

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АНДРОФАРМ®

(ANDROFARM)

Склад:

діюча речовина: cypoterone;

1 таблетка містить ципротерону ацетат в перерахуванні на 100 % речовину 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею з рискою та фаскою, білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовуються при патології статевої сфери. Антиандрогени. Код АТХ G03H A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Андрофарм® є гормональним препаратом з антиандрогенною дією.

Ципротерону ацетат конкурентно пригнічує вплив андрогенів на андрогенозалежні органи-мішені, наприклад захищає передміхурову залозу від впливу андрогенів, що продукуються у статевих залозах і/або корі надниркових залоз.

Ципротерону ацетат чинить центральну інгібуючу дію. Антигонадотропний ефект зумовлює зниження синтезу тестостерону у яєчках і, як наслідок, зменшення концентрації цього гормона в сироватці.

У чоловіків при застосуванні препарату Андрофарм® знижується статевий потяг і потенція, а також пригнічується функція статевих залоз. Після відміни препарату ці явища зникають.

Антигонадотропний ефект ципротерону ацетату також виявляється при його застосуванні в комбінації з агоністами гонадотропін-релізінг-гормона (GnRH). Спричинене ними зростання

рівня тестостерону на початку терапії знижується завдяки ципротерону ацетату.

При застосуванні високих доз ципротерону ацетату інколи спостерігалось незначне зростання рівня пролактину.

Дані стандартних доклінічних досліджень токсичності ципротерону ацетату при багаторазовому застосуванні не вказують на існування якогось специфічного ризику для організму людини.

Під час досліджень ембріотоксичності не виявлено жодних ефектів, що вказували б на тератогенну дію препарату Андрофарм® протягом органогенезу перед розвитком зовнішніх статевих органів.

Проте прийом високих доз ципротерону ацетату під час гормоночутливої фази диференціації статевих органів плода чоловічої статі може призводити до фемінізації. Спостереження за новонародженими хлопчиками, які внутрішньоутробно зазнали дії ципротерону ацетату, не виявили у них розвитку будь-яких ознак фемінізації.

Лікування препаратом Андрофарм® не призводить до ушкодження сперматозоїдів, що могло б зумовити появу вроджених вад або зниження фертильності у потомства, що доведено під час досліджень на самцях щурів.

На сьогодні клінічний досвід та результати проведених епідеміологічних досліджень не дають підстав припускати підвищення частоти розвитку пухлин печінки у людей. Результати досліджень канцерогенності ципротерону ацетату, що проводились на гризунах, не вказують на існування якоїсь специфічної канцерогенної дії. Проте слід зауважити, що статеві стероїди можуть сприяти росту вже наявних гормонозалежних тканин та пухлин.

Під час експериментальних досліджень ципротерону ацетат у високих дозах демонстрував кортикоїдоподібний ефект на надниркові залози у пацюків та собак, що вказує на можливість появи подібних ефектів у людей при прийомі найвищих доз препарату (300 мг/добу).

Фармакокінетика.

Ципротерону ацетат повністю всмоктується при пероральному прийомі різних доз. Після застосування 50 мг ципротерону ацетату максимальна концентрація у плазмі крові становить приблизно 140 нг/мл і зберігається приблизно 3 години. У подальшому концентрація речовини в сироватці знижується протягом 24-120 годин, кінцевий період напіввиведення становить $43,9 \pm 12,8$ години. Кліренс ципротерону ацетату становить $3,5 \pm 1,5$ мл/хв/кг. Метаболізується різними шляхами, включаючи гідроксильовання та кон'югацію. Основний метаболіт у плазмі крові – 15b-гідрокси похідне. Метаболізм I фази каталізується головним чином ферментом CYP3A4 цитохрому P450.

Незначна частина прийнятої дози виводиться у незміненому стані з жовчю. Більша частина речовини екскретується у вигляді метаболітів із сечею та жовчю у співвідношенні 3 : 7. Період напіввиведення метаболітів з плазми становить 1,7 доби.

Ципротерону ацетат практично повністю зв'язується з альбумінами плазми. Приблизно 3,5-4 % 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.

Абсолютна біодоступність ципротерону ацетату практично повна (88 % від прийнятої дози).

Клінічні характеристики.

Показання.

Таблетки 50 мг.

