ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АНДРОФАРМ®

(ANDROFARM)

Склад:

діюча речовина: cyproterone;

1 мл препарату містить ципротерону ацетату 100 мг у перерахуванні на 100 % речовину;

допоміжні речовини: бензилбензоат, олія рицинова.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: жовта або жовто-зелена маслянистa рідина зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевої сфери. Антиандрогени.

Код АТХ G03H A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ципротерону ацетат чинить антиандрогенну, гестагенну та антигонадотропну дію, що була підтверджена під час досліджень на тваринах та участю добровольців.

Доклінічні дослідження

Антиандрогенна дія

Ципротерону ацетат конкурентно пригнічує вплив андрогенів, що утворюються ендогенно та потрапляють екзогенно, на органи-мішені. Це призводить до блокади транслокації DHT-рецептор-комплексу в ядрі клітини. Результати експериментів клітинних культур *in vitro*, проведені для перевірки впливу ципротерону ацетату на функції рецепторів андрогенів,

вказують на високу антиандрогенну ефективність ципротерону ацетату. Крім того, деякі тестові системи *in vitro* засвідчили незначну часткову агоністичну дію ципротерону ацетату на рецептори андрогенів. Ципротерону ацетат послаблює або припиняє стимулювальну дію чоловічих статевих гормонів на андрогенозалежні структури та функції: залежно від дози застосування ципротерону ацетат на тваринах спричиняє атрофію вторинних статевих залоз. Здійснюється вплив на функцію яєчок: сперматогенез пригнічується залежно від дози. Як і у людини, у собак, кролів, свиней та мавп пригнічується лібідо внаслідок застосування ципротерону ацетату.

У щурів може відбуватися перешкоджання або затримка початку пубертатного періоду. Ципротерону ацетат пригнічує фізіологічне закриття зони росту кісток та дозрівання кісток.

Порушується функція роботи сальних залоз, зменшується товщина епідермісу.

Лікування вагітних тварин ципротерону ацетатом призводить до порушення розвитку плода чоловічої статі. Здійснюється вплив на тестостеронзалежні процеси диференціації, що призводить до виникнення більш або менш виражених явищ фемінізації.

Гестагенна дія

Результати тесту Клауберга (кролі) засвідчили, що ефективність ципротерону ацетату після підшкірного введення у 100 разів більша, ніж ефективність прогестерону. У тестах на гестагенну дію на щурах ципротерону ацетат після підшкірного введення приблизно так само ефективний, як і прогестерон.

Антигонадотропна дія

Як і усі сильнодіючі гестагени, ципротерону ацетат має антигонадотропні властивості, що проявляються у самців пригніченням росту яєчок, а у самок – пригніченням овуляції.

Клінічні дослідження

Антиандрогенна дія

Ципротерону ацетат конкурентно пригнічує вплив андрогенів на органи-мішені. У людей описані такі взаємопов’язані стани:

пригнічення статевого потягу, зниження активності сальних залоз, вплив на ріст волосся, затримка андрогенних імпульсів росту у тканині передміхурової залози, пригнічення передчасних пубертатних процесів розвитку, так само й у кістковій тканині.

Гестагенна дія

Ципротерону ацетат – сильнодіючий гестаген. Згідно з результатами тесту Кауфмана загальна доза 20-30 мг препарату вже призводить до трансформації ендометрія.

Антигонадотропна дія

Як сильнодіючий гестаген, ципротерону ацетат має пригнічувальний вплив на центральну нервову систему. Через таку антигонадотропну дію не відбувається підвищення секреції зворотньої регуляції лютеїнізуючого гормону, хоча в результаті антиандрогенної дії ципротерону ацетату андрогени витісняються рецепторами гіпоталамуса, з якими вони мають

негативний зворотний зв'язок. Ще більше секреція лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів пригнічується гестагенною дією ципротерону ацетату. Внаслідок цього зменшується рівень тестостерону та естрогенів у сироватці крові. Ця антигонадотропна дія у чоловіків послаблена, оскільки пригнічувальний вплив андрогенів зменшується через антиандрогенні компоненти діючої речовини, що впливають на гіпоталамус.

Інші впливи на функцію ендокринної системи

У разі застосування ципротерону ацетату концентрація тестостерону та естрогенів знижується.

