

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**04.07.2017 № 760**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/6064/02/01**  
**UA/6064/02/02**

**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 організми, 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 гормону 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-релізинг-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 гідроксилювання та кон'югацію. Основний метаболіт у плазмі крові – 15 $\beta$ -гідроксипохідне. 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 лютеїнізуючого релізинг-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 лютеїнізуючого релізинг-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 злякисні 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 злякисні 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 СYP3A4, очікується що кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та інші сильні інгібітори СYP3A4 пригнічуватимуть метаболізм ципротерону ацетату. З іншого боку, індуктори СYP3A4, 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 СYP2C8, 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<sup>®</sup>, 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 спермограму 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 спермограму 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<sup>®</sup>: по 100 мг двічі на добу (200 мг) протягом 5–7 днів. Після цього протягом 3–4 тижнів застосовувати по 100 мг препарату Андрофарм<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, включають зниження лібідо, еректильну дисфункцію та оборотне пригнічення сперматогенезу.

*Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи):* доброякісні та злоякісні пухлини печінки\*, менінгіоми<sup>§\*</sup>;

*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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> може зумовити розвиток остеопорозу.

На початку лікування препаратом Андрофарм<sup>®</sup> порушується баланс азоту, проте протягом подальшого застосування баланс відновлюється. Через таку катаболічну дію препарат Андрофарм<sup>®</sup> 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.**

ПАТ «Фармак».

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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

Дата останнього перегляду. 04.07.2017.

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**04.07.2017 № 760**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/6064/02/01**  
**UA/6064/02/02**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**АНДРОФАРМ**  
**(ANDROFARM)**

**Состав:**

*действующее вещество:* cypoterone;

1 таблетка содержит ципротерона ацетат в пересчёте на 100 % вещество 50 мг или 100 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, повидон, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с плоской поверхностью с риской и фаской, белого или почти белого цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность.

**Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Антиандрогены. Код АТХ G03H A01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Андрофарм является гормональным препаратом с антиандрогенным действием.

Ципротерона ацетат конкурентно угнетает влияние андрогенов на андрогенозависимые органы-мишени, например защищает предстательную железу от влияния андрогенов, которые продуцируются в половых железах и/или коре надпочечников.

Ципротерона ацетат оказывает центральное ингибирующее действие. Антигонадотропный эффект обуславливает снижение синтеза тестостерона в яичках и, как следствие, уменьшение концентрации этого гормона в сыворотке.

У мужчин при применении препарата Андрофарм снижается половое влечение и потенция, а так же угнетается функция половых желез. После отмены препарата эти явления исчезают.

Антигонадотропный эффект ципротерона ацетата так же обнаруживается при его применении в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH). Вызванный ими рост уровня тестостерона в начале терапии снижается благодаря ципротерону ацетата.

При применении высоких доз ципротерона ацетата иногда наблюдалось незначительное увеличение уровня пролактина.

Данные стандартных доклинических исследований токсичности ципротерона ацетата при многократном применении не указывают на существование какого-либо специфического риска для организма человека.

Во время исследований эмбриотоксичности не обнаружено каких-либо эффектов, указывающих на тератогенное действие препарата Андрофарм на протяжении органогенеза перед развитием наружных половых органов.

Однако прием высоких доз ципротерона ацетата во время гормоночувствительной фазы дифференциации половых органов плода мужского пола может привести к феминизации. Наблюдение за новорожденными мальчиками, которые внутриутробно подверглись действию ципротерона ацетата, не обнаружили у них развития каких-либо признаков феминизации.

Лечение препаратом Андрофарм не приводит к повреждению сперматозоидов, что могло бы



обусловить появление врожденных пороков или снижение фертильности в потомстве, что доказано во время исследований на самцах крыс.

В настоящее время клинический опыт и результаты проведенных эпидемиологических исследований не дают оснований допускать повышения частоты развития опухолей печени у людей. Результаты исследований канцерогенности ципротерона ацетата, проведенных на грызунах, не указывают на существование какого-либо специфического канцерогенного действия. Однако следует отметить, что половые стероиды могут способствовать росту уже существующих гормонозависимых тканей и опухолей.

Во время экспериментальных исследований ципротерона ацетат в высоких дозах демонстрировал кортикоидоподобный эффект на надпочечники у крыс и собак, что указывает на возможность появления подобных эффектов у людей при приеме наивысших доз препарата (300 мг/сутки).

