МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Андрокур® Депо

наименование лекарственного препарата

раствор для внутривенного введения масляный

лекарственная форма, дозировка

Байер Шеринг Фарма АГ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Состав 1 мл раствора содержит: Активное вещество: ципротерона ацетат 100 мг. Вспомогательные вещества: масло касторовое, бензилбензоат.	**Состав** 1 мл раствора содержит: Активное вещество: ципротерона ацетат 100 мг. Вспомогательные вещества: масло касторовое 353,40 мг, бензилбензоат 618,60 мг.
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 тесто-	**Фармакологические свойства** **Фармакодинамика** Препарат Андрокур® Депо – это гормональный препарат, содержащий ципротерон, обладающий антиандрогенным, гестагенным и антигонадотропным действием. Ципротерон по конкурентному механизму угнетает действие андрогенов на их органы-мишени, а также обладает центральным антигонадотропным действием, при-

стерона 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.	водящим 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 наблюдается угнетение полового влечения, потенции и функции яичек. Эти эффекты полностью обратимы и проходят после прекращения лечения. *Системная токсичность* По данным стандартных доклинических исследований токсичности при многократном длительном введении не существует какого-либо специфичного риска для человека.
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±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 плазы является неспецифической, изменения уровня ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) не влияют на	**Фармакокинетика** *Абсорбция.* После внутримышечного введения ципротерон медленно и полностью высвобождается. Абсолютная биодоступность ципротерона после внутримышечного введения считается полной. *Распределение.* 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±1,1 суток. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет 2,8±1,4 мл/мин/кг. Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы крови. Только 3,5-4% находятся в крови в свободном виде. Поскольку связь с белками плазы является неспецифической, изменения уровня ГСПГ

фармакокинетику ципротерона ацетата. Большая часть введенной дозы выводится в виде метаболитов с мочой и калом. Небольшие количества выводятся с желчью в неизменном виде.	(глобулина, связывающего половые гормоны) не влияют на фармакокинетику ципротерона. Учитывая длительный период полувыведения из плазмы крови в конечной фазе распределения и принятую дозу, можно ожидать кумуляцию ципротерона при применении повторных доз. Равновесная концентрация достигается примерно через 5 недель применения препарата. *Метаболизм / биотрансформация.* Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основной метаболит в плазме крови – 15β-гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4. *Выведение.* Небольшие количества выводятся с желчью в неизменном виде. Большая часть введенной дозы выводится в виде метаболитов с желчью и почками.
Противопоказания • Повышенная чувствительность к ципротерону или к другим составным частям препарата. • Заболевания печени, сопровождающиеся нарушением функции. • Синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора. • Опухоли печени в анамнезе или в настоящее время (за исключением метастазов рака предстательной железы). • Кахексия (за исключением кахексии	**Противопоказания** • При лечении неоперабельного рака предстательной железы: - повышенная чувствительность к ципротерону или к другим компонентам препарата; - заболевания печени, сопровождающиеся нарушением ее функции; - синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора; - опухоли печени в анамнезе или в настоящее время (за исключением метастазов рака предстательной железы в

при раке предстательной железы). • Тяжелая хроническая депрессия. • Тромбозы и тромбоэмболия в настоящее время. При наличии у пациента тяжелых форм диабета, серповидно-клеточной анемии применение препарата Андрокур®-Депо с целью снижения полового влечения при сексуальных отклонениях у мужчин противопоказано.	печень); - кахексия (за исключением кахексии при раке предстательной железы); - тяжелая хроническая депрессия; - тромбозы и тромбоэмболия в настоящее время; - наличие менингиомы в настоящее время или в анамнезе; - дети и подростки до 18 лет. • При лечении повышенного полового влечения при сексуальных отклонениях у мужчин: - повышенная чувствительность к ципротерону или к другим компонентам препарата; - заболевания печени, сопровождающиеся нарушением ее функции; - синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора; - опухоли печени в анамнезе или в настоящее время; - кахексия; - тяжелая хроническая депрессия; - тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время; - тяжелый сахарный диабет с ангиопатией; - серповидно-клеточная анемия; - наличие менингиомы в настоящее время или в анамнезе; - дети и подростки до 18 лет.
Способ применения и дозы Как и все масляные растворы Андрокур® Депо вводят только внутримышечно! В редких случаях во время инъекции или	**Способ применения и дозы** Препарат Андрокур® Депо, как и все другие масляные растворы, следует вводить строго внутримышечно и очень медленно.

