

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ЛН - 004983 - 080818

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОГЛАСОВАНО

АПРОКАН

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Апрокан

**Международное непатентованное наименование:** флутамид

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на 1 таблетку:**

*Действующее вещество:* флутамид 250,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, натрия лаурилсульфат, повидон К30, микрокристаллическая целлюлоза, кремния диоксид коллоидный безводный, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиандроген

**Код АТХ:** L02BB01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Флутамид является нестероидным антиандрогенным противоопухолевым препаратом. Конкурентно блокирует взаимодействие андрогенов с их клеточными рецепторами. Механизм действия основан на ингибировании захвата андрогена и/или ингибировании связывания андрогена в ядрах клеток тканей-мишеней. Его способность препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне служит дополнением к лекарственной "кастрации", вызываемой агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Органами-мишенями фармакологического действия флутамида являются предстательная железа и

семенные пузырьки. Флутамид не обладает эстрогенной, антиэстрогенной, прогестагенной и антигестагенной активностью.

### **Фармакокинетика**

При приёме внутрь препарат полностью и быстро всасывается, подвергаясь биотрансформации в печени с образованием биологически активного *a* – гидроксированного производного (2-оксифлутамида). Время достижения максимальной концентрации активного метаболита – 2 часа, связь с белками 94-96%. Из организма препарат выводится преимущественно с мочой. Приблизительно 4,2% выделяется с калом в течение 72 часов. Период полувыведения активного метаболита из плазмы составляет около 6 часов (у больных пожилого возраста – 8 часов после однократного приёма и 9,6 часов при стабильной концентрации). После многократного приёма внутрь флутамида по 250 мг 3 раза в день стабильный уровень концентрации препарата и его активного метаболита в плазме достигался после четвёртой дозы флутамида.

### **Показания к применению**

Лечение метастазирующего рака предстательной железы, когда показано подавление действия тестостерона:

- в начале лечения в комбинации с агонистами ГнРГ;
- в качестве дополнительного лечения больных, уже получающих терапию агонистами ГнРГ;
- у больных с хирургической кастрацией;
- лечение больных, у которых другие виды гормонотерапии были неэффективными или при непереносимости подобного лечения.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к флутамиду или к другим компонентам препарата.
- Выраженная печеночная недостаточность.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### **С осторожностью**

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов, с нарушенной функцией печени, с почечной недостаточностью, со склонностью к тромбозам и при сердечно-

сосудистых заболеваниях, а также при состояниях, предрасполагающих к интоксикации анилином (один из метаболитов флутамида – метиланилиновое производное): дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, курение, гемаглобинопатия (М гемоглобин)

### **Способ применения и дозы**

Внутри по 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов. В случае достижения положительного эффекта препарат применяется до появления признаков прогрессирования опухолевого заболевания.

В случае сочетанной терапии с агонистами ГнГР, оба препарата могут быть назначены одновременно или приём флутамида начинают за три дня до первого приёма агониста ГнГР. В случае применения лучевой терапии Апрокан назначают за 8 недель до ее начала и продолжают приём препарата в течение всего времени лучевой терапии.

### **Побочное действие**

#### ***Монотерапия***

Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями флутамида, о которых сообщалось, были гинекомастия и/или напряжение в грудной железе, иногда сопровождающиеся галактореей. Данные реакции обычно исчезают после прекращения лечения или уменьшения дозы.

Флутамид демонстрирует слабую способность нарушать работу сердечно-сосудистой системы, по сравнению с диэтилстильбэстролом это нарушение выражено значительно слабее.

#### ***Комбинированная терапия***

Наиболее частыми побочными эффектами комбинированной терапии флутамидом и агонистами ГнГР, о которых сообщалось, были «приливы» крови, снижение полового влечения, импотенция, диарея, тошнота и рвота. За исключением диареи, остальные указанные побочные явления возможны при приеме одних только агонистов ГнГР, причем развиваются они с сопоставимой частотой.

Высокая частота развития гинекомастии, наблюдавшаяся при монотерапии флутамидом, была значительно ниже при комбинированной терапии.

При определении частоты использовались следующие общепринятые показатели: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), иногда (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), а также неизвестно (оценка на основании доступны данных не может быть выполнена).

