

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Антиандрен депо, 100 мг/мл, раствор для внутримышечного введения масляный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ципротерон.

Каждый мл раствора содержит 100 мг ципротерона (в виде ацетата).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения масляный.

Прозрачная, от бесцветного до светло-желтого или коричневатого-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Антиандрен депо показан к применению у взрослых мужчин:

- для терапии неоперабельного рака предстательной железы;
- повышенном половом влечении при сексуальных расстройствах.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*Антиандрогенная терапия при неоперабельном раке предстательной железы

По 300 мг (1 флакон) 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 флакон) глубоко внутримышечно. В исключительных случаях, когда этой дозы недостаточно, можно вводить по 600 мг (2 флакона) 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. Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует применять препарат Антиандрен депо в течение длительного времени, по возможности, с одновременным проведением психотерапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Антиандрен депо противопоказано пациентам с заболеваниями печени (до тех пор, пока показатели печени не нормализуются).

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у данной популяции пациентов.

Дети

Препарат Антиандрен депо не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет из-за недостаточной информации по эффективности и безопасности у данной популяции пациентов.

Способ применения

Препарат Антиандрен депо, как и все другие масляные растворы, следует вводить строго внутримышечно и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболия легочной артерии масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение других признаков и симптомов – в том числе, вазовагальные реакции (например, недомогание, повышенное потоотделение, головокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать вовремя или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например, ингаляция кислородом).

Необходимо избегать внутрисосудистого введения препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ципротерону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- При лечении неоперабельного рака предстательной железы:
 - заболевания печени, сопровождающиеся нарушением ее функции (в том числе, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора);
 - опухоли печени в анамнезе или в настоящее время (за исключением метастазов рака предстательной железы в печень);
 - кахексия (за исключением кахексии у пациентов с раком предстательной железы);
 - тяжелая хроническая депрессия;
 - тромбозы и тромбоэмболия в настоящее время;
 - наличие менингиомы в настоящее время или в анамнезе;

- возраст до 18 лет.

- При лечении повышенного полового влечения при сексуальных отклонениях у мужчин:

- заболевания печени, сопровождающиеся нарушением ее функции (в том числе, 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;

- возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с сахарным диабетом.

У пациентов с неоперабельным раком предстательной железы при наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе, тяжелой формы сахарного диабета с ангиопатией, серповидно-клеточной анемии.

Гепатотоксичность

Имеются сообщения о прямом дозозависимом токсическом влиянии ципротерона на печень (развитие желтухи, гепатита и печеночной недостаточности). Кроме того, при применении препарата в дозе 100 мг и выше сообщалось о случаях с летальным исходом. Большинство случаев с летальным исходом было отмечено у мужчин на поздней стадии рака предстательной железы. Токсичность ципротерона зависит от его дозы и обычно развивается через несколько месяцев после начала терапии.

В ходе терапии необходим регулярный контроль функции печени. Функциональные печеночные пробы следует проводить перед началом терапии, регулярно во время лечения, а также при появлении клинических симптомов гепатотоксического действия ципротерона. При появлении клинических симптомов гепатотоксичности применение препарата следует прекратить. У пациентов с метастазами рака предстательной железы в печень и при наличии признаков нарушения функции печени, в случаях, когда ожидаемая польза от проводимой терапии превышает возможный риск, вопрос о продолжении приема препарата решается индивидуально.

Опухоли печени

В очень редких случаях после применения ципротерона 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.

Тромбоэмболические осложнения

Сообщалось о возникновении тромбоэмболических осложнений у пациентов, применяющих ципротерон, хотя наличие причинно-следственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/ тромбоэмболическими заболеваниями артерий или вен (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе или на поздних стадиях злокачественных заболеваний риск возникновения тромбоэмболических осложнений повышен.

Сахарный диабет

Во время лечения ципротероном сообщалось о развитии анемии. Поэтому во время лечения препаратом Антиандрен 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 (см. раздел 4.3).

Одышка

Применение препарата Антиандрен 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.

Кортикоподобное действие

Во время лечения препаратом Антиандрен 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 Антиандрен депо в высоких дозах.

