

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## АНДРОКУР® (ANDROCUR®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* сурпротероне;

1 таблетка містить 50 мг ципротерону ацетату;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

Код АТС G03H A01.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

#### Для чоловіків

- Для паліативної терапії метастазуючого або локально прогресуючого неоперабельного раку передміхурової залози:
  - якщо лікування аналогами лютеїнізуючого релізінг 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.
- Зниження статевого потягу при гіперсексуальності та статевих відхиленнях.

#### Для жінок

Явища андрогенізації у тяжкій або дуже тяжкій формі, наприклад:

- тяжкі форми зумовленого андрогенами збільшеного оволосіння на обличчі та тілі (гірсутизм тяжкого ступеня);
- тяжкі форми зумовленого андрогенами випадання волосся (андрогенетична алопеція), частіше у поєднанні з тяжкими формами перебігу акне та/або себореї;

коли ципротерону ацетат у невеликих дозах або інші статеві гормони з антиандрогенною дією є неефективними.

Вказівка: вагітним жінкам протипоказаний прийом препарату Андрокур®, тому до початку лікування необхідно виключити факт наявності вагітності. У фертильних жінок застосування препарату Андрокур® необхідно комбінувати з відповідним прийомом естрогену або комбінації гестагену та естрогену з метою запобігання порушень циклу.

#### ***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;
- серпоподібно-клітинна 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;
- серпоподібно-клітинна анемія;
- підлітки до завершення пубертатного періоду та діти.

Для жінок:

- підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату;
- вагітність;
- період годування груддю;
- вагінальні кровотечі нез'ясованої етіології,
- захворювання печінки;
- синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора;
- жовтяниця або персистуючий свербіж під час попередньої вагітності в анамнезі;
- герпес вагітних в анамнезі;
- пухлини печінки 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 з судинними ускладненнями;
- серпоподібно-клітинна анемія;
- менінгіома в даний час або в анамнезі;
- підлітки до завершення пубертатного періоду та діти.

При призначенні циклічної комбінованої терапії для лікування виражених симптомів андрогенізації слід звернути увагу на протипоказання, зазначені в інструкції для медичного застосування відповідного естрогену або комбінації гестагену та естрогену, які застосовуються у комбінації з препаратом Андрокур®.

**Спосіб застосування та дози.**

*Призначення препарату чоловікам.*

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, 1 таблетку (50 мг) препарату двічі на добу. У разі необхідності дозу можна підвищити до 2 таблеток двічі на добу (200 мг) або на короткий період часу до 2 таблеток 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 ½таблетки двічі на добу (50 мг на добу). Призначати підтримуючу дозу або відмінити препарат слід поступово. При цьому добова доза з інтервалом у кілька тижнів зменшується на 1 або краще на ½таблетки. 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 2 таблетки 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 Андрокур®: по 2 таблетки двічі на добу (200 мг) протягом 5-7 днів. Після цього протягом 3-4 тижнів по 2 таблетки препарату Андрокур® двічі на добу (200 мг) у комбінації з агоністом ЛРГ у рекомендованій дозі.

При лікуванні агоністами ЛРГ слід дотриматися даних, зазначених в інструкції для застосування відповідного препарату.

*- Для усунення припливів у пацієнтів під час лікування агоністами ЛРГ або після орхіектомії:*

1-3 таблетки препарату Андрокур® на добу (добова доза – 50-150 мг) зі збільшенням дози у разі необхідності, до 2 таблеток 3 рази на добу (300 мг).

*Призначення препарату жінкам.*

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

□ Жінки репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом

Застосування препарату Андрокур® протипоказане у період вагітності. Зважаючи на це, до початку лікування слід виключити вагітність.

Жінкам репродуктивного віку слід розпочинати приймати препарат у перший день циклу (перший день менструальної кровотечі). Тільки жінки з аменореею можуть розпочинати лікування одразу ж після призначення препарату. У цьому випадку перший день застосування препарату вважається першим днем циклу. Надалі лікування проводити за рекомендованою нижче схемою.

З 1-го по 10-й день циклу (тобто протягом 10 днів) приймати щодня по 2 таблетки (100 мг) препарату Андрокур® після вживання їжі, запиваючи та невеликою кількістю рідини. Крім цього, для стабілізації менструального циклу й необхідного контрацептивного захисту жінкам приймати відповідний естроген або комбінацію гестагену та естрогену з мінімальним вмістом етинілестрадіолу, наприклад 30 або 35 мкг з 1-го по 21-й день циклу.

При комбінованій циклічній терапії препарати рекомендується приймати щодня в один і той же час.

Після 21-го дня застосування препарату передбачена семиденна перерва у лікуванні, під час якої настає кровотеча відміни. Рівно через 4 тижні після початку першого курсу лікування, тобто у той самий день тижня, розпочинається новий цикл комбінованої терапії, незважаючи на те, припинилася кровотеча чи ні.