#### *Фармакокинетика.*

Ципротерона ацетат полностью всасывается при пероральном приеме разных доз. После применения 50 мг ципротерона ацетата максимальная концентрация в плазме крови составляет приблизительно 140 нг/мл и сохраняется приблизительно 3 часа. В дальнейшем концентрация вещества в сыворотке снижается на протяжении 24–120 часов, конечный период полувыведения составляет  $43,9 \pm 12,8$  часа. Клиренс ципротерона ацетата составляет  $3,5 \pm 1,5$  мл/мин/кг. Метаболизируется разными путями, включая гидроксилирование и конъюгацию. Основным метаболитом в плазме крови – 15β-гидроксипроизводное. Метаболизм I фазы катализируется, главным образом, ферментом CYP3A4 цитохрома P450.

Незначительная часть принятой дозы выводится в неизменном состоянии с желчью. Большая часть вещества экскретируется в виде метаболитов с мочой и желчью в соотношении 3 : 7. Период полувыведения метаболитов из плазмы составляет 1,7 суток.

Ципротерона ацетат практически полностью связывается с альбуминами плазмы. Приблизительно 3,5–4 % стероида остается в свободном состоянии. Поскольку связывание с белками неспецифическое, изменение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, не влияет на фармакокинетику ципротерона ацетата.

Абсолютная биодоступность ципротерона ацетата практически полная (88 % от принятой дозы).

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

*Таблетки 50 мг.*

#### Для мужчин

- Для паллиативной терапии метастазирующего или локально прогрессирующего неоперабельного рака предстательной железы:
  - если лечение аналогами лютеинизирующего релизинг-гормона (ЛРГ) или оперативное вмешательство оказались недостаточными, противопоказаны или отдано предпочтение пероральной терапии;
  - для предотвращения возникновения нежелательных вторичных явлений и осложнений, которые могут быть вызваны ростом уровня тестостерона в сыворотке в начале лечения агонистами ЛРГ;
  - для лечения приливов, возникающих во время лечения агонистами ЛРГ или после орхиэктомии.
- Снижение полового влечения при гиперсексуальности и половых отклонениях.

*Таблетки 100 мг.*

Для паллиативной терапии метастазирующего или локально прогрессирующего неоперабельного рака предстательной железы:

- если лечение аналогами лютеинизирующего релизинг-гормона (ЛРГ) или оперативное вмешательство оказались недостаточными, противопоказаны или отдано предпочтение пероральной терапии;
- изначально для предотвращения возникновения нежелательных вторичных явлений и осложнений, которые могут быть вызваны ростом уровня тестостерона в сыворотке в начале лечения агонистами ЛРГ;
- для лечения приливов, возникающих во время лечения агонистами ЛРГ или после орхиэктомии.

### **Противопоказания.**

Для мужчин (для снижения полового влечения при патологических отклонениях в половой сфере):

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- заболевания печени;
- синдром Дубина – Джонсона, синдром Ротора;
- опухоли печени в данное время или в анамнезе;
- менингиома в данное время или в анамнезе;
- установленные злокачественные заболевания или подозрение на их наличие;
- тяжелая хроническая депрессия;
- тромбоэмболические состояния в данное время или в анамнезе;
- тяжелые формы диабета с сосудистыми осложнениями;
- серповидноклеточная анемия;
- подростки до завершения пубертатного периода и дети.

Для мужчин (для лечения неоперабельного рака предстательной железы):

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- заболевания печени;
- синдром Дубина – Джонсона, синдром Ротора;
- опухоли печени сейчас или в анамнезе (только в том случае, когда опухоль не обусловлена метастазами рака предстательной железы);
- менингиома в данное время или в анамнезе;
- установленные злокачественные заболевания или подозрение на их наличие (кроме опухолей при прогрессирующем раке предстательной железы);
- тяжелая хроническая депрессия;
- имеющиеся тромбоэмболические состояния;
- тяжелые формы диабета с сосудистыми осложнениями;
- серповидноклеточная анемия;
- подростки до завершения пубертатного периода и дети.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

Клинические исследования взаимодействия препарата с лекарственными средствами не проводились, но поскольку он метаболизируется при участии фермента CYP3A4, ожидается, что кетаконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и другие сильные ингибиторы CYP3A4 будут угнетать метаболизм ципротерона ацетата. С другой стороны, индукторы CYP3A4, такие как рифампицин, фенитоин и лекарственные средства, содержащие зверобой, могут снижать уровень ципротерона ацетата.

