковану секрецію гонадотропін-рилізінг гормону (ГТРГ) гіпоталамусом або 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 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 гормону (ЛГРГ) у (з або без орхіектомії) або в комбінації з агоністами лютеїнізуючого гормону рилізінг-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 B2 – C2 (B2 – 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).

### ***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 робити підбір оптимальної дози антикоагулянта.

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 опіїодними анальгетиками.

Флутамід може уповільнювати метаболізм кортикостероїдів.

Під час лікування не слід вживати алкоголь.

### ***Особливості застосування.***

У складі комбінованої терапії з агоністами ЛГРГ терапію флутамідом розпочинати як мінімум за 3 дні до призначення агоністів ЛГРГ, що сприяє менш вираженій запальній гіперемії, ніж при паралельному початку терапії.

Лікування слід проводити під наглядом лікаря.

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 орхіектомію, 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, 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).

При лабораторному підтвердженні порушення функції печінки або жовтяниці, при відсутності підтверджених біопсією метастазів у печінці лікування препаратом слід припинити, якщо пацієнта 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.

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

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

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. Під час терапії необхідно застосовувати належні методи контрацепції.

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

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.***

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 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.

***Діти.*** Інформація щодо застосування препарату дітям відсутня, тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів не показане.

### ***Передозування.***

В експериментах на тваринах флутамід призводив до гіпоактивності, пілоерекції, 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 біль 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 діетилстилбестролом. Флутамід спричиняє тимчасове підвищення рівня печінкових трансаміназ внаслідок гепатиту.

При комбінованій терапії найчастішими побічними ефектами із застосуванням флутаміду та ЛГРГ агоністу можуть бути відчуття жару, зниження лібідо, імпотенція, діарея, нудота та блювання. Зазначені побічні ефекти, за винятком діареї, мають місце при монотерапії ЛГРГ агоністами з порівняно такою ж частотою. Частота проявів гінекомастії при комбінованій терапії флутамідом та ЛГРГ агоністом значно нижча порівняно з монотерапією флутамідом та істотно не відрізняється від частоти при прийомі плацебо.

### Монотерапія.

*Інфекції та інвазії:* оперізувальний герпес.

*З боку кровотворної та лімфатичної системи:* лімфедема, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, метгемоглобінемія, екхімози.

*Порушення харчування та обміну речовин:* підвищення апетиту, анорексія

*Психічні розлади:* безсоння, депресія, тривожність.

*З боку нервової системи:* запаморочення, головний біль, сонливість.

*З боку імунної системи:* вовчакоподібний синдром.

*З боку органів зору:* нечіткість зору.

*З боку серцево-судинної системи:* припливи, серцево-судинні розлади.

*З боку органів дихання:* диспное, кашель.

*З боку кишково-шлункового тракту:* діарея, нудота, блювання, підвищення апетиту, неспецифічні скарги на функціонування шлунково-кишкового тракту, печія, запор, порушення функції шлунково-кишкового тракту, біль у ділянці шлунка, розлади шлунка, виразкоподібні болі, стоматит.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* 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 наслідки, пов'язані з ураженням печінки внаслідок застосування препарату.

*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.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж, підшкірні крововиливи, фоточутливість, висипання, алопеція, на початку терапії флутамідом можливий розвиток оборотних змін структури волосся.

*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.

*Доброякісні та злоякісні пухлини:* новоутворення у грудних залозах у чоловіків.

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, набряки, слабкість, тривожність, спрага, біль за грудниною, гарячка.

*Дослідження:* транзиторне порушення функції печінки.

### Комбінована терапія.

*З боку кровотворної та лімфатичної систем:* анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, макроцитарна анемія, метгемоглобінемія, сульфгемоглобінемія.

*Порушення метаболізму:* анорексія, гіперглікемія, загострення цукрового діабету.

*Психічні розлади:* депресія, тривожність, неспокій, невроз, сонливість, безсоння, дратівливість.

*З боку нервової системи:* оніміння, сплутаність свідомості, нервозність, ознаки нервово-м'язових захворювань.

*З боку серцево-судинної системи:* припливи, артеріальна гіпертензія, тромбоемболія.

Відзначалися випадки тромбофлебіту, легеневої емболії, інфаркту міокарда.

*З боку органів дихання, органів грудної порожнини та середостіння:* легеневі симптоми (наприклад, диспное), інтерстиціальне ураження легень, задишка.

*З боку кишково-шлункового тракту:* діарея, нудота, блювання, неспецифічні скарги на функціонування шлунково-кишкового тракту.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця, холестатична жовтяниця, печінкова енцефалопатія, некроз печінки, летальні наслідки через тяжке ураження печінки, пов'язане із застосуванням флутаміду, підвищення рівня печінкових ферментів, білірубіну, залишкового азоту.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висипання, фоточутливість, еритема, виразки, епідермальний некроліз, свербіж, утворення пухирів.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* симптоми з боку сечостатевої системи, зміна кольору сечі до бурштинового та жовто-зеленого, дизурія, зміна частоти сечовиділення.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* зниження лібідо, імпотенція гінекомастія.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* нейром'язові симптоми (у тому числі м'язова слабкість, парестезії, судоми) артралгії, міалгії.

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

*Загальні порушення:* набряк, відчуття жару, біль у ділянці живота.

***Термін придатності.***

5 років.

***Умови зберігання.***

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

***Несумісність.***

Невідома.

***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, Лімассол, 3011, Кіпр/

1-10 ConstantinoupoleoStreet, Limassol 3011, Cyprus