Не виявлено значного впливу на 17-кетостероїди та 17-кетогенні стероїди. Секреція кортизолу залишається незмінною або зниженою. Функція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової залозної осі у дорослих переважним чином залишається незміненою. Оцінка усіх результатів дає можливість зробити висновок, що реакційна здатність системи, як правило, не ушкоджена.

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового введення ципротерону ацетат поступово вивільняється із внутрішньом'язового депо. Його максимальний рівень у сироватці крові становить 180 ± 54 нг/мл і досягається через 2-3 дні. Після цього рівень гормону у сироватці крові знижується з кінцевим періодом напіввиведення, що становить 4 ± 1,1 доби. Повний кліренс ципротерону ацетату з сироватки крові становить 2,8 ± 1,4 мл/хв/кг. Ципротерону ацетат метаболізується різними шляхами, включаючи гідроксилювання та кон'югацію. Основний метаболіт у плазмі крові – 15b-гідроксипохідне. Метаболізм першої фази каталізується головним чином ферментом CYP3A4 цитохрому P450. Незначна частина прийнятої дози виводиться в незміненому вигляді з жовчю. Більша частина речовини екскретується у вигляді метаболітів із сечею та жовчю у співвідношенні 3:7. Ципротерону ацетат практично повністю зв’язується з альбумінами плазми. Приблизно 3,5-4 % загального рівня стероїду залишається у вільному стані. Оскільки зв’язування з білками неспецифічне, зміна рівня глобуліну, що зв’язує статеві стероїди, не впливає на фармакокінетику ципротерону ацетату. У зв’язку з тривалим періодом напіввиведення із плазми у кінцевій фазі та 7-денним інтервалом дозування при багаторазовому введенні можна очікувати кумуляцію ципротерону ацетату у сироватці крові. Приблизно через 5 тижнів досягається рівновага між вивільненням ципротерону ацетату з депо та його елімінацією. Абсолютна біодоступність ципротерону ацетату після внутрішньом'язової ін'єкції вважається повною. Паління не впливає на фармакокінетику ципротерону ацетату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Андрофарм призначений для застосування виключно чоловікам.

Застосовується:

– для зниження статевого потягу при статевих відхиленнях;

– для паліативної терапії метастазуючого або локально прогресуючого

неоперабельного раку передміхурової залози, якщо лікування аналогами лютеїнізуючого рилізинг-гормону (ЛРГ) або оперативне втручання виявилися недостатніми або протипоказаними;

– початково для зменшення припливів жару, які можуть бути спричинені зростанням рівня тестостерону в сироватці на початку лікування агоністами ЛРГ.

Протипоказання.

При застосуванні як паліативної терапії прогресуючого раку передміхурової залози та початково для зменшення припливів жару:

· захворювання печінки;

· синдром Дубіна – Джонсона, синдром Ротора;

· пухлини печінки, у тому числі в анамнезі (лише у випадку, коли пухлина не зумовлена метастазами раку передміхурової залози);

· менінгіома, у тому числі в анамнезі;

· встановлені злоякісні захворювання або підозра на їх наявність (за винятком прогресуючого раку передміхурової залози);

· тяжка хронічна депресія;

· тромбоемболічні явища, у тому числі в анамнезі;

· підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату;

· дитячий та підлітковий вік до завершення пубертатного періоду (див. розділ «Спосіб застосування та дози).

При застосуванні з метою зниження сексуального потягу при патологічних відхиленнях у статевій сфері у чоловіків:

· захворювання печінки;

· синдром Дубіна – Джонсона, синдром Ротора;

· пухлини печінки, у тому числі або в анамнезі;

· менінгіома, у тому числі в анамнезі;

· встановлені злоякісні захворювання або підозра на їх наявність;

· тяжка хронічна депресія;

· тромбоемболічні стани, у тому числі в анамнезі;

· тяжкі форми цукрового діабету із судинними ускладненнями;

· серпоподібноклітинна анемія;

· підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату;

· дитячий та підлітковий вік до завершення пубертатного періоду (див. розділ «Спосіб застосування та дози).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При лікуванні Андрофармом® може виникнути потреба у коригуванні дози пероральних антидіабетичних препаратів або інсуліну.

