



Complete BSP logo = Bayer Cross and BSP name under

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
АНДРОКУР® ДЕПО (ANDROCUR® DEPOT)

Торговое название препарата

Андрокур® Депо

Международное непатентованное название

Ципротерон (cyproterone)

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения масляный.

Состав

1 мл раствора содержит:

Активное вещество: ципротерона ацетат 100 мг.

Вспомогательные вещества: масло касторовое, бензилбензоат.

Описание

Прозрачная, от бесцветного до желтоватого цвета, жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Половые гормоны и модуляторы половой системы. Антиандроген.

Код АТХ G03HA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Ципротерон ацетат обладает антиандрогенным, гестагенным и антигонадотропным действием.

Ципротерон ацетат по конкурентному механизму угнетает действие андрогенов на их органы-мишени, а также обладает центральным антигонадотропным действием, приводящим к снижению синтеза тестостерона в яичках, и его содержания в сыворотке крови. В результате подавляется андрогенная стимуляция ткани предстательной железы.

У мужчин при применении ципротерона ацетата наблюдается угнетение полового влечения, потенции и функции яичек. Эти эффекты полностью обратимы и проходят после прекращения лечения.

Для человека также описаны следующие эффекты, связанные с центральным антигонадотропным действием препарата: сокращение активности сальных желез, воздействие на рост волос, предотвращение андрогенных импульсов роста на ткани

предстательной железы, ингибирование преждевременных пубертатных процессов развития, включая кости.

Ципротерон ацетат является сильнодействующим гестагеном. Уже после одной полной дозы в 20-30 мг он приводит к трансформации эндометрия.

Как сильнодействующий гестаген ципротерона ацетат оказывает центральное ингибирующее действие. Вследствие этого антигонадотропного действия не наблюдается роста секреции ЛГ, хотя андрогены вытесняются в результате антиандрогенного действия ципротерона ацетата на рецепторы в гипоталамусе, где они оказывают свою отрицательную обратную связь. Секреция ЛГ и ФСГ притормаживается гестагеном частичным действием ципротерона ацетата. В результате происходит снижение уровня тестостерона и эстрогенов в плазме.

Антигонадотропное действие ослабляется у мужчин, т.к. ингибирующее влияние андрогенов уменьшается посредством эффективного антиандрогенного активного компонента в гипоталамусе.

Концентрации тестостерона и эстрогенов уменьшаются под действием ципротерона ацетата. Значительное влияние на 17-кетостероиды и 17 кетогенные стероиды не обнаружено. Секреция кортизола остается неизменной или уменьшается. Отсутствует значительное влияние на функцию надпочечников у взрослых. Оценки всех полученных результатов позволяют сделать вывод о том, что чувствительность системы в целом не поддается влиянию.

Фармакокинетика. После внутримышечного введения ципротерон ацетат медленно и полностью высвобождается. Максимальная концентрация в плазме, равная 180 ± 54 нг/мл достигается через 2 – 3 дня. После чего наблюдается снижение концентрации препарата в плазме с периодом полувыведения $4 \pm 1,1$ дня. Равновесная концентрация достигается примерно через 5 недель применения препарата.

Ципротерон ацетат почти полностью связывается с альбуминами плазмы крови. Только 3,5 – 4% находятся в крови в свободном виде. Поскольку связь с белками плазмы является неспецифической, изменения уровня ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) не влияют на фармакокинетику ципротерона ацетата.

Ципротерона ацетат метаболизируется различными путями, в том числе гидроксилированием и конъюгацией. Основным метаболитом в сыворотке является 15-бета-гидроксипроизводное. Фаза 1 метаболизма ципротерона ацетата в основном катализируется ферментом цитохрома P450 CYP3A4. Большая часть введенной дозы выводится в виде метаболитов с мочой и калом. Небольшие количества выводятся с желчью в неизменном виде.

Показания к применению

- Паллиативная терапия при метастазирующем или локально прогрессирующем неоперабельном раке предстательной железы, если лечение аналогами ЛГРГ или оперативное вмешательство оказались недостаточными или противопоказаны
- Повышенное половое влечение при сексуальных отклонениях у мужчин
- Подавление феномена вспышки, связанного с повышением уровня тестостерона в начале лечения агонистами ЛГРГ

Противопоказания

При повышенном половом влечении у мужчин

- Повышенная чувствительность к ципротерону или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Заболевания печени.
- Известные или подозреваемые злокачественные новообразования.
- Синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора.
- Опухоли печени в анамнезе или в настоящее время.
- Менингиома в анамнезе или в настоящее время.
- Тяжелая хроническая депрессия.
- Тромбозы и тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время.
- Тяжелые формы сахарного диабета, сопровождаемые сосудистыми изменениями.
- Серповидно-клеточная анемия.
- До конца полового созревания у подростков и детей, поскольку не исключено неблагоприятное влияние на нестабилизированную эндокринную систему и (или) рост.

