

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### АНДРОКУР®

**Регистрационный номер: П N008697**

**Торговое название препарата: Андрокур®**

**МНН или группировочное название: Ципротерон (Cyproterone)**

**Лекарственная форма: таблетки**

#### **Состав:**

Одна таблетка содержит:

*Действующее вещество:*

ципротерона ацетат, микронизированный – 50,000 мг.

*Вспомогательные вещества:*

лактозы моногидрат – 108,750 мг, крахмал кукурузный – 59,500 мг, повидон 25 – 2,500 мг, кремния диоксид коллоидный, безводный – 2,000 мг, магния стеарат – 2,250 мг.

#### **Описание**

Круглые от белого до светло-желтого цвета таблетки с риской на одной стороне и гравировкой в виде шестиугольника, внутри которого буквы «BV», на другой стороне.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Антиандроген.

**Код АТХ: G03HA01**

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Препарат Андрокур® - это антиандрогенный гормональный препарат.

Ципротерон по конкурентному механизму угнетает действие андрогенов на их органы-мишени, например, защищает предстательную железу от воздействия андрогенов половых желез и/или коры надпочечников. Ципротерон 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 препарата Андрокур® наблюдается угнетение полового влечения, потенции и функции яичек. Эти эффекты полностью обратимы и проходят после прекращения лечения.

Антигонадотропный эффект ципротерона также проявляется в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Временное увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови, наблюдаемое на первоначальном этапе терапии агонистами ГнРГ, снижается при приеме ципротерона.

Иногда при приеме высоких доз ципротерона отмечалось увеличение концентрации пролактина.

#### *Системная токсичность*

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

#### **Фармакокинетика**

*Абсорбция.* Ципротерон полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ципротерона около 88%.

*Распределение.* Максимальная концентрация ципротерона ( $C_{max}$ ) в сыворотке крови после приема дозы в 50 мг достигает 140 нг/мл в среднем через 3 часа. Снижение концентрации ципротерона носит двухфазный характер и происходит в течение 24-120 ч с конечным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ )  $43,9 \pm 12,8$  ч. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет  $3,5 \pm 1,5$  мл/мин/кг.

Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы. Около 3,5-4 % ципротерона остается несвязанным. Так как связь с белками неспецифична, изменение содержания глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на фармакокинетику ципротерона.

Вследствие длительного периода выведения в конечной фазе элиминации из плазмы, а также ежедневного приема, вероятно кумуляция ципротерона в сыворотке в 3 раза большая при применении повторных доз за один цикл лечения.

*Метаболизм / биотрансформация.* Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболитом в плазме крови –  $15\beta$ -гидрокси-производное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

*Выведение.* Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном в виде метаболитов с желчью и почками (период полувыведения 1,9 суток) в соотношении 3:7, часть выводится в неизменном виде с желчью. Метаболизм в плазме крови происходит с той же скоростью (период полувыведения 1,7 суток).

### **Показания к применению**

- Распространенный неоперабельный или метастатический рак предстательной железы при необходимости подавления действия тестостерона:
  - антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы;
  - уменьшение выраженности гиперандрогении, наблюдающейся в начале терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ);
  - купирование «приливов» у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ, или у пациентов, перенесших орхиэктомию.
- Повышенное половое влечение при сексуальных расстройствах.

### **Противопоказания**

- При лечении распространенного неоперабельного или метастатического рака предстательной железы при необходимости подавления действия тестостерона:
  - 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 печень);
  - кахексия (за исключением кахексии при раке предстательной железы);
  - тяжелая хроническая депрессия;
  - тромбоз и тромбоэмболии в настоящее время;
  - наличие менингиомы в настоящее время или в анамнезе;
  - дети и подростки до 18 лет.
- При лечении повышенного полового влечения при сексуальных расстройствах:
  - 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 тромбоэмболии 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.

### **С осторожностью**

У пациентов с неоперабельным раком предстательной железы при наличии тромбоза и тромбоемболии в анамнезе, тяжелой формы сахарного диабета с ангиопатией, серповидно-клеточной анемии Андрокур® назначается только после оценки индивидуального соотношения пользы и риска в каждом случае.

Больные сахарным диабетом во время лечения должны находиться под наблюдением врача.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости молочного сахара, лактазной недостаточностью, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы должны применять данный препарат с осторожностью.

### **Способ применения и дозы**

Таблетки следует принимать ежедневно, внутрь после еды, запивая небольшим количеством жидкости. При появлении признаков прогрессирования заболевания препарат Андрокур® следует отменить.

Максимальная суточная доза препарата составляет 300 мг.

#### *Антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы*

По 200-300 мг в сутки (по 2 таблетки 2-3 раза в день). При улучшении состояния или достижении ремиссии не следует прерывать лечение или сокращать дозу.

#### *Уменьшение выраженности гиперандрогении, наблюдающейся в начале терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)*

По 200 мг в день (по 2 таблетки 2 раза в день) в качестве монотерапии в течение 5-7 дней, затем в течение 3-4 недель в той же дозе в сочетании с агонистом ГнРГ в дозе, рекомендованной изготовителем.

#### *Купирование «приливов» у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ, или пациентов, перенесших орхиэктомию*

По 50-150 мг в сутки (по 1-3 таблетки в день) при необходимости с последующим увеличением дозы до 300 мг в день (по 2 таблетки 3 раза в день).