Основываясь на исследованиях *in vitro*, можно допустить, что при применении высоких терапевтических доз ципротерона ацетата (100 мг трижды в сутки) возможно ингибирование таких ферментов системы цитохрома P450, как CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 и 2D6.

При одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и высоких терапевтических доз ципротерона ацетата из-за одинакового пути метаболизма этих веществ возрастают ассоциированный со статинами риск миопатии или рабдомиолиза.

## ***Особенности применения.***

### *Печень*

У больных, принимавших Андрофарм, зарегистрированы случаи развития гепатотоксичности, в том числе желтуха, гепатит и печеночная недостаточность. При применении препарата в дозе 100 мг и выше так же сообщалось про летальные случаи. Большинство летальных исходов наблюдалось при лечении мужчин с распространенным раком предстательной железы. Токсичность препарата зависит от дозы и развивается обычно после нескольких месяцев лечения. Перед началом лечения, регулярно на протяжении всего периода лечения и в случае, если наблюдаются какие-либо симптомы гепатотоксичности, следует провести исследование функции печени. Если диагноз гепатотоксичности подтверждается при отсутствии другой причины ее возникновения (например при наличии метастазов), применение препарата Андрофарм рекомендуется отменить. Лечение можно продолжить только в случае, если польза от терапии превышает возможный риск.

После применения препарата Андрофарм в единичных случаях наблюдалось развитие доброкачественных, а ещё реже – злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях внутрибрюшные кровотечения, вызванные этими опухолями, угрожали жизни. При боли в верхней части живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения во время лечения препаратом Андрофарм при дифференциальной диагностике следует учитывать вероятность наличия опухоли печени. В случае необходимости лечение следует отменить.

### *Менингиома*

Сообщалось о развитии менингиом (одной или множественных), ассоциированных с длительным применением (на протяжении нескольких лет) ципротерона ацетата в дозе 25 мг в сутки или выше. Если у пациента, который лечится препаратом Андрофарм, диагностирована менингиома, лечение необходимо прекратить.

### *Тромбоэмболические явления*

Сообщалось о развитии тромбоэмболических явлений у пациентов, которые применяли Андрофарм, хотя их причинная связь с применением препарата не была установлена.

Пациенты с артериальными или венозными тромботическими/тромбоэмболическими явлениями (например тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда) или цереброваскулярными болезнями в анамнезе и больные с опухолями на поздней стадии принадлежат к группе повышенного риска развития в дальнейшем тромбоэмболических явлений.

Необходимо с особой осторожностью подходить к назначению препарата больным неоперабельным раком предстательной железы с тромбоэмболическими явлениями в анамнезе, тяжелыми формами сахарного диабета с поражением сосудов или серповидноклеточной анемией. В каждом отдельном случае необходимо взвесить ожидаемую пользу от лечения и потенциальный риск.

### *Анемия*

Во время применения препарата Андрофарм сообщалось о развитии анемии. Исходя из этого, на протяжении всего периода лечения необходимо регулярно проводить анализ крови с определением количества эритроцитов.

### *Сахарный диабет*

У пациентов с сахарным диабетом во время применения препарата Андрофарм наблюдалось повышение уровня сахара в крови. Выходя из этого, пациенты с сахарным диабетом требуют тщательного медицинского наблюдения во время лечения, поскольку во время применения препарата Андрофарм может измениться потребность в пероральных противодиабетических средствах или инсулине.

### *Одышка*

В отдельных случаях во время применения препарата Андрофарм в высоких дозах может наблюдаться ощущение одышки.

При возникновении ощущения одышки во время применения препарата Андрофарм при дифференциальной диагностике необходимо учитывать известное стимулирующее влияние прогестерона и синтетических прогестагенов на дыхательную систему, что сопровождается гипокапнией и компенсаторным респираторным алкалозом. Считается, что такие состояния не

требуют лечения.

#### *Функция коры надпочечников*

На протяжении всего периода лечения необходимо регулярно проверять функцию коры надпочечников, поскольку доклинические данные свидетельствуют о возможной супрессии вследствие кортикоидоподобного эффекта препарата Андрофарм.

#### *Лактоза*

Препарат Андрофарм содержит лактозу, поэтому пациентам с редкостными наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

#### *Другие состояния*

При назначении препарата Андрофарм для лечения патологических отклонений в половой сфере следует помнить, что алкоголь может нейтрализовать влияние препарата относительно снижения полового влечения.

