

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апрокан, 250 мг, таблетки.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флутамид.

Каждая таблетка содержит 250 мг флутамида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. 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 пациентов, уже получающих терапию агонистами ГнРГ;
- у пациентов с хирургической кастрацией;
- лечение пациентов, у которых другие виды гормонотерапии были неэффективными или при непереносимости подобного лечения.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

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

##### Способ применения

Внутрь.

#### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная печеночная недостаточность.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### 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, гемоглобинопатия (М гемоглобин).

##### 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.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Взаимодействия между флутамидом и лейпрорелином не наблюдалось, однако, при комбинированной терапии флутамидом и агонистами ГнРГ 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.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Контрацепция у мужчин и женщин

Во время лечения флутамидом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

##### Беременность

Флутамид показан к применению только у мужчин.

##### Лактация

Флутамид показан к применению только у мужчин.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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).

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

##### *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 ГнРГ были «приливы» крови, снижение полового влечения, импотенция, диарея, тошнота и рвота. За исключением диареи, остальные указанные побочные явления возможны при приеме одних только агонистов ГнРГ, причем развиваются они с сопоставимой частотой.

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

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| <b>Системно-органный класс</b>                                                                    | <b>Частота</b> | <b>Монотерапия</b>                       | <b>Комбинированная терапия агонистами ГнРГ</b>      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                                                         | Редко          | опоясывающий лишай                       |                                                     |
| <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i> | Очень редко    | новообразование грудной железы у мужчин* |                                                     |
| <i>Нарушение со стороны крови и лимфатической системы</i>                                         | Редко          | лимфедема                                | анемия<br>лейкопения<br>тромбоцитопения             |
|                                                                                                   | Очень редко    |                                          | гемолитическая<br>анемия<br>макроцитарная<br>анемия |

|                                       |                    |                                       |                                                         |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                       |                    |                                       | метгемоглобинемия                                       |
|                                       |                    |                                       | сульфгемоглобинемия                                     |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Редко              | Волчаночноподобный синдром            |                                                         |
| Нарушения метаболизма и питания       | Часто              | повышенный аппетит                    |                                                         |
|                                       | Редко              | анорексия                             | анорексия                                               |
|                                       | Очень редко        |                                       | гипергликемия<br>обострение сахарного диабета           |
| Психические нарушения                 | Часто              | бессонница                            |                                                         |
|                                       | Редко              | тревожность<br>депрессия              | депрессия<br>тревожность                                |
| Нарушения со стороны нервной системы  | Редко              | головокружение<br>головная боль       | чувство онемения<br>спутанность сознания<br>нервозность |
| Нарушения со стороны органа зрения    | Редко              | нарушение зрения                      |                                                         |
| Нарушения со стороны сердца           | Частота неизвестна | удлинение интервала QT                | удлинение интервала QT                                  |
| Нарушения со стороны сосудов          | Очень часто        |                                       | “приливы”                                               |
|                                       | Редко              | “приливы”                             | повышение артериального давления                        |
|                                       | Очень редко        | повышение артериального давления      |                                                         |
|                                       | Частота неизвестна |                                       | тромбоэмболия                                           |
| Нарушения со стороны дыхательной      | Редко              | интерстициальный пневмонит<br>диспноэ |                                                         |