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 достижении ремиссии не следует прерывать лечение или снижать дозу не рекомендуется. *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 следует попытаться сократить дозу, постепенно увеличивая интервалы между инъекциями.	В некоторых случаях микроэмболия легочной артерии масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение и других признаков и симптомов – в том числе, вазовагальные реакции (например, недомогание, повышенное потоотделение, головокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать во время или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например, ингаляция кислородом). Необходимо избегать внутрисосудистого введения препарата. *Антиандрогенная терапия при неоперабельном раке предстательной железы* По 300 мг (1 ампула) глубоко внутримышечно каждые 7 дней. При улучшении состояния или достижении ремиссии прерывать лечение или снижать дозу не рекомендуется. *Для снижения повышенного полового влечения при сексуальных отклонениях у мужчин* Обычно каждые 10-14 дней вводят по 300 мг (1 ампула) глубоко внутримышечно. В исключительных случаях, когда этой дозы недостаточно, можно вводить по 600 мг (2 ампулы) каждые 10-14 дней (предпочтительно по 3 мл в правую и левую ягодицу). При достижении удовлетворительного результата лечения следует попы-

	таться сократить дозу, постепенно увеличивая интервалы между инъекциями. Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует применять препарат Андрокур® Депо в течение длительного времени, по возможности, с одновременным проведением психотерапии. *Применение у определенных категорий пациентов* *Детский и подростковый возраст* Препарат Андрокур® Депо не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет из-за недостаточной информации по эффективности и безопасности у данной категории пациентов. Лечение препаратом Андрокур® Депо не рекомендуется проводить до завершения периода полового созревания, поскольку нельзя исключить вероятность неблагоприятного влияния на рост и на еще не стабильную эндокринную систему. *Пожилой возраст* Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов. *Печеночная недостаточность* Применение препарата Андрокур® Депо противопоказано пациентам с заболеваниями печени (до тех пор, пока показатели печени не нормализуются). *Почечная недостаточность* Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у данной категории пациентов.
Побочное действие Следующие нежелательные эффекты от-	**Побочное действие** Наиболее часто наблюдаемые побочные

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

Класс системы органов по MedDRA в.8.0	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)
Иммунная система				реакции гиперперчувствительности	
Метаболические и алиментарные нарушения		увеличение или снижение массы тела			
Психиатрические расстройства	снижение либидо, эректильная дисфункция	ухудшение настроения, беспокойство (временное)			
Кожа и подкожные ткани			сыпь		
Костно-мышечная и соединительная ткань					остеопороз
Репродуктивные органы и молочные железы	обратимое подавление сперматогенеза	гинекомастия			
Общие нарушения и местные реакции		повышенная утом-			

действия: снижение либидо, импотенция и обратимое подавление сперматогенеза.

Наиболее серьезные побочные действия: гепатотоксичность, доброкачественные и злокачественные опухоли печени, которые могут привести к внутрибрюшному кровотечению и развитию тромбоэмболических процессов.

Нежелательные явления, о которых сообщалось при применении препарата Андрокур® Депо, перечислены ниже. Частота определена как: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100), редко (от ≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000). Для нежелательных эффектов, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается надежно оценить частоту, указано «частота неизвестна».

Со стороны кроветворной системы:

частота неизвестна – анемия*).

Со стороны иммунной системы:

редко – реакции гиперчувствительности.

Нарушения психики:

часто – депрессия, подавленное настроение, чувство беспокойства (временно).

Со стороны сосудов:

частота неизвестна – масляная микроэмболия легочной артерии*), вазовагальные реакции*), тромбоз и тромбоэмболии*) **).

Со стороны системы дыхания:

часто – одышка*).

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

частота неизвестна – внутрибрюшное кро-

		ляемость, «приливы», повышенная потливость			

Для обозначения конкретной побочной реакции приводится наиболее подходящий термин из MedDRA – Медицинского словаря для регуляторной деятельности (версия 8.0). 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 Андрокура®-Депо происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии.

У мужчин прием Андрокура®-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 вотечение*).

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – желтуха, гепатит, печеночная недостаточность*).

Со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы:

частота неизвестна – остеопороз.

Со стороны половых органов и молочых желез:

очень часто – обратимое подавление сперматогенеза, снижение либидо, эректильная дисфункция;

часто – гинекомастия.

Прочие:

часто – увеличение или снижение массы тела, повышенная утомляемость, приливы, повышенная потливость;

очень редко – развитие доброкачественных или злокачественных опухолей печени*);

частота неизвестна – менингиома*)§)

Нежелательные явления, для которых можно найти более подробную информацию в разделе «Особые указания», помечены звездочкой *). Нежелательные явления, для которых не доказана причинная взаимосвязь с приемом препарата Андрокур® Депо, помечены звездочками **. §) – обратитесь к разделу «Противопоказания».

Для обозначения конкретной побочной реакции приводится наиболее подходящий термин из MedDRA – Медицинского словаря для регуляторной деятельности (версия 8.0). Синонимы или сопутствующие

андрогенов может приводить к развитию остеопороза. Сообщалось о развитии доброкачественных церебральных менингиом в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом Андрокура® в дозе 25 мг и более. Смотрите также раздел «Особые указания».	состояния не перечисляются, но их также следует принимать во внимание. У мужчин на фоне лечения препаратом Андрокур® 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 препарата Андрокур® Депо происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии. У мужчин прием препарата Андрокур® 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 препаратом Андрокур® Депо длительный дефицит андрогенов может приводить к развитию остеопороза. Сообщалось о развитии менингиом в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом препаратов Андрокур® (в других лекарственных формах) в дозе 25 мг и более (раздел «Противопоказания» и «Особые указания»).

