

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Антиандрен[®] депо

МИНЗДРАВ РОССИИ

20.10.2022

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Антиандрен[®] депо

Международное непатентованное или группировочное наименование:

ципротерон

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения масляный.

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: ципротерона ацетат 100,0 мг.

Вспомогательные вещества: масло касторовое 353,40 мг, бензилбензоат 618,60 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: антиандроген.

Код АТХ: G03HA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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.

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 $4 \pm 1,1$ 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.

Метаболизм

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.

Показания к применению

Препарат Антиандрен® депо показан к применению у взрослых мужчин:

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

Противопоказания

- При лечении неоперабельного рака предстательной железы:
 - гиперчувствительность к ципротерону и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
 - 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:

- гиперчувствительность к ципротерону и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- 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.

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.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Антиандрен® депо не показан к применению у женщин.

Способ применения и дозы

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.

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.

Применение в особых клинических группах пациентов

У детей и подростков до 18 лет

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.

У пациентов пожилого возраста

Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов.

У пациентов с печеночной недостаточностью

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

У пациентов с почечной недостаточностью

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

Побочное действие

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 тромбозомболических осложнений.

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии ципротероном, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Для нежелательных реакций, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается надежно оценить частоту, указано «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – анемия*).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности.

Нарушения психики: часто – депрессия, подавленное настроение, чувство беспокойства

(временно).

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – масляная микроэмболия легочной артерии^{*)}, вазовагальные реакции^{*)}, тромбоз и тромбоземболии^{**)*)}.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка^{*)}.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – внутрибрюшное 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 скелетно-мышечной 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 расстройства и нарушения 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 более подробную информацию в разделе «Особые указания», помечены звездочкой ^{*)}. Нежелательные реакции, для которых не доказана причинная взаимосвязь с приемом ципротерона, помечены звездочками ^{**)§}. §) – обратитесь к разделу «Противопоказания». Для обозначения конкретной нежелательной 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 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 антигонадогенового 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 «Противопоказания» и «Особые указания»).

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.

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 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.

Особые указания

Гепатоксичность

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 нарушений 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 (смотрите также раздел «Противопоказания»).

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Раствор для внутримышечного введения масляный, 100 мг/мл.

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.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

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

Тел.: +7 (3452) 694-510.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

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

Тел.: 8-800-100-1550, www.pharmasyntez.com