#### *Повышенное половое влечение при сексуальных расстройствах*

Как правило, лечение начинают с 1 таблетки препарата Андрокур® 50 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200-300 мг в сутки (по 2 таблетки 2-3 раза в день) на короткий период. При достижении удовлетворительного результата следует попытаться снизить дозу препарата до минимальной эффективной. В большинстве случаев достаточно принимать по 50 мг в сутки (по ½ таблетки 2 раза в день). При подборе поддерживающей дозы или при отмене терапии дозу следует снижать постепенно. С этой целью суточную дозу рекомендуется сокращать на одну таблетку, или лучше на полтаблетки, с интервалом в несколько недель.

Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует принимать препарат Андрокур® в течение длительного времени, по возможности, с одновременным проведением психотерапии.

*Применение у определенных категорий пациентов:*

*Детский и подростковый возраст*

Препарат Андрокур® 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® 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® противопоказано пациентам с заболеваниями печени (до тех пор, пока показатели печени не нормализуются).

*Почечная недостаточность*

Нет данных о необходимости изменять дозу у данной категории пациентов.

### **Побочное действие**

Наиболее часто наблюдаемые побочные действия: снижение либидо, импотенция и обратимое подавление сперматогенеза.

Наиболее серьезные побочные действия: гепатотоксичность, доброкачественные и злокачественные опухоли печени, которые могут привести к внутрибрюшному кровотечению, тромбозам, тромбоэмболические процессы.

Нежелательные явления, о которых сообщалось при применении препарата Андрокур®, перечислены ниже. Частота определена как: 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 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 – тромбоз и тромбоэмболии<sup>\*)\*\*</sup>).

*Со стороны системы дыхания:*

часто – одышка<sup>\*)</sup>.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

частота неизвестна – внутрибрюшное кровотечение<sup>\*)</sup>.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

часто – желтуха, гепатит, печеночная недостаточность<sup>\*)</sup>.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто – сыпь.

*Со стороны костно-мышечной системы:*

частота неизвестна – остеопороз.

*Со стороны половых органов и молочных 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<sup>\*)</sup>;

частота неизвестна – развитие менингиомы<sup>\*)§</sup>).

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

На фоне лечения препаратом Андрокур<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии.

У мужчин прием препарата Андрокур<sup>®</sup> 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® длительный дефицит андрогенов может приводить к развитию остеопороза.

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

### **Передозировка**

Исследования острой токсичности после однократного применения препарата показали, что ципротерон может считаться практически нетоксичным веществом. Также маловероятен риск острой интоксикации после однократного случайного приема дозы, в несколько раз превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу. Специфического антидота нет. При необходимости рекомендуется проводить симптоматическую терапию.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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

В исследованиях *in vitro* показано, что при высоких терапевтических дозах ципротерона (100 мг 3 раза в день) возможно ингибирование изоферментов системы цитохрома P450, таких как CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 и 2D6.

При совместном применении высоких доз ципротерона с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые также метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A4, может повыситься риск развития миопатии и рабдомиолиза, связанный с приемом статинов.

### **Особые указания**

Имеются сообщения о прямом дозозависимом токсическом влиянии препарата Андрокур® на печень (развитие желтухи, гепатита и печеночной недостаточности). Кроме того, при применении препарата в дозе 100 мг и выше сообщалось о случаях со смертельным исходом. Большинство случаев со смертельным 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, периодически во время лечения и при появлении любых симптомов или признаков гепатотоксичности необходимо проводить исследования функции печени. При подтвержденной гепатотоксичности терапию препаратом Андрокур® 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 приема препарата Андрокур® отмечались доброкачественные и еще реже злокачественные опухоли печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. 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 развитии менингиом (единичные и множественные) в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом препарата Андрокур® в дозе 25 мг и более. В случае выявления менингиомы у пациента, получающего лечение препаратом Андрокур®, прием данного препарата должен быть прекращен.

Сообщалось о возникновении тромбозэмболических осложнений у пациентов, принимающих препарат Андрокур®, хотя наличие причинно-следственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/тромбозэмболическими 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 тромбозэмболических осложнений повышен.

Во время лечения препаратом Андрокур® сообщалось о развитии анемии. Поэтому во время лечения препаратом Андрокур® следует регулярно производить исследование периферической крови.

У больных сахарным диабетом может измениться потребность в пероральных гипогликемических средствах или инсулине. Пациенты с сахарным диабетом во время лечения препаратом Андрокур® должны находиться под наблюдением врача.

Применение препарата Андрокур® 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® 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® в высоких дозах.



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

Препарат Андрокур® содержит 110,50 мг лактозы в 1 таблетке. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости молочного сахара, лактазной недостаточностью, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы должны применять данный препарат с осторожностью.

#### **Влияние на вождение автотранспорта и управление механизмами**

В период лечения препаратом Андрокур® необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, так как прием препарата может приводить к развитию усталости, снижению жизненного тонуса и ослаблению способности к концентрации.

#### **Формы выпуска**

Таблетки, 50 мг.

По 10 таблеток в блистер Ал/ПВХ. По 2 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, имеющую контроль первого вскрытия.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптеки**

По рецепту.

#### **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

#### **Производитель**

Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Деберайнерштрассе, 20, D-99427 Веймар, Германия

Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Germany

Dobereinerstrasse 20, D-99427 Weimar, Germany

**Дополнительную информацию можно получить по адресу:**

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Тел.: + 7 (495) 231 12 00

Факс: + 7 (495) 231 12 02

[www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

**Данная версия инструкции действует с 17.01.2020**