#### *Половые органы и изменения в грудных железах*

Ципротерона ацетат, имея антиандрогенное и антигонадотропное действия, в течение нескольких недель применения угнетает сперматогенез. Также уменьшается и количество эякулята. После прекращения лечения сперматогенез, который может сопровождаться бесплодием, постепенно восстанавливается. На протяжении нескольких месяцев, иногда до 20 месяцев после окончания терапии сперматогенез постепенно нормализуется, возвращаясь к состоянию, которое было до приема препарата Андрофарм. Влияние на эякулят является также полностью обратимым. Очень часто возникает снижение либидо и импотенция. Мужчинам репродуктивного возраста, для которых имеет значение репродуктивная способность, после окончания лечения рекомендуется сделать как минимум одну контрольную спермограмму до начала лечения. Таким образом можно будет опровергнуть возможные необоснованные утверждения относительно наступления бесплодия в дальнейшем в результате проведения антиандрогенной терапии.

Во время лечения у мужчин часто возникает гинекомастия, которая, как правило, исчезает после окончания лечения или уменьшения дозы препарата.

#### *Лечение гиперсексуальности и половых отклонений*

Отклонения в половом поведении требуют лечения в случае их тяжелого течения. Предпосылкой для проведения лечения является желание пациента лечиться.

Угнетение андрогенной активности не всегда совпадает с угнетением полового влечения.

В общем необходимо применять психиатрические, психотерапевтические и социотерапевтические методы лечения. В случае применения этих методов угнетение сексуальности с помощью лечения таблетками ципротерона ацетата может быть действенным.

Пациенты с органическими поражениями головного мозга, с психическими заболеваниями, с отклонениями в половом поведении в основном не поддаются лечению.

Ввиду возможных нарушений репродуктивной функции рекомендуется сделать спермограмму до начала лечения.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Препарат противопоказан для применения в период беременности или кормления грудью.

#### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Пациенты, деятельность которых требует повышенного внимания (например операторы машин, водители и т.п.), должны учитывать, что применение препарата Андрофарм может вызывать утомляемость, снижение активности и способности к концентрации внимания.

#### ***Способ применения и дозы.***

Применять внутрь. Таблетки следует принимать после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости. Максимальная суточная доза составляет 300 мг.

#### Для снижения полового влечения при гиперсексуальности и половых отклонениях.

Таблетки следует принимать после приема пищи, запивая их небольшим количеством жидкости.

Длительность лечения определяется индивидуально. Иногда терапевтическое действие может появиться через несколько недель, а иногда успех лечения может наблюдаться только через несколько месяцев. Начальная доза составляет, как правило, 50 мг препарата дважды в сутки. В случае необходимости дозу можно повысить до 100 мг дважды в сутки (200 мг) или на короткий период времени до 100 мг 3 раза в сутки (300 мг). После достижения удовлетворительного результата лечения терапевтический эффект следует поддерживать с помощью минимальной дозы. В большинстве случаев достаточным является прием 25 мг дважды в сутки (50 мг в сутки). Назначать поддерживающую дозу или отменять препарат следует постепенно. Для этого суточную дозу нужно уменьшать с интервалом в несколько недель на 50 мг, а лучше на 25 мг. Для стабилизации терапевтического эффекта необходимо принимать препарат на протяжении длительного времени, если возможно – с одновременным проведением психотерапии.

Для лечения неоперабельного рака предстательной железы.

– *Паллиативная терапия метастазирующего или локально прогрессирующего неоперабельного рака предстательной железы без орхиэктомии или лечение агонистами ЛРГ:* принимать по 100 мг препарата 2–3 раза в сутки (суточная доза – 200–300 мг). Таблетки следует принимать после приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости. При улучшении состояния или при ремиссии заболевания не следует снижать назначенную дозу препарата или прерывать лечение.

– *Первоначально для предотвращения возникновения нежелательных вторичных явлений и осложнений, которые могут быть вызваны ростом уровня тестостерона в сыворотке в начале лечения агонистами ЛРГ:* сначала проводить монотерапию препаратом Андрофарм: по 100 мг дважды в сутки (200 мг) на протяжении 5–7 дней. После этого в течение 3–4 недель применять по 100 мг препарата Андрофарм дважды в сутки (200 мг) в комбинации с агонистом ЛРГ в рекомендованной дозе.

При лечении агонистами ЛРГ следует соблюдать инструкции по применению соответствующего препарата.

– *Для устранения приливов у пациентов во время лечения агонистами ЛРГ или после орхиэктомии:* 50–150 мг препарата Андрофарм в сутки с увеличением дозы в случае необходимости до 100 мг 3 раза в сутки (300 мг).