<b>Класс системы органов</b>	<b>Монотерапия</b>	<b>Комбинированная терапия агонистами ГнГР</b>
<i>Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях</i>		
Часто:	Преходящее нарушение функции печени	
Редко:		Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови
<i>Нарушение со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Редко:	Лимфедема	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Очень редко:		Гемолитическая анемия, макроцитарная анемия, метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Редко:	Головокружение, головная боль	Чувство онемения, спутанность сознания, нервозность

<b><i>Нарушения со стороны органа зрения</i></b>		
Редко:	Нарушение зрения	
<b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></b>		
Редко:	Интерстициальный пневмонит, диспноэ	
Очень редко:	Кашель	Легочные проявления (например, одышка), интерстициальное поражение легких
<b><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></b>		
Очень часто:		Диарея, тошнота, рвота
Часто:	Диарея, тошнота, рвота	
Редко:	Желудочно- кишечные расстройства неясной этиологии изжога, запор	Желудочно- кишечные расстройства неясной этиологии
<b><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>		
Редко:		Поллакиурия, никтурия, недержание мочи
Очень редко:		Изменение цвета мочи на янтарный или зеленовато-желтый
<b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></b>		

Редко:	Зуд, экхимозы	Сыпь
Очень редко:	Фотосенсибилизация	Фотосенсибилизация, эритема, изъязвление кожных покровов, эпидермальный некролиз
Частота неизвестна:	Изменение структуры волос	
<b><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i></b>		
Редко:		Симптомы нейромышечных расстройств
<b><i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i></b>		
Часто:	Повышенный аппетит	
Редко:	Анорексия	Анорексия
Очень редко:		Гипергликемия, обострение сахарного диабета
<b><i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i></b>		
Редко:	Опоясывающий лишай	
<b><i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i></b>		
Очень редко:	Новообразование грудной железы у мужчин*	
<b><i>Нарушения со стороны сердца</i></b>		

Неизвестно:	Удлинение интервала QT	Удлинение интервала QT
<b><i>Нарушения со стороны сосудов</i></b>		
Очень часто:		“Приливы”
Редко:	“Приливы”	Повышение артериального давления
Неизвестно:		Тромбоэмболия
Частота неизвестна:	Повышение артериального давления	
<b><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></b>		
Часто:	Повышенная утомляемость	
Редко:	Отеки, слабость, недомогание, жажда, боль в грудной клетке	Отеки, раздражение в месте инъекции
<b><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></b>		
Редко:	СКВ-подобный синдром	
<b><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></b>		
Часто:	Гепатит	
Иногда:		Гепатит
Редко:		Нарушение функции печени, желтуха
Очень редко:		Холестатическая желтуха, печеночная энцефалопатия, гепатоцеллюлярный некроз, гепатотоксичность с летальным исходом
<b><i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i></b>		
Очень часто:	Гинекомастия и/или боль в грудной	Снижение полового влечения, импотенция

	железе, галакторея	
Иногда:		Гинекомастия
Редко:	Снижение полового влечения, уменьшение образования спермы	Диспареуния
Частота неизвестна:	Увеличение концентрации тестостерона в плазме крови (в начальном периоде терапии)	
<b><i>Нарушения психики</i></b>		
Часто:	Бессоница	
Редко:	Тревожность, депрессия	Депрессия, тревожность

\* Имелось несколько сообщений о злокачественных новообразованиях грудной железы у пациентов мужчин, принимающих флутамид в таблетках. В одном сообщении речь шла об уплотнении в грудной клетке, которое впервые было обнаружено за три или четыре месяца до начала монотерапии флутамидом у пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. После иссечения образования была диагностирована низкодифференцированная протоковая карцинома. В другом сообщении речь шла о гинекомастии и узле, замеченных через два и шесть месяцев, соответственно, после начала монотерапии флутамидом по поводу распространенного рака предстательной железы. Через девять месяцев после начала лечения узел был иссечен, и в нем была диагностирована умеренно дифференцированная инвазивная протоковая карцинома, стадия T4N0M0, G3.

Иногда может развиваться микрондулярное поражение грудной железы.

В начале монотерапии флутамидом возможно повышение уровня тестостерона в сыворотке; в дополнение к этому могут появиться «приливы» и изменения в характере оволосения.

В пострегистрационный период имели место сообщения о случаях острой почечной недостаточности, интерстициального нефрита, и ишемии миокарда; частота их неизвестна.



## **Передозировка**

*Симптомы:* при приеме в дозе 1500 мг/сутки в течение 36 недель наблюдается гинекомастия, напряженность в грудной железе, повышение активности аспаратаминотрансферазы.

*Лечение:* промывание желудка. Специфического антидота нет. Симптоматическая терапия, постоянный контроль жизненно важных функций. Гемодиализ неэффективен.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.**

Взаимодействия между флутамидом и лейпрорелином не наблюдалось, однако, при комбинированной терапии флутамидом и агонистами ГнГР должны быть учтены возможные побочные эффекты каждого препарата.