При паллиативной терапии при метастазирующем или локально прогрессирующем неоперабельном раке предстательной железы

- Повышенная чувствительность к ципротерону или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Заболевания печени.
- Синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора.
- Опухоли печени в анамнезе или в настоящее время (только, если они не связаны с метастазами рака предстательной железы).
- Известные или подозреваемые злокачественные новообразования (за исключением распространенного рака предстательной железы).
- Менингиома в анамнезе или в настоящее время.
- Тяжелая хроническая депрессия.
- Тромбозы и тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время.
- До конца полового созревания у подростков и детей, поскольку не исключено неблагоприятное влияние на нестабилизированную эндокринную систему и (или) рост.

С осторожностью

У пациентов с неоперабельным раком предстательной железы при наличии тяжелой формы сахарного диабета с ангиопатией, серповидно-клеточной анемией Андрокур® Депо назначается только после оценки соотношения пользы и риска в каждом случае. Больные сахарным диабетом, во время лечения должны находиться под наблюдением врача.

Способ применения и дозы

Как и все масляные растворы, Андрокур® Депо вводят только внутримышечно! В редких случаях во время инъекции или сразу после нее может наблюдаться кратковременная реакция (позывы к кашлю, приступы кашля, чувство нехватки воздуха). Очень медленное введение препарата позволяет избежать подобных реакций.

Антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы

- По 300 мг внутримышечно каждые 7 дней.
- **В случае улучшения состояния или достижения ремиссии не следует прерывать лечение или снижать дозу.**

Для снижения полового влечения при сексуальных отклонениях у мужчин

Обычно каждые 10 – 14 дней вводят по 300 мг внутримышечно. В исключительных случаях, когда этой дозы недостаточно, можно вводить по 600 мг каждые 10 – 14 дней (предпочтительно по 3 мл в правую и левую ягодицу). При достижении удовлетворительного результата лечения можно уменьшить дозу или прекратить терапию. Уменьшение дозы или отмена лечения осуществляется постепенно путём увеличения интервала между инъекциями или перехода к низкодозовым таблеткам.

Первоначально для уменьшения феномена вспышки

Однократно глубоко в мышцу вводят одну ампулу препарата.

Дополнительная информация для особых групп пациентов**Дети и подростки**

Андрокур Депо нельзя применять пациентам мужского пола младше 18 лет, т.к. данные по эффективности и переносимости для этой возрастной группы отсутствуют.

Андрокур Депо нельзя применять до окончания пубертатного периода, т. к. не исключено неблагоприятное влияние на рост и нестабилизированную эндокринную систему.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические исследования ципротерона ацетата у пациентов пожилого возраста не проводились.

Пациенты с заболеваниями печени

Препарат Андрокур Депо противопоказан пациентам с заболеваниями печени, пока лабораторные параметры снова не нормализуются.

Пациенты с ограниченной функцией почек

Фармакокинетические исследования ципротерона ацетата у пациентов с нарушениями функций почек не проводились.

Побочное действие.

Следующие нежелательные эффекты отмечались у пациентов на фоне применения ципротерона ацетата (постмаркетинговые данные), но их связь с Андрокуром® Депо не могла быть ни подтверждена, ни опровергнута.

Класс органов и систем органов (MedDRA)	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100 и < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100)	Редко (≥ 1/10000 и < 1/1000)	Очень редко (< 1/10000)	Не известно

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования					Доброкачественные и злокачественные опухоли печени *)	Менингиома §*)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						Анемия *)
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Увеличение или снижение массы тела				
Нарушения психики	Снижение либидо, эректильная дисфункция	Депрессия, беспокойство (временное)				
Нарушения со стороны сосудов						Жировая микроэмболия лёгких *) Вазовагальные реакции *) Тромбоэмболические явления *)**)
Нарушения со стороны сердца				Ишемическая болезнь сердца		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка *)				
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота/рвота				Интраабдоминальные кровоизлияния *)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Гепатотоксичность, включая желтуху, гепатиты, печеночную недостаточность *)				
Нарушения со стороны кожи и			Сыпь			