|                                                                       |             |                                                                            |                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>системы, органов<br/>грудной клетки и<br/>средостения</i>          | Очень редко | кашель                                                                     | легочные проявления<br>(например, одышка)<br>интерстициальное<br>поражение легких                                                    |
| <i>Желудочно-кишечные<br/>нарушения</i>                               | Очень часто |                                                                            | диарея<br>тошнота<br>рвота                                                                                                           |
|                                                                       | Часто       | диарея<br>тошнота<br>рвота                                                 |                                                                                                                                      |
|                                                                       | Редко       | желудочно-кишечные<br>расстройства неясной<br>этиологии<br>изжога<br>запор | желудочно-кишечные<br>расстройства неясной<br>этиологии                                                                              |
| <i>Нарушения со<br/>стороны печени и<br/>желчевыводящих<br/>путей</i> | Часто       | гепатит                                                                    |                                                                                                                                      |
|                                                                       | Нечасто     |                                                                            | гепатит                                                                                                                              |
|                                                                       | Редко       |                                                                            | нарушение функции<br>печени<br>желтуха                                                                                               |
|                                                                       | Очень редко |                                                                            | холестатическая<br>желтуха<br>печеночная<br>энцефалопатия<br>гепатоцеллюлярный<br>некроз<br>гепатотоксичность с<br>летальным исходом |
| <i>Нарушения со<br/>стороны почек и<br/>мочевыводящих путей</i>       | Редко       |                                                                            | поллакиурия<br>никтурия<br>недержание мочи                                                                                           |
|                                                                       | Очень редко |                                                                            | изменение цвета мочи<br>на янтарный или<br>зеленовато-желтый                                                                         |

|                                                                 |                    |                                                                                   |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                    | Редко              | зуд<br>экхимозы                                                                   | сыпь                                                                                   |
|                                                                 | Очень редко        | фотосенсибилизация                                                                | фотосенсибилизация<br>эритема<br>изъязвление кожных покровов<br>эпидермальный некролиз |
|                                                                 | Частота неизвестна | изменение структуры волос                                                         |                                                                                        |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Редко              |                                                                                   | симптомы<br>нейромышечных расстройств                                                  |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез    | Очень часто        | гинекомастия и/или<br>боль в грудной железе<br>галакторея                         | снижение полового влечения<br>импотенция                                               |
|                                                                 | Нечасто            |                                                                                   | гинекомастия                                                                           |
|                                                                 | Редко              | снижение полового влечения<br>уменьшение образования спермы                       | диспареуния                                                                            |
|                                                                 | Частота неизвестна | увеличение концентрации тестостерона в плазме крови (в начальном периоде терапии) |                                                                                        |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Часто              | повышенная утомляемость                                                           |                                                                                        |
|                                                                 | Редко              | отеки<br>слабость<br>недомогание<br>жажда                                         | отеки<br>раздражение в месте инъекции                                                  |

|                                        |       |                                     |                                                                |
|----------------------------------------|-------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                        |       | боль в грудной клетке               |                                                                |
| Лабораторные и инструментальные данные | Часто | преходящее нарушение функции печени |                                                                |
|                                        | Редко |                                     | повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови |

\* 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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

При приеме в дозе 1500 мг/сутки в течение 36 недель наблюдается гинекомастия, напряженность в грудной железе, повышение активности аспартатаминотрансферазы

##### Лечение

Промывание желудка. Специфического антидота нет. Симптоматическая терапия, постоянный контроль жизненно важных функций. Гемодиализ неэффективен.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

Код АТХ: L02BB01.

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

#### **5.2. Фармакокинетические свойства**

##### Абсорбция

При приеме внутрь препарат полностью и быстро всасывается.

##### Биотрансформация

Подвергается биотрансформации в печени с образованием биологически активного а-гидроксилированного производного (2-оксифлутамида). Время достижения максимальной концентрации активного метаболита – 2 часа, связь с белками 94–96 %.

##### Элиминация

Из организма препарат выводится преимущественно почками, приблизительно 4,2% выделяется с калом в течение 72 часов. Период полувыведения активного метаболита из плазмы составляет около 6 часов (у пациентов пожилого возраста – 8 часов после однократного приема и 9,6 часов при стабильной концентрации). После многократного приема внутрь флутамида по 250 мг 3 раза в день равновесная концентрация препарата и его активного метаболита в плазме достигается после четвертой дозы флутамида.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол

Натрия лаурилсульфат

Повидон К30

Микрокристаллическая целлюлоза

Кремния диоксид коллоидный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 7, 10, 12, 21 таблетке в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 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. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 3 или 12 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 1, 2, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый

или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 7 контурных ячейковых упаковок по 12 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 1 или 4 контурных ячейковых упаковок по 21 таблетке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Апрокан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.