Клінічних досліджень взаємодії препарату з лікарськими засобами не проводили, але оскільки він метаболізується з участю ферменту CYP3A4, очікується, що кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та інші сильні інгібітори CYP3A4 пригнічують метаболізм ципротерону ацетату. З іншого боку, індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин, фенітоїн та лікарські засоби, що містять звіробій, можуть знижувати рівень ципротерону ацетату.

Базуючись на результатах досліджень *in vitro*, можна припустити, що при застосуванні високих терапевтичних доз ципротерону ацетату (100 мг тричі на добу) можливе інгібування таких ферментів системи цитохрому Р 450 як CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 і 2D6.

При одночасному застосуванні інгібіторів HMGCoA (статинів) та високих терапевтичних доз ципротерону ацетату через однаковий шлях метаболізму цих речовин може зростати асоційований зі статинами ризик міопатії або рабдоміолізу.

Особливості застосування.

Печінка

У хворих, які застосовували ципротерону ацетат, зареєстровані випадки розвитку гепатотоксичності, у тому числі жовтяниці, гепатиту та печінкової недостатності. При застосуванні препарату в дозі 100 мг і вище також повідомлялося про летальні випадки. Більшість летальних випадків спостерігалися при лікуванні чоловіків з розповсюдженим раком передміхурової залози. Токсичність препарату залежить від дози і розвивається зазвичай після декількох місяців лікування. Перед початком лікування, регулярно протягом усього періоду лікування та у разі, якщо спостерігаються будь-які симптоми гепатотоксичності, слід провести дослідження функції печінки. Якщо гепатотоксичність підтверджується у разі відсутності іншої причини її виникнення (наприклад при наявності метастазів), застосування ципротерону ацетату рекомендується відмінити. Лікування можна продовжувати тільки у разі, якщо користь від терапії переважає можливий ризик.

Після застосування ципротерону ацетату у поодиноких випадках спостерігався розвиток доброякісних, а ще рідше – злоякісних пухлин печінки. В окремих випадках внутрішньочеревні кровотечі, спричинені цими пухлинами, загрожували життю. При болю у верхній частині живота, збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної

кровотечі під час лікування препаратом Андрофарм® при диференційній діагностиці слід враховувати імовірність наявності пухлини печінки. У разі необхідності лікування препаратом слід відмінити.

Менінгіома

Повідомлялося про розвиток менінгіом (однієї або множинних), асоційований з довготривалим застосуванням (упродовж кількох років) ципротерону ацетату в дозі 25 мг на добу або вище. Якщо у пацієнта, який лікується препаратом Андрофарм®, діагностовано менінгіому, лікування препаратом необхідно припинити.

Тромбоемболічні явища

Повідомлялося про розвиток тромбоемболічних явищ у пацієнтів, які застосовували ципротерону ацетат.

Пацієнти з артеріальними або венозними тромботичними/тромбоемболічними явищами (наприклад тромбозом глибоких вен, емболією легеневої артерії, інфарктом міокарда) або цереброваскулярними хворобами в анамнезі та хворі з пухлинами на пізній стадії належать до групи підвищеного ризику розвитку у подальшому тромбоемболічних явищ.

Необхідно з особливою обережністю підходити до призначення препарату хворим на неоперабельний рак передміхурової залози з тромбоемболічними явищами в анамнезі, тяжкими формами цукрового діабету з ураженнями судин або серпоподібноклітинною анемією. В кожному окремому випадку потрібно зважувати очікувану користь від лікування і потенційний ризик.

Анемія

Під час застосування ципротерону ацетату повідомлялося про розвиток анемії. Зважаючи на це, протягом усього періоду лікування необхідно регулярно робити аналіз крові з визначенням кількості еритроцитів.

Обмін речовин

У пацієнтів з цукровим діабетом під час застосування ципротерону ацетату спостерігалося підвищення рівня цукру в крові. З огляду на це, рекомендується особливо ретельно контролювати вуглеводний обмін у пацієнтів з цукровим діабетом, оскільки під час лікування препаратом Андрофарм® необхідна доза для пероральних антидіабетичних засобів або інсуліну може бути змінена.