подкожных тканей						
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани						Остеопороз
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Обратимое подавление сперматогенеза	Гинекомастия	Повышенная чувствительность сосков			
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Повышенная утомляемость, «приливы», повышенная потливость, реакции в месте инъекций				
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль				
Лабораторные и инструментальные данные			Увеличение концентрации пролактина		Уменьшение концентрации кортизола	

§) См. раздел «Противопоказания»

*) Для более подробной информации см. раздел «Особые указания»

Для обозначения конкретной побочной реакции приводится наиболее подходящий термин из MedDRA – Медицинского словаря для регуляторной деятельности. Синонимы, или сопутствующие состояния, не перечисляются, но их также следует принимать во внимание.

У мужчин на фоне лечения Андрокуром® Депо снижаются половое влечение и потенция, кроме того, подавляется функция половых желез. Эти изменения носят обратимый характер и проходят после отмены терапии.

В течение нескольких недель в результате антиандрогенного и антигонадотропного действий Андрокюра® Депо происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии.

Иногда наблюдалась тенденция к незначительному повышению уровня пролактина при высоких дозах ципротерона ацетата.

У мужчин прием Андрокюра® Депо может приводить к развитию гинекомастии (что иногда сопровождается повышенной тактильной чувствительностью и болезненностью сосков), которая обычно проходит после отмены препарата или снижения дозы.

Как и при использовании других антиандрогенных препаратов, вызываемый Андрокуром® Депо длительный дефицит андрогенов может приводить к развитию остеопороза.

Сообщалось о развитии доброкачественных церебральных менингиом в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом Андрокюра® в дозе 25 мг и более.

При появлении любой из указанных реакций или реакции, не указанной в инструкции по применению, необходимо обратиться к врачу.

Смотрите также раздел «Меры предосторожности».

Передозировка

Ципротерон может считаться практически нетоксичным веществом. Риск острой интоксикации после разового случайного приема многократной терапевтической дозы маловероятен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Несмотря на отсутствие клинических исследований взаимодействий, можно ожидать, что кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и другие сильные ингибиторы CYP3A4 будут подавлять метаболизм ципротерона ацетата, который метаболизируется изоферментом CYP3A4. С другой стороны, индукторы CYP3A4, такие как рифампицин, фенитоин и препараты, содержащие зверобой, могут снижать концентрацию ципротерона ацетата.

Исходя из результатов исследований *in vitro*, при высоких терапевтических дозах ципротерона ацетата (100 мг 3 раза в день) возможно ингибирование изоферментов системы цитохрома P450, таких как CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 и 2D6.

Связанный с применением статинов риск миопатии и рабдомиолиза может увеличиваться при одновременном назначении высоких терапевтических доз ципротерона ацетата с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A4, поскольку у них один и тот же путь метаболизма.

Может измениться потребность в пероральных противодиабетических средствах или инсулине.

Меры предосторожности

Во время лечения Андрокурор® Депо следует регулярно производить оценку функции печени, коры надпочечников и исследование периферической крови.

У пациентов, принимавших ежедневно 100 мг и более ципротерона ацетата, отмечались случаи гепатотоксичности, в том числе желтуха, гепатит и печеночная недостаточность, иногда со смертельным исходом. Большинство этих случаев было зарегистрировано у мужчин с карциномой предстательной железы. Токсичность зависит от дозы и обычно развивается через несколько месяцев после начала терапии. Перед началом лечения, через регулярные промежутки времени во время лечения и при появлении любых симптомов или признаков гепатотоксичности необходимо проводить исследования функции печени. При подтвержденной гепатотоксичности терапию ципротерона ацетатом обычно рекомендуется отменить, если только гепатотоксичность не обусловлена иными причинами, например, метастатическим процессом. В последнем случае лечение следует продолжить лишь при условии, если ожидаемый положительный эффект превышает риск.

В редких случаях после приема половых гормонов (к которым также относится активный компонент Андрокура® Депо) отмечались доброкачественные и еще реже злокачественные опухоли печени, в отдельных случаях приводящие к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. При жалобах на острую боль в верхней части живота, увеличении печени или

НД РБ

при наличии признаков острого внутрибрюшного кровотечения дифференциальный диагноз следует проводить с учетом возможной опухоли печени.