Микроэмболия легочной артерии

Препарат Антиандрен депо, как и все другие масляные растворы, следует вводить строго внутримышечно и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболия легочной артерии

масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение других признаков и симптомов – в том числе, вазовагальные реакции (например, недомогание, повышенное потоотделение, головокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать вовремя или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например, ингаляция кислородом).

Прием алкоголя

При терапии ципротероном пациентов с повышенным половым влечением при сексуальных расстройствах прием алкоголя может приводить к снижению действия препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 продырявленный, 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 с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A4, поскольку у них один и тот же путь метаболизма.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Препарат Антиандрен депо не показан к применению у женщин.

Фертильность

В течение нескольких недель в результате антиандрогенного и антигонадотропного действия препарата Антиандрен депо происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии. Следует учитывать это действие при планировании зачатия ребенка в период терапии ципротероном.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения препаратом Антиандрен депо необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как при приеме препарата Антиандрен депо может наблюдаться повышенная усталость, ухудшающая эти показатели.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции: снижение либидо, импотенция и обратимое подавление сперматогенеза.

Наиболее серьезные нежелательные реакции: гепатотоксичность, доброкачественные и злокачественные опухоли печени, которые могут привести к внутрибрюшному кровотечению и развитию тромбоэмболических осложнений.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с системно-органный классификацией и с распределением по частоте возникновения.

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: 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 ($< 1/10\ 000$). Для нежелательных реакций, выявленных в процессе пострегистрационных наблюдений и для которых не удастся надежно оценить частоту, указано «частота неизвестна».

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Частота неизвестна	Анемия*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Редко	Реакции гиперчувствительности
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Депрессия, подавленное настроение, чувство беспокойства (временно)

Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Масляная микроэмболия легочной артерии*, вазовагальные реакции*, тромбоз и тромбоэмболии*.*.*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка*
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна	Внутрибрюшинное кровотечение*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Желтуха, гепатит, печеночная недостаточность*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Остеопороз
Нарушения со стороны половых органов и грудной железы	Очень часто	Обратимое подавление сперматогенеза, снижение либидо, эректильная дисфункция
	Часто	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Увеличение или снижение массы тела, повышенная утомляемость, приливы, повышенная потливость
	Очень редко	Развитие доброкачественных или злокачественных опухолей печени*
	Частота неизвестна	Менингиома*.*§

* - нежелательные реакции, для которых можно найти подробную информацию в разделе 4.4.

** - нежелательные реакции, для которых не доказана причинная взаимосвязь с приемом ципротерона.

§ - см. раздел 4.3.

Описание отдельных нежелательных реакций

У мужчин на фоне лечения препаратом Антиандрен 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 действия препарата Антиандрен депо происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии. У мужчин прием препарата Антиандрен 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 Антиандрен депо длительный дефицит андрогенов может приводить к развитию остеопороза.

Сообщалось о развитии менингиом в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом препаратов ципротерона (в других лекарственных формах) в дозе 25 мг и более (раздел 4.3 и 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

Специфического антидота нет. При необходимости рекомендуется проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антиандроген

Код АТХ: G03HA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Антиандрен 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, 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 наблюдается угнетение полового влечения, потенции и функции яичек. Эти эффекты полностью обратимы и проходят после прекращения лечения.

По данным стандартных доклинических исследований токсичности при многократном длительном введении не существует какого-либо специфического риска для человека.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 ципротерона в плазме с периодом полувыведения $4 \pm 1,1$ суток. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет $2,8 \pm 1,4$ 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 плазмы является неспецифической, изменения уровня ГСПГ (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.

Биотрансформация

Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основной метаболит в плазме крови – 15 β -гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Элиминация

Небольшие количества выводятся с желчью в неизмененном виде.

Большая часть введенной дозы выводится в виде метаболитов с желчью и почками.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Масло касторовое

Бензилбензоат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата во флаконы темного стекла типа I, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

По 3 флакона с препаратом и инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками (или без них) из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. 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

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Юридический адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: +7 (3452) 694-510

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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