На початку лікування препаратом Андрофарм® може з’являтися негативний азотистий баланс, який вирівнюється протягом періоду застосування. У зв’язку з цією стартовою катаболічною дією не слід призначати препарат Андрофарм® при встановлених злоякісних захворюваннях або підозрі на їх наявність (виняток – рак передміхурової залози).

Задишка

В окремих випадках під час застосування препарату Андрофарм® у високих дозах може спостерігатися відчуття задишки.

При виникненні відчуття задишки під час застосування препарату Андрофарм® при

диференційній діагностиці необхідно враховувати відомий стимулювальний вплив прогестерону та синтетичних прогестагенів на дихальну систему, що супроводжується гіпокапнією та компенсаторним респіраторним алкалозом. Вважається, що такі стани не потребують лікування.

Функція кори надниркових залоз

Протягом усього періоду лікування необхідно регулярно перевіряти функцію кори надниркових залоз, оскільки доклінічні дані свідчать про можливу супресію внаслідок кортикоїдоподібного ефекту ципротерону ацетату.

Сперматогенез

Обмеження сперматогенезу, що повільно розвивається протягом лікування та може супроводжуватися безпліддям, поступово відновлюється після припинення лікування. Протягом декількох місяців, іноді до 20 місяців, після закінчення терапії сперматогенез поступово нормалізується, повертаючись до того стану, який був до початку прийому препарату Андрофарм®. Чоловікам репродуктивного віку, для яких має значення репродуктивна здатність після закінчення лікування, рекомендується зробити щонайменше одну контрольну сперматограму до початку лікування. Таким чином можна буде спростувати можливі необґрунтовані твердження щодо настання безпліддя у подальшому в результаті проведення антиандрогенної терапії.

Депресія

Дію ципротерону ацетату іноді пов’язують з підвищеною частотою виникнення депресивного настрою, особливо протягом перших 6 – 8 тижнів лікування. Пацієнти з депресією в анамнезі повинні знаходитися під пильним контролем.

Серцево-судинні захворювання

Можуть з’являтися набряки та збільшення маси тіла. У зв’язку з цим ципротерону ацетат слід з обережністю призначати пацієнтам з тромбоемболічними серцево-судинними захворюваннями.

Інші дані

Як і всі олійні розчини, Андрофарм® слід вводити лише внутрішньом’язово та дуже повільно. Легенева мікроемболія, спричинена введенням олійних розчинів, може призводити до розвитку таких симптомів як кашель, задишка та біль у грудях. Також можливі інші симптоми, включаючи вазовагальні реакції, такі як нездужання, гіпергідроз, запаморочення, парестезії та синкопальний стан. Ці реакції можуть виникати під час або одразу після ін’єкції та є оборотними. Також зазвичай слід застосовувати підтримувальну терапію, наприклад введення кисню.

При призначенні препарату Андрофарм® для лікування патологічних відхилень у статевій сфері слід пам’ятати, що алкоголь може нейтралізувати вплив препарату щодо зниження статевого потягу.

Пацієнти літнього віку

Не існує даних, що свідчать про необхідність корекції дози для пацієнтів літнього віку.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Застосування препарату Андрофарм® протипоказане пацієнтам із захворюваннями печінки (поки параметри функції печінки не повернуться до норми).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Не існує даних, що свідчать про необхідність корекції дози для пацієнтів з нирковою недостатністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовувати жінкам.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнти, діяльність яких потребує підвищеної уваги (наприклад оператори машин, водії тощо), повинні враховувати, що застосування препарату Андрофарм® може зумовлювати втомлюваність і зниження активності та здатності до концентрації уваги.

Здатність реагувати може змінюватися таким чином, що відбувається її зниження щодо активної участі у дорожньому русі та роботі з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Ін’єкції слід робити дуже повільно. Препарат призначений тільки для внутрішньом'язових ін’єкцій. Необхідно ретельно стежити за тим, щоб речовина, яку вводять, не потрапила у судину.

· Для зниження сексуального потягу при патологічних відхиленнях у статевій сфері у чоловіків.

Відхилення у сексуальній поведінці потребують лікування лише у випадку значної вираженості симптомів цього захворювання. Передумовою для проведення лікування є бажання пацієнта лікуватися.