Для чоловіків

- Для паліативної терапії метастазуючого або локально прогресуючого неоперабельного раку передміхурової залози:
 - якщо лікування аналогами лютетінізуючого рилізінг-гормона (ЛРГ) або оперативне втручання виявилися недостатніми, протипоказані або перевага надана пероральній терапії;
 - для запобігання виникненню небажаних вторинних явищ та ускладнень, які можуть бути спричинені зростанням рівня тестостерону у сироватці на початку лікування агоністами ЛРГ;
 - для лікування припливів, які виникають під час лікування агоністами ЛРГ або після орхіектомії.
- Зниження статевого потягу при гіперсексуальності та статевих відхиленнях.

Таблетки 100 мг.

Для паліативної терапії метастазуючого або локально прогресуючого неоперабельного раку передміхурової залози:

- якщо лікування аналогами лютетінізуючого рилізінг-гормона (ЛРГ) або оперативне втручання виявилися недостатніми, протипоказаними або перевага надана пероральній терапії;
- початково для запобігання виникненню небажаних вторинних явищ та ускладнень, які можуть бути спричинені зростанням рівня тестостерону у сироватці на початку лікування агоністами ЛРГ;
- для лікування припливів, які виникають під час лікування агоністами ЛРГ або після орхіектомії.

Протипоказання.

Для чоловіків (для зниження статевого потягу при патологічних відхиленнях у статевій сфері):

- підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату;
- захворювання печінки;
- синдром Дубіна – Джонсона, синдром Ротора;
- пухлини печінки в даний час або в анамнезі;

- менінгіома в даний час або в анамнезі;
- встановлені злоякісні захворювання або підозра на їх наявність;
- тяжка хронічна депресія;
- тромбоемболічні стани в даний час або в анамнезі;
- тяжкі форми діабету із судинними ускладненнями;
- серпоподібноклітинна анемія;
- підлітки до завершення пубертатного періоду та діти.

Для чоловіків (для лікування неоперабельного раку передміхурової залози):

- підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату;
- захворювання печінки;
- синдром Дубіна – Джонсона, синдром Ротора;
- пухлини печінки нині або в анамнезі (лише у випадку, коли пухлина не зумовлена метастазами раку передміхурової залози);
- менінгіома у даний час або в анамнезі;
- встановлені злоякісні захворювання або підозра на їх наявність (крім пухлин при прогресуючому раку передміхурової залози);
- тяжка хронічна депресія;
- наявні тромбоемболічні стани;
- тяжкі форми діабету з судинними ускладненнями;
- серпоподібноклітинна анемія;
- підлітки до завершення пубертатного періоду та діти.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічних досліджень взаємодії препарату з лікарськими засобами не проводилось, але оскільки він метаболізується з участю ферменту CYP3A4, очікується що кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та інші сильні інгібітори CYP3A4 пригнічуватимуть 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 дослідженнях *in vitro*, можна припустити, що при застосуванні високих

терапевтичних доз ципротерону ацетату (100 мг тричі на добу) можливе інгібування таких ферментів системи цитохрому P450, як CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 і 2D6.

При одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та високих терапевтичних доз ципротерону ацетату через однаковий шлях метаболізму цих речовин зростає асоційований зі статинами ризик міопатії або рабдоміолізу.

Особливості застосування.

Печінка

У хворих, які застосовували Андрофарм[®], зареєстровані випадки розвитку гепатотоксичності, у тому числі жовтяниці, гепатиту та печінкової недостатності. При застосуванні препарату у дозі 100 мг і вище також повідомлялося про летальні випадки. Більшість летальних наслідків спостерігалися при лікуванні чоловіків з розповсюдженим раком передміхурової залози. Токсичність препарату залежить від дози і розвивається зазвичай після кількох 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 діагноз гепатотоксичності підтверджується при відсутності іншої причини її виникнення (наприклад при наявності метастазів), застосування препарату Андрофарм[®] рекомендується відмінити. Лікування можна продовжувати тільки у разі, якщо користь від терапії переважає можливий ризик.

Після застосування препарату Андрофарм[®] 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 ймовірність наявності пухлини печінки. У разі необхідності лікування слід відмінити.

Менінгіома

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

Тромбоемболічні явища

Повідомлялося про розвиток тромбоемболічних явищ у пацієнтів, які застосовували Андрофарм[®], проте їх причинний зв'язок із застосуванням препарату не був встановлений.

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 тромбоемболічних явищ у майбутньому.

