

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФЛУТАПЛЕКС
(FLUTAPLEX)

Склад:

діюча речовина: флутамід;

1 таблетка містить 250 мг флутаміду;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антиандрогенні препарати. Код АТС L02B B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування місцевопоширеного чи метастазуючого раку простати як засіб монотерапії (з або без орхіектомії) або в комбінації з агоністамиютеїнізуючого гормона релізинг-гормона ЛГРГ у пацієнтів, яким раніше не призначали взагалі ніякого лікування, або ж лікування пацієнтів, які не реагують або в яких розвинулась резистентність до гормональної терапії з метою досягнення максимальної андрогенної блокади.
- У складі комплексної терапії локально обмеженого раку простати стадії В2-С(Т2b-Т4) для зменшення об'єму пухлини, посилення контролю над пухлиною та збільшення періоду між загостреннями хвороби.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флутаміду або до будь-якого компонента препарату.

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

Спосіб застосування та дози.

Рекомендованою дозою для дорослих та пацієнтів літнього віку є 1 таблетка 3 рази на добу (кожні 8 годин) після їди, запиваючи водою (не жувати). Добова доза для дорослих становить 750 мг. Курс лікування залежить від перебігу захворювання та стану хворого.

У випадку комбінованої терапії з агоністами ЛГРГ терапію флутамідом можна розпочинати одночасно або за 24 години до початку лікування агоністами ЛГРГ.

У випадку застосування променевої терапії флутамід призначати за 8 тижнів до її початку та продовжувати протягом усього курсу променевої терапії.

Побічні реакції.

При монотерапії.

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні флутаміду були гінекомастія і/або біль у ділянці грудних залоз, що іноді супроводжується галактореєю. Ці явища зникають при припиненні прийому препарату або при зниженні дози.

Порушення з боку серцево-судинної системи виникають значно рідше порівняно з діетилстильбестролом.

Інфекції та інвазії: оперізуючий лишай.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, метгемоглобінемія, набряки, екхімози, лімфедема.

Новоутворення: доброякісні, злоякісні та невизначені (у тому числі кістки та поліпи). новоутворення у грудних залозах чоловіків.

Розлади харчування та порушення обміну речовин: підвищення апетиту, анорексія.

Психічні розлади: депресія, збентеження, занепокоєння, тривога, сплутаність свідомості, безсоння.

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

З боку імунної системи: вовчакоподібний синдром.

З боку органів зору: нечіткість зору.

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT, припливи.

З боку дихальної системи: диспное, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: неспецифічні порушення функції шлунково-кишкового тракту, біль у ділянці шлунка, анорексія, спрага, нудота, блювання та діарея, стоматит, запор, розлади шлунку, виразкоподібні болі, печія, підвищення апетиту.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатит, жовтяниця, збільшення показників печінкових проб.

Зазвичай печінкові розлади зникають після відміни флутаміду.

Відзначено кілька випадків тяжкого токсичного гепатиту, некрозу печінки та печінкової енцефалопатії. Ці побічні реакції зазвичай оборотні і зникають після відміни терапії.

Відзначено поодинокі летальні випадки, пов'язані з ураженням печінки внаслідок застосування флутаміду.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: фотосенсибілізація, висипання, свербіж, алопеція, вовчаковий синдром.

На початку монотерапії флутамідом можливий розвиток оборотних змін структури волосся.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин: відзначалися м'язові судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: збільшення 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 репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія і/або біль у ділянці грудних залоз, що іноді супроводжується галактореєю. Також можливі невеликі вузлові зміни грудних залоз, зниження кількості сперматозоїдів. На початку монотерапії флутамідом можливе збільшення рівня тестостерону у плазмі, яке має зворотний характер. Відзначалися випадки зниження лібідо.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення: підвищена втомлюваність, біль у грудях, слабкість, гарячка. Крім цього, відзначалися затримка рідини, набряки, відчуття спраги, припливи та дискомфорт.

При комбінованій терапії.