Вміст однієї ампули препарату (3 мл) вводити кожні 10-14 днів у вигляді глибокої внутрішньом’язової ін’єкції. У виняткових випадках, якщо ефект від лікування недостатній, можна вводити 2 ампули кожні 10-14 днів, бажано по 3 мл (вміст однієї ампули) в правий та лівий сідничний м’яз (M. glutaeus maximus).

Для стабілізації терапевтичного ефекту необхідно застосовувати Андрофарм® тривалий час і, якщо можливо, одночасно з проведенням психотерапевтичних заходів.

Після досягнення задовільного терапевтичного результату доцільно зменшити дозу шляхом поступового збільшення інтервалу між ін’єкціями. Зменшення дози або припинення прийому препарату повинно відбуватися поступово.

· Для лікування неоперабельного раку передміхурової залози.

Вміст однієї ампули препарату (3 мл) вводити щотижня у вигляді глибокої внутрішньом'язової ін'єкції.

При поліпшенні стану або ремісії захворювання не слід змінювати призначену дозу препарату або припиняти лікування.

· Початково для зменшення припливів жару.

Вміст однієї ампули препарату Андрофарм® (300 мг) вводити одноразово у вигляді глибокої внутрішньом'язової ін'єкції.

Діти.

Андрофарм® не рекомендується для застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) через відсутність даних про безпеку та ефективність.

Андрофарм® не призначати до завершення статевого дозрівання, оскільки не можна виключити негативний вплив препарату на ріст та ендокринну систему хворого.

Передозування.

Результати досліджень гострої токсичності препарату після одноразового введення показують, що ципротерону ацетат – майже нетоксична речовина. Після одноразового ненавмисного застосування дози, що у кілька разів перевищувала терапевтичну, не спостерігалося гострої інтоксикації.

Побічні реакції.

Найпоширеніші побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, включають зниження лібідо, еректильну дисфункцію та оборотне пригнічення сперматогенезу.

До найсерйозніших побічних реакцій, що спостерігалися у пацієнтів, належать печінкова токсичність, доброякісні і злоякісні пухлини печінки, що можуть призводити до розвитку внутрішньочеревних кровотеч, і тромбоемболічні явища.

Неоплазми доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи): доброякісні та злоякісні пухлини печінки, менінгіоми.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: анемія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

Метаболічні та аліментарні порушення: збільшення або зменшення маси тіла, підвищення рівня цукру крові у хворих на діабет.

З боку психіки: зниження лібідо, еректильна дисфункція, пригнічений настрій, стан неспокою (тимчасовий).

Васкулярні порушення: легенева мікроемболія, спричинена введенням олійних розчинів, вазовагальні реакції, тромбоемболічні явища.

Захворювання дихальних шляхів, органів грудної порожнини та середостіння: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, внутрішньочеревний крововилив.

З боку гепатобіліарної системи: гепатотоксичність, включаючи жовтяницю, гепатит, печінкову недостатність.

З боку серця: ішемічна хвороба серця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: остеопороз.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз: оборотне пригнічення сперматогенезу, гінекомастія, що іноді поєднується із підвищеною чутливістю грудних сосків при дотику і, як правило, минає після відміни препарату.

Загальні розлади та місцеві реакції: підвищена втомлюваність, миттєва загальна байдужість, припливи, посилене потовиділення, реакції у місці ін'єкції.

З боку нервової системи: головний біль.

Дослідження: підвищений рівень пролактину, знижений рівень кортизолу.

При лікуванні препаратом Андрофарм® знижується статевий потяг і потенція та пригнічується функція статевих залоз. Ці явища минають після припинення терапії.

Ципротерону ацетат внаслідок своєї антиандрогенної та антигонадотропної дії протягом кількох тижнів застосування пригнічує сперматогенез. Після припинення лікування він поступово відновлюється протягом кількох місяців.

Як і при застосуванні інших антиандрогенних препаратів, тривале зниження рівня андрогенів за допомогою препарату ципротерону ацетату може зумовити розвиток остеопорозу.

Повідомлялося про розвиток менінгіом у зв'язку з довготривалим застосуванням (упродовж кількох років) препарату у дозах 25 мг або вище.

Несумісність.

Через відсутність досліджень сумісності даний препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 мл в ампулі. По 3 ампули у блістері, по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.