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 препарату Андрофарм® повідомлялося про розвиток анемії. Зважаючи на це, протягом усього періоду лікування необхідно регулярно робити аналіз крові з визначенням кількості еритроцитів.

Цукровий діабет

У пацієнтів з цукровим діабетом під час застосування препарату Андрофарм® спостерігалось підвищення рівня цукру в крові. Виходячи з цього, пацієнти з цукровим діабетом потребують ретельного медичного нагляду під час лікування, оскільки під час застосування препарату Андрофарм® може змінитися потреба у пероральних протидіабетичних засобах або інсуліні.

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 препарату Андрофарм®.

Лактоза

Препарат Андрофарм® містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Інші стани

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

Статеві органи та зміни у грудних залозах

Ципротерону ацетат, маючи антиандрогенну та антигонадотропну дію, протягом кількох тижнів застосування пригнічує сперматогенез. Так само зменшується й кількість еякуляту. Після припинення лікування сперматогенез, що може супроводжуватися безпліддям, поступово відновлюється. Протягом кількох місяців, іноді до 20 місяців після закінчення терапії сперматогенез поступово нормалізується, повертаючись до стану, який був до прийому препарату Андрофарм®. Вплив на еякулят є також повністю оборотним. Дуже часто виникає

зниження лібідо та імпотенція. 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 майбутньому у результаті проведення антиандрогенної терапії.

Під час лікування у чоловіків часто виникає гінекомастія, яка, як правило, зникає після завершення лікування або зменшення дози препарату.

Лікування гіперсексуальності та статевих відхилень

Відхилення у статевій поведінці потребують лікування у разі їх важкого перебігу. Передумовою для проведення лікування є бажання пацієнта лікуватися.

Пригнічення андрогенної активності не завжди збігається з пригніченням статевого потягу.

Загалом необхідно застосовувати психіатричні, психотерапевтичні та соціотерапевтичні методи лікування. У разі застосування цих методів пригнічення сексуальності за допомогою лікування таблетками ципротерону ацетату може бути дієвим.

Пацієнти з органічними ураженнями головного мозку, із психічними захворюваннями, із відхиленнями у статевій поведінці в основному не піддаються лікуванню.

Через можливі порушення репродуктивної функції рекомендується зробити сперматограму до початку лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний для застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньо. Таблетки слід приймати після вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Максимальна добова доза становить 300 мг.

Для зниження статевого потягу при гіперсексуальності та статевих відхиленнях.

Таблетки слід приймати після вживання їжі, запиваючи їх невеликою кількістю рідини.

Тривалість лікування визначається індивідуально. Іноді терапевтична дія може з'явитися через кілька тижнів, а іноді успіх лікування може спостерігатися лише через кілька місяців.

Початкова доза становить, як правило, 50 мг препарату двічі на добу. У разі необхідності дозу можна підвищити до 100 мг двічі на добу (200 мг) або на короткий період часу до 100 мг 3 рази на добу (300 мг). Після досягнення задовільного результату лікування терапевтичний ефект слід підтримувати за допомогою мінімальної дози. У більшості випадків достатнім є прийом 25 мг двічі на добу (50 мг на добу). Призначати підтримувальну дозу або відмінити препарат слід поступово. Для цього добову дозу потрібно зменшувати з інтервалом у кілька тижнів на 50 мг, а краще на 25 мг. Для стабілізації терапевтичного ефекту необхідно приймати препарат протягом тривалого часу, якщо можливо – з одночасним проведенням психотерапії.

Для лікування неоперабельного раку передміхурової залози.

- *Паліативна терапія метастазуючого або локально прогресуючого неоперабельного раку передміхурової залози без орхіектомії або лікування агоністами ЛРГ:* приймати по 100 мг препарату 2-3 рази на добу (добова доза – 200-300 мг). Таблетки слід приймати після вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. При поліпшенні стану або при ремісії захворювання не слід зменшувати призначену дозу препарату або переривати лікування.

- *Початково для запобігання виникненню небажаних вторинних явищ та ускладнень, які можуть бути спричинені зростанням рівня тестостерону в сироватці на початку лікування агоністами ЛРГ:* спочатку проводити монотерапію препаратом Андрофарм®: по 100 мг двічі на добу (200 мг) протягом 5-7 днів. Після цього протягом 3-4 тижнів застосовувати по 100 мг препарату Андрофарм® двічі на добу (200 мг) у комбінації з агоністом ЛРГ у рекомендованій дозі.