*Пациенты пожилого возраста*

Не существует данных, свидетельствующих про необходимость коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Применение препарата Андрофарм противопоказано пациентам с заболеваниями печени (до тех пор, пока параметры функции печени не вернуться к норме).

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Не существует данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы для пациентов с почечной недостаточностью.

*Дети.*

Препарат Андрофарм не следует применять детям и подросткам мужского пола (до 18 лет), поскольку относительно этой возрастной группы отсутствуют данные по эффективности и переносимости препарата.

До завершения пубертатного периода не следует применять препарат Андрофарм пациентам мужского пола, поскольку нельзя исключать неблагоприятное влияние на рост и функцию эндокринной системы.

***Передозировка.***

Результаты исследований острой токсичности препарата после однократного приема показывают, что ципротерона ацетат – практически нетоксическое вещество. После однократного непреднамеренного приема дозы, превышающей в несколько раз терапевтическую, не ожидается какого-либо риска острой интоксикации.

### ***Побочные реакции.***

К самым серьезным побочным реакциям, наблюдавшимся у пациентов, которые получали препарат Андрофарм, принадлежат печеночная токсичность, доброкачественные и злокачественные опухоли печени, которые могут привести к развитию внутрибрюшных кровотечений, и тромбозы.

Наиболее распространенные побочные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, которые получали препарат Андрофарм, включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и обратимое угнетение сперматогенеза.

*Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы):* доброкачественные и злокачественные опухоли печени\*, менингиомы<sup>§\*</sup>;

*исследования гормонов крови:* немного повышенный уровень пролактина, сниженный уровень кортизола;

*патология кровеносной и лимфатической систем:* анемия\*;

*заболевания дыхательных путей, грудной полости и средостения:* одышка\*;

*заболевания кожи и подкожной клетчатки:* сыпь, сухость кожи;

*костно-мышечная система и соединительная ткань:* остеопороз;

*нарушения обмена веществ и процессов пищеварения:* увеличение или уменьшение массы тела; повышение уровня сахара в крови у диабетиков\*;

*заболевания сосудов:* тромбозы\*;

*общие расстройства и местные реакции:* утомляемость, приливы;

*расстройства иммунной системы:* реакции повышенной чувствительности;

*заболевания печени и желчного пузыря:* гепатотоксические реакции, например желтуха, гепатит, печеночная недостаточность\*;

*нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* обратимое угнетение сперматогенеза, гинекомастия, тактильная чувствительность сосков;

*психические расстройства:* снижение либидо, эректильная дисфункция, угнетенное настроение, временное состояние беспокойства, снижение полового влечения;

*желудочно-кишечные расстройства:* внутрибрюшное кровотечение\*.

<sup>§</sup> См. раздел «Противопоказания».

\* См. раздел «Особенности применения».

Сообщалось о развитии многочисленных менингиом в связи с длительным (в течение нескольких лет) применением ципротерона ацетата в дозах 25 мг в сутки и выше.

Во время применения ципротерона ацетата в высоких дозах наблюдались единичные случаи развития анемии и уменьшение аутогенного продуцирования кортизола.

При лечении препаратом Андрофарм у мужчин снижается половое влечение и потенция, угнетается функция половых желез. Эти явления исчезают после прекращения лечения.

Вследствие антиандрогенного и антигонадогенового действия препарата в течение нескольких недель применения у мужчин угнетается сперматогенез. После прекращения лечения он постепенно восстанавливается на протяжении нескольких месяцев.

Применение препарата у мужчин может привести к гинекомастии. Иногда эти явления сочетаются с повышенной чувствительностью сосков при прикосновении, что, как правило, проходит после отмены препарата.

Как и при применении других антиандрогенных препаратов, очень редко длительное применение препарата Андрофарм может вызвать развитие остеопороза.

В начале лечения препаратом Андрофарм нарушается баланс азота, однако на протяжении дальнейшего применения баланс восстанавливается. Из-за такого катаболического действия препарат Андрофарм не следует принимать при установленных злокачественных заболеваниях или в случае подозрения на их наличие (исключение – рак предстательной железы).

Иногда при применении высоких доз ципротерона ацетата наблюдалось незначительное повышение уровня пролактина.

Снижение секреции сальных желез может вызывать сухость кожи.

***Срок годности.*** 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 10 таблеток по 50 мг в блистере, по 2 или 5 блистеров в пачке.

По 10 таблеток по 100 мг в блистере, по 3 или 6 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 04.07.2017.