У пациентов, получающих пероральную, антикоагулянтную терапию, после начала лечения флутамидом отмечалось увеличение протромбинового времени. По этой причине рекомендуется тщательный мониторинг протромбинового времени и может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта при совместном приеме флутамида с пероральными антикоагулянтами.

Сообщалось о случаях повышения концентрации теофиллина в плазме.

Одновременный прием другого потенциально гепатотоксичного лекарственного средства должен осуществляться только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Учитывая известную возможную гепато- и нефротоксичность препарата, следует избегать чрезмерного употребления алкоголя.

Поскольку антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT, следует очень тщательно оценивать одновременное применение флутамида и лекарственных средств, которые способствуют удлинению интервала QT, или лекарственных средств, которые могут привести к развитию аритмии по типу «пируэт», таких, как лекарственные средства против аритмии класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т.д.

## **Особые указания**

Лечение флутамидом должно назначаться специалистом.

При комбинированной терапии с агонистами ГнРГ рекомендуется начать прием флутамида по меньшей мере за 3 дня до первого приема агониста ГнРГ, так как в таком случае будет снижаться вероятность развития и тяжесть индуцированных агонистами ГнРГ побочных эффектов.

При комбинированной терапии с агонистами ГнРГ рекомендуется обратить внимание на контроль концентрации глюкозы и/или гликозилированного гемоглобина в крови у пациентов, так как возникает снижение толерантности к глюкозе, что может привести к сахарному диабету или потере гликемического контроля у пациентов с ранее установленным сахарным диабетом.

Комбинированная терапия с агонистами ГнРГ может негативно влиять на минеральную плотность костной ткани, что увеличивает риск патологических переломов. Рекомендуется профилактика и лечение костных осложнений.

В случае наличия нарушений функции печени применение флутамида в течение длительного срока возможно только при тщательном анализе соотношения риск/польза.

Применение флутамида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано.

До начала лечения флутамидом необходимо оценить функцию печени. Лечение флутамидом не должно начинаться при повышении активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови более чем в 2-3 раза.

Лечение флутамидом следует проводить под контролем активности «печеночных» трансаминаз в крови. Функция печени обычно возвращалась в исходное состояние после отмены препарата; однако имеются сообщения о смертельных исходах вследствие тяжелого поражения печени, связанного с применением флутамида.

Соответствующие лабораторные исследования по оценке функции печени должны выполняться каждому пациенту 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии и периодически в дальнейшем или при развитии первых признаков/симптомов нарушения печеночной функции (зуд, потемнение мочи, устойчивая потеря аппетита, желтуха, напряжение в правом подреберье или необъяснимые другими причинами гриппоподобные симптомы). Терапия флутамидом должна быть прекращена при наличии лабораторных признаков поражения печени или при клинической желтухе при отсутствии подтвержденных биопсией метастазов в печени или при более чем 2-3-кратном

повышении активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови без патологических признаков.

Во время лечения возможно увеличение плазменных концентраций тестостерона и эстрадиола, что может вызывать задержку жидкости в организме. В тяжелых случаях это может привести к повышенному риску стенокардии и сердечной недостаточности. По этой причине флутамид должен применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Флутамид может усиливать периферические отеки или припухлость в области лодыжек у пациентов, склонных к данным состояниям.

Увеличение плазменной концентрации эстрадиола может приводить к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений.

Флутамид должен с осторожностью применяться у пациентов с почечной недостаточностью.

Антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT. Перед применением флутамида у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или с наличием факторов, которые могут приводить к удлинению интервала QT, а также у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут стать причиной удлинения интервала QT, врач должен оценить соотношение польза/риск, включая возможное развитие аритмии по типу «пируэт» у таких пациентов.

Длительная терапия у пациентов без лекарственной или хирургической кастрации требует регулярного контроля спермограммы.

Флутамид показан к применению только у мужчин. Во время лечения флутамидом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

### **Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В период терапии необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости, головной боли, спутанности сознания).

### **Форма выпуска**

*Таблетки 250 мг*

По 7, 10, 12, 21 таблетке в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 21, 84, 90, 100, 500 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия.

По 3 или 12 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1, 2, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 7 контурных ячейковых упаковок по 12 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 или 4 контурных ячейковых упаковок по 21 таблетке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 15 до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

3 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Акционерное общество «Фармасинтез», Россия

г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

#### **Организация, принимающая претензии потребителей**

Акционерное общество «Фармасинтез», Россия

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д.23, оф. 3

Представитель

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД»



Н.Ю. Малых