При лікуванні агоністами ЛРГ слід дотримуватися даних інструкції для застосування відповідного препарату.

- *Для усунення припливів у пацієнтів під час лікування агоністами ЛРГ або після орхіектомії:* 50-150 мг препарату Андрофарм® на добу зі збільшенням дози у разі необхідності до 100 мг 3 рази на добу (300 мг).

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.

Діти.

Препарат Андрофарм® не слід застосовувати дітям та підліткам чоловічої статі (віком до 18 років), оскільки стосовно цієї вікової групи відсутні дані щодо ефективності та переносимості препарату.

До завершення пубертатного періоду не слід застосовувати препарат Андрофарм® пацієнтам чоловічої статі, оскільки не можна виключати несприятливий вплив на ріст та функцію ендокринної системи.

Передозування.

Результати досліджень гострої токсичності препарату після одноразового прийому показують, що ципротерону ацетат - практично нетоксична речовина. Після одноразового ненавмисного прийому дози, що у кілька разів перевищує терапевтичну, не очікується жодного ризику гострої інтоксикації.

Побічні реакції.

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

Найпоширеніші побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Андрофарм®, включають зниження лібідо, еректильну дисфункцію та оборотне пригнічення сперматогенезу.

*Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи):
доброякісні та злоякісні пухлини печінки*, менінгіоми^{§*};*

дослідження гормонів крові: дещо підвищений рівень пролактину, знижений рівень кортизолу;

*патологія кровоносної та лімфатичної систем: анемія *;*

захворювання дихальних шляхів, грудної порожнини та середостіння: задишка;*

захворювання шкіри та підшкірної клітковини: висипання, сухість шкіри;

кістково-м'язова система та сполучна тканина: остеопороз;

*порушення обміну речовин та процесів травлення: збільшення або зменшення маси тіла;
підвищення рівня цукру у крові у діабетиків*;*

захворювання судин: тромбоемболічні явища;*

загальні розлади та місцеві реакції: втомлюваність, припливи;

розлади імунної системи: реакції підвищеної чутливості;

захворювання печінки та жовчного міхура: гепатотоксичні реакції, наприклад жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність;*

порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: оборотне пригнічення сперматогенезу, гінекомастія, тактильна чутливість сосків;

психічні розлади: зниження лібідо, еректильна дисфункція, пригнічений настрій, тимчасовий стан неспокою, зниження статевого потягу;

шлунково-кишкові розлади: внутрішньочеревні кровотечі*.

§ Див. розділ «Протипоказання».

* Див. розділ «Особливості застосування».

Повідомлялося про розвиток численних менінгіом у зв'язку з довготривалим (протягом кількох років) застосуванням ципротерону ацетату у дозах 25 мг на добу та вище.

Під час застосування ципротерону ацетату у високих дозах спостерігалися поодинокі випадки розвитку анемії та зменшення аутогенного продукування кортизолу.

При лікуванні препаратом Андрофарм® у чоловіків знижується статевий потяг та потенція, пригнічується функція статевих залоз. Ці явища зникають після припинення лікування.

Унаслідок антиандрогенної та антигонадотропної дії препарату протягом кількох тижнів застосування у чоловіків пригнічується сперматогенез. Після припинення лікування він поступово відновлюється протягом кількох місяців.

Застосування препарату у чоловіків може призвести до гінекомастії. Іноді ці явища поєднуються із підвищеною чутливістю сосків при дотику, що, як правило, минає після відміни препарату.

Як і при застосуванні інших антиандрогенних препаратів, дуже рідко тривале застосування препарату Андрофарм® може зумовити розвиток остеопорозу.

На початку лікування препаратом Андрофарм® порушується баланс азоту, проте протягом подальшого застосування баланс відновлюється. Через таку катаболічну дію препарат Андрофарм® не слід приймати при встановлених злоякісних захворюваннях або у разі підозри на їх наявність (виняток – рак передміхурової залози).

Іноді при застосуванні високих доз ципротерону ацетату спостерігалось незначне підвищення рівня пролактину.

Зниження секреції сальних залоз може спричиняти сухість шкіри.

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 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток по 50 мг у блістері, по 2 або 5 блістерів у пачці.

По 10 таблеток по 100 мг у блістері, по 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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