

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МНЗДРАВ 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).

Класс системы органов	Монотерапия	Комбинированная терапия агонистами ГнГР
<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

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

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

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



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Апрокан

(торговое наименование лекарственного препарата)

таблетки 250 мг

(лекарственная форма, дозировка)

АО «Фармасинтез», Россия

(наименование производителя, страна)

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « 22 » 03 2019 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Раздел отсутствует</p>	<p>Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение АО «Фармасинтез-Норд», Россия 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н</p>
<p>Производитель Акционерное общество «Фармасинтез», Россия г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184</p>	<p>Производитель Акционерное общество «Фармасинтез», Россия г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184</p>
<p>Организация, принимающая претензии потребителей Акционерное общество «Фармасинтез», Россия 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д.23, оф. 3</p>	<p>Организация, принимающая претензии потребителей АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А. Тел: 8-800-100-1550, www.pharmasyntez.com</p>

Представитель
АО «Фармасинтез-Норд»



Малых Н.Ю.
» _____ 2019 г.