Передозировка Ципротерон может считаться практически нетоксичным веществом. Риск острой интоксикации после разового случайного приема многократной терапевтической дозы маловероятен.	**Передозировка** Исследования острой токсичности после однократного применения препарата показали, что ципротерон может считаться практически нетоксичным веществом. Также маловероятен риск острой интоксикации после однократного разового случайного применения дозы, в несколько раз превышающей терапевтическую дозу. Специфического антидота нет. При необходимости рекомендуется проводить симптоматическую терапию.
Особые указания Во время лечения Андрокуром®-Депо следует регулярно производить оценку функции печени, коры надпочечников и исследование периферической крови. У пациентов, принимающих ежедневно по 200-300 мг 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 и при появлении любых симптомов или признаков гепатотоксичности необходимо проводить исследования функции печени. При подтвержденной гепатотоксичности	**Особые указания** Во время лечения препаратом Андрокур® Депо следует регулярно производить оценку функции печени, коры надпочечников и исследование периферической крови. У пациентов, принимающих Андрокур®, отмечались случаи гепатотоксичности (развитие желтухи, гепатита и печеночной недостаточности). При применении препарата в дозе 100 мг и выше сообщалось о случаях со смертельным исходом. Большинство случаев со смертельных исходом было отмечено у мужчин на поздней стадии рака предстательной железы. Токсичность зависит от дозы и обычно развивается через несколько месяцев после начала терапии. Перед началом лечения, регулярно во время лечения и при появлении любых симптомов или признаков гепатотоксичности необходимо проводить исследования функции печени. При подтвержден-

сичности 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 при наличии признаков острого внутрибрюшного кровотечения дифференциальный диагноз следует проводить с учетом возможной опухоли печени. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, нуждаются в тщательном медицинском наблюдении. Сообщалось о возникновении тромбоэмболических явлений у пациентов, принимающих Андрокур®-Депо, хотя наличие причинно-следственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/тромбоэмболическими заболеваниями артерий или вен (например, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), с нарушениями моз-	ной гепатотоксичности терапию ципротероном 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 очень редких случаях после применения препарата Андрокур® Депо отмечались доброкачественные и еще реже злокачественные опухоли печени, которые в отдельных случаях могли приводить к опасному для жизни внутрибрюшному кровотечению. При жалобах на острую боль в верхней части живота, увеличении печени или при наличии признаков острого внутрибрюшного кровотечения дифференциальный диагноз следует проводить с учетом возможной опухоли печени. Сообщалось о возникновении тромбоэмболических осложнений у пациентов, применяющих препарат Андрокур® Депо, хотя наличие причинно-следственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/ тромбоэмболическими 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 тромбоэмболических осложнений повышен.

гового кровообращения в анамнезе или на поздних стадиях злокачественных заболеваний риск возникновения тромбоэмболических осложнений повышен. 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. 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.	Во время лечения препаратом Андрокур® Депо сообщалось о развитии анемии. Поэтому во время лечения препаратом Андрокур® Депо следует регулярно производить исследование периферической крови. Пациенты с сахарным диабетом нуждаются в тщательном медицинском наблюдении, поскольку может измениться потребность в пероральных гипогликемических средствах или инсулине (смотрите также раздел «Противопоказания»). Применение препарата Андрокур® Депо в высоких дозах иногда может сопровождаться одышкой. 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. Специального лечения при этом симптомокомплексе не требуется. Во время лечения препаратом Андрокур® Депо необходимо регулярно проверять функцию коркового слоя надпочечников, так как, исходя из доклинических данных, предполагается возможное подавление функции надпочечников в связи с кортикоидоподобным эффектом препарата Андрокур® Депо в высоких дозах. Препарат Андрокур® Депо, как и все другие масляные растворы, следует вводить строго внутримышечно и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболия ле-

Необходимо избегать внутрисосудистого введения препарата.	гочной артерии масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение и других признаков и симптомов – в том числе, вазовагальные реакции (например, недомогание, повышенное потоотделение, головокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать во время или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например, ингаляция кислородом). При лечении препаратом Андрокур® Депо больных с повышенным половым влечением при сексуальных расстройствах прием алкоголя может приводить к снижению действия препарата. **Влияние на вождение автотранспорта и управление механизмами** В период лечения препаратом Андрокур® Депо необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как при приеме препарата Андрокур® Депо может наблюдаться повышенная усталость, ухудшающая эти показатели.

Условия хранения ~~Список Б.~~ При температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте.	**Условия хранения** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Руководитель отдела регистрации и сертификации

ЗАО «Байер» Сычева Е.И.

"БАЙЕР" А/О "BAYER" МОСКВА