Найчастішими побічними реакціями при комбінованій терапії флутамідом та агоністами ГРГ були припливи, зниження лібідо, імпотенція, діарея, нудота та блювання. За виключенням діареї, ці явища виникають також при монотерапії агоністами ЛГРГ.

Частота гінекомастії при комбінованій терапії порівняно з монотерапією значно нижча.

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

Метаболічні розлади: анорексія, гіперглікемія, загострення цукрового діабету.

Психічні розлади: депресія, тривога, неспокій, невроз.

З боку нервової системи: оціпеніння, сонливість, сплутаність свідомості, безсоння, дратівливість, ознаки нервово-м'язових захворювань.

З боку серцево-судинної системи: подовження інтервалу QT, припливи, артеріальна гіпертензія, відзначалися випадки тромбофлебіту, легеневої емболії, інфаркту міокарда.

З боку дихальних шляхів, органів грудної порожнини та середостіння: задишка, інтерстиціальні ураження легень.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання та діарея, неспецифічні порушення функціонування шлунково-кишкового тракту, біль у ділянці живота.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатит, печінкова дисфункція, жовтяниця. Зазвичай печінкові розлади зникають після відміни флутаміду. Відзначено кілька випадків холестатичної жовтяниці, тяжкого токсичного гепатиту, некрозу печінки та печінкової енцефалопатії, поодинокі летальні випадки, пов'язані з ураженням печінки внаслідок застосування флутаміду.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж.

Крім цього, спостерігалися також реакції фоточутливості (у тому числі місцеве почервоніння, утворення виразок, епідермальний некроз).

З боку нирок та сечовивідних шляхів: дизурія, зміна частоти сечовиділення, зміни кольору сечі до бурштинового та жовто-зеленого, що може бути пов'язано з флутамідом та/або його метаболітами.

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

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

Загальні розлади та ускладнення у місці введення: набряк, відчуття жару.

Дослідження: підвищення рівнів печінкових ферментів, білірубіну, залишкового азоту, сечовини в сироватці крові та зрідка – збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові. Ступінь тяжкості цих побічних ефектів зазвичай не потребує зниження дози або припинення терапії препаратом.

Передозування.

Симптоми передозування, які б загрожували життю людини, невідомі. У зв'язку з тим, що флутамід належить до анілідів, існує теоретичний ризик розвитку метгемоглобінемії, що може проявлятися наявністю ціанозу у пацієнтів.

При передозуванні слід викликати блювання. Необхідно застосовувати симптоматичну терапію. З огляду на те, що препарат дуже добре зв'язується з білками плазми крові, він не може бути виведений за допомогою діалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат призначати лише чоловікам. Протягом лікування слід застосовувати контрацепцію.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

Особливості застосування.

При розладах функцій печінки застосування флутаміду як тривалої терапії можливе тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. До початку лікування флутамідом необхідно перевіряти функцію печінки. Не слід розпочинати терапію препаратом якщо рівень трансаміназ в сироватці крові пацієнта перевищує нормальні показники в 2-3 рази.

Оскільки при застосуванні флутаміду повідомлялося про підвищення рівнів трансаміназ, холестатичну жовтяницю, некроз печінки та печінкову енцефалопатію, слід регулярно перевіряти функцію печінки. Дія препарату на печінкову функцію зазвичай оборотна після припинення терапії флутамідом. Однак існують свідчення про летальні випадки внаслідок тяжкого ураження печінки, спричиненого застосуванням флутаміду.

Протягом перших 4 місяців лікування пацієнтам слід проводити щомісячні лабораторні дослідження функції печінки. В подальшому та при появі перших ознак печінкової дисфункції (свербіж, потемніння сечі, анорексія, жовтяниця, болі у правому підребер'ї або неспецифічні грипopodobні симптоми) також слід регулярно перевіряти функцію печінки. Терапію флутамідом слід припинити, якщо результати лабораторних аналізів свідчать про порушення функції печінки або у пацієнта наявна клінічно виражена жовтяниця, не пов'язана з підтвердженими біопсією печінковими метастазами.