При длительном применении ципротерона ацетата в дозах 25 мг/день и выше сообщалось о возникновении (разовых или множественных) менингиом. В случае выявления менингиом у пациента при лечении препаратом Андрокур® Депо, лечение должно быть прекращено (см. раздел «Противопоказания»).

При применении препарата Андрокур® Депо сообщалось о развитии анемии, поэтому необходим регулярный контроль числа красных кровяных телец в процессе лечения.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом, нуждаются в тщательном медицинском наблюдении. Возможно возникновение необходимости изменить количество принимаемых антидиабетических препаратов или инсулина при лечении препаратом Андрокур® Депо (см. раздел «Противопоказания»).

Часто при высокодозированном лечении препаратом Андрокур® Депо может возникнуть учащённое дыхание. В подобных случаях при проведении дифференциального диагноза следует принимать во внимание известное стимулирующее действие прогестерона и синтетических гестагенов на дыхание, сопровождаемое гипокапнией и компенсаторным дыхательным алкалозом. Специальное лечение при этом симптомокомплексе не требуется.

Сообщалось о возникновении тромбозомболических явлений у пациентов, принимающих Андрокур® Депо, хотя наличие причинно-следственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/ тромбозомболическими заболеваниями артерий или вен (например, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе или на поздних стадиях злокачественных заболеваний риск возникновения тромбозомболических осложнений повышен.

В процессе лечения также необходимо регулярно контролировать функцию коры надпочечников, поскольку на основании доклинических данных предполагается её подавление вследствие кортикоидоподобного эффекта препарата в высоких дозах.

Не следует применять препарат до завершения полового созревания, поскольку нельзя исключить возможность неблагоприятного влияния на рост, а также на пока еще не стабилизированную эндокринную систему.

Медленно развивающееся во время лечения угнетение сперматогенеза, которое сопровождается бесплодием, обратимо после отмены препарата. В течение нескольких месяцев, иногда вплоть до 20 месяцев, восстанавливается состояние, которое было до начала приема препарата Андрокур® Депо. У мужчин репродуктивного возраста, для которых репродуктивная способность может быть важна после приема препарата, рекомендуется в качестве меры предосторожности провести контрольную спермограмму до начала лечения. Это позволяет избежать любых необоснованных претензий по поводу будущего бесплодия в результате антиандрогенной терапии.

Ципротерона ацетат может способствовать увеличению частоты депрессивных расстройств. Они возникают во время первых 6-8 недель лечения. Пациенты с депрессивной тенденцией в анамнезе должны находиться под постоянным наблюдением врача.

Ципротерон ацетат должен с осторожностью назначаться пациентам с известными тромбозомболическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку возможно возникновение отёков и увеличение веса.

НД РБ

Как и другие масляные растворы Андрокур Депо вводят внутримышечно и очень медленно. Легочная микроэмболия при применении масляных растворов в некоторых случаях может привести к таким симптомам, как кашель, диспноэ и боли в области грудной клетки. Могут возникнуть также другие симптомы, например, вазовагальные реакции, включая недомогание, гипергидроз, головокружение, парестезию или синкопе. Эти реакции могут возникнуть во время инъекции или непосредственно после нее, они обратимы. Лечение, как правило, поддерживающее, например, введение кислорода.

При лечении Андрокуром® Депо больных с повышенным половым влечением при сексуальных расстройствах прием алкоголя может приводить к снижению действия препарата.

Перед назначением Андрокура® Депо пациентам с неоперабельной карциномой предстательной железы с тромбоэмболическим синдромом в анамнезе, а также при наличии серповидно-клеточной анемии или тяжелой формы сахарного диабета с сосудистыми изменениями, в каждом индивидуальном случае необходимо тщательно оценивать соотношение возможного риска и ожидаемой пользы лечения.

В период лечения Андрокуром® Депо необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как прием препарата может приводить к ухудшению этих показателей.

Необходимо избегать внутрисосудистого введения препарата.

Условия хранения

При температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

Масляный раствор для внутримышечного введения по 300 мг/3 мл в ампулах темного стекла. По 3 ампулы в картонном поддоне вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия отпуска из аптеки

По рецепту.

Информация о производителе

Байер Фарма АГ,
13342 Берлин, Германия

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

220073, Минск, 1-й Загородный пер, д. 20, 10эт.

Тел. +375(17) 202-23-91

Факс . +375 (17) 202-23-92

www.bayerpharma.ru