Флутамід призначений для лікування тільки чоловіків.

Пацієнти з розладами функції нирок мають перебувати під ретельним наглядом під час терапії флутамідом. 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.

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.

Антиандрогенна терапія може подовжувати інтервал QT.

У пацієнтів, які мають фактори ризику або мали випадки пролонгації інтервалу QT в анамнезі та у пацієнтів, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT, перед початком лікування слід оцінювати показник користь/ризик, зважаючи також на можливість виникнення двонаправленої веретеноподібної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*).

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Під час лікування не слід вживати алкоголь.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дослідження впливу лікарського засобу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводились. Однак слід утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами, враховуючи, що під час лікування флутамідом спостерігалися підвищена втомлюваність, інколи запаморочення, сплутаність свідомості, сонливість та розлади зору.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії флутаміду з лейпролідом не спостерігалось, проте, при застосуванні флутаміду в комбінації з агоністами РФЛГ, слід брати до уваги можливі побічні реакції кожного окремого засобу.

Через можливе посилення антикоагулянтної дії при одночасному застосуванні *варварину* та Флутаплексу дозу антикоагулянта слід підбирати під контролем протромбінового часу. При одночасному застосуванні існує можливість взаємодії *зпарацетамолом, опіоїдними аналгетиками або нестероїдними протизапальними засобами.*

Слід уникати супутнього застосування флутаміду *вотенційно гепатотоксичними препаратами.*

Флутамід може уповільнювати метаболізм *кортикостероїдів.*

У пацієнтів, які одночасно застосовують *теофілін* та флутамід, описані випадки збільшення концентрацій теофіліну у плазмі крові.

Необхідно уникати надмірного вживання *алкоголю* під час лікування флутамідом.

Слід з обережністю застосовувати лікарські засоби, які можуть подовжувати інтервал QT або спровокувати розвиток двонаправленої веретеноподібної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*) з огляду на те, що антиандрогенна терапія також може подовжувати інтервал QT. До таких лікарських засобів належать: антиаритмічні засоби IA класу (наприклад хінідин, дизопірамід) та III класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотики.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флутаплекс – нестероїдний препарат, що має антиандрогенну дію. Механізм дії препарату полягає у пригніченні захоплення андрогену та/або інгібування зв'язування андрогену у ядрах клітин тканин-мішеней. Його здатність перешкоджати дії тестостерону на клітинному рівні служить доповненням до лікарської кастрації, спричиненої агоністами ЛГРГ. Органами-мішенями фармакологічної дії флутаміду є передміхурова залоза і сім'яні пухирці. Флутамід не має естрогенних, антиестрогенних, прогестагенних та антигестагенних властивостей.

Фармакокінетика.

Препарат майже повністю і швидко всмоктується після перорального прийому, зазнаючи біотрансформації у печінці. Основний метаболіт, виявлений у плазмі крові з максимальною концентрацією через 2 години, є біологічно активним α -гідроксильованим похідним (2-оксифлутамід). 94-96 % флутаміду та 92-94 % α -гідроксильованого метаболіту зв'язуються з білками крові. З організму препарат виводиться переважно з сечею. Майже 4,2 % виділяється з калом протягом 72 годин. Період напіввиведення активного метаболіту з плазми крові становить приблизно 6 годин (у хворих літнього віку – приблизно 8 годин). Стабільний рівень концентрації препарату та його активного метаболіту у плазмі досягаються після четвертої дози флутаміду.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті круглі таблетки діаметром 13 мм з лінією розлому і написом FLUTAMIDE250».

Термін придатності. 5 років.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. Фармахеми Б.В
Дженефарм С.А.
Тева Чех Індастріз с.р.о

Місцезнаходження. Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.
18 км Маратон Авеню, 15351, Палліні, Аттика, Греція.
Вул. Остравска 29, 747 70 Опава-Комаров, Чеська Республіка.