При поліпшенні стану хворої добову дозу препарату Андрокур®, що приймається протягом перших 10 днів комбінованої терапії, можна зменшити до 1 або ½таблетки. Можливо, буде достатнім продовження прийому лише комбінації гестагену та естрогену з антиандрогенною дією.

Оскільки жінки, які приймають препарат Андрокур® 50 мг, не повинні вагітніти в цей час, схеми лікування (див. вище) необхідно чітко дотримуватися. На контрацептивний ефект слід розраховувати лише тоді, коли немає відхилень від 24-годинного ритму застосування.

#### *Відсутність кровотечі відміни.*

У разі, якщо під час перерви у застосуванні препаратів відсутня кровотеча відміни, лікування слід призупинити і перед відновленням терапії необхідно виключити вагітність.

• Жінки репродуктивного віку з нерегулярним менструальним циклом або аменореєю

Після виключення факту наявності вагітності лікування слід розпочати одразу після призначення прийому препарату. На відміну від жінок репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом надійний захист від вагітності з 1-го дня лікування не забезпечується.

До 14-го дня щоденного прийому контрацептива необхідно додатково застосовувати механічні методи контрацепції (наприклад презерватив). 1-й день лікування вважається першим днем циклу. Подальше лікування відбувається, як вказано у пункті щодо жінок репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом. Під час перерви у прийомі препарату ймовірним є виникнення кровотечі, пов'язаної з раптовим зниженням рівня статевих гормонів.

#### *Пропущені таблетки*

У разі підозри на вагітність або після тривалої перерви у прийомі препарату лікування слід розпочинати знову лише після виключення вагітності.

Жінки, які приймають оральний контрацептив одночасно з таблетками Андрокур®, повинні приймати таблетки у чітко визначений час.

Якщо прийом препарату Андрокур® 50 мг та (або) відповідного естрогену або комбінації гестагену та естрогену був пропущений у звичний час, препарат необхідно прийняти протягом 12 годин. Якщо з часу останнього прийому препарату минуло більше 36 годин, протизаплідна дія препарату ставиться під сумнів. Пропуск прийому препарату Андрокур® 50 мг може призвести до зменшення ефективності та виникнення міжменструальних кровотеч. Пропущену(і) таблетку(и) препарату Андрокур® не слід більше приймати (не слід також приймати подвійну дозу, щоб врахувати пропущену(і) таблетку(и)). Прийом препарату продовжується разом з відповідним естрогеном або комбінацією гестагену та естрогену у визначений час, щоб запобігти виникненню передчасної маткової кровотечі. Після звичайної семиденної перерви у прийомі препарату комбіноване лікування слід розпочати знову відповідно до призначення.

Якщо під час перерви у прийомі препарату маткова кровотеча не виникла, перед подальшим прийомом препарату необхідно виключити факт вагітності.

Необхідно дотримуватися рекомендацій, зазначених в інструкції для медичного застосування відповідного естрогену або комбінації гестагену та естрогену (особливо щодо надійності протизаплідних засобів та рекомендації щодо пропуску прийому таблетки).

□ Жінки у період постменопаузи або після гістеректомії.

Жінки у постменопаузі або після гістеректомії можуть отримувати монотерапію препаратом Андрокур®. При цьому середня добова доза препарату Андрокур® залежно від ступеня тяжкості захворювання становить від 1 (50 мг) до ½ таблетки 1 раз на добу протягом 21 дня. Після цього передбачається семиденна перерва у лікуванні.

#### *Діти та підлітки*

Препарат Андрокур® 50 мг не слід застосовувати дітям та підліткам чоловічої статі віком до 18 років, оскільки стосовно цієї вікової групи відсутні дані щодо ефективності та переносимості препарату.

Безпека та ефективність препарату Андрокур® 50 мг у дітей та підлітків жіночої статі віком до 18 років також не досліджувалися.

До завершення пубертатного періоду не слід використовувати препарат Андрокур® 50 мг у пацієнтів чоловічої та жіночої статі, оскільки не можна виключати несприятливий вплив на ріст та функцію ендокринної системи, що розвиваються.

#### *Пацієнти літнього віку*

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

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Застосування препарату Андрокур® Депо 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.

### **Побічні реакції.**

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

#### *Побічні реакції при призначенні препарату чоловікам*

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

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося під час застосування препарату Андрокур®, підсумована у нижчезазначеній таблиці 1. Частота визначається як дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, <1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, <1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000, <1/1000$ ) і рідкісні ( $<1/10000$ ). Побічні реакції, що були встановлені тільки під час постмаркетингових досліджень і частоту яких не можна визначити, зазначаються як «частота невідома».

Найпоширенішими побічними реакціями у пацієнок, які приймали препарат Андрокур® 50 мг, є міжменструальні кровотечі, збільшення маси тіла та депресивний настрій.

До найсерйозніших побічних реакцій належать гепатотоксичні реакції, доброякісні і злоякісні пухлини печінки, що можуть призводити до розвитку внутрішньочеревних кровотеч, а також тромбоемболічні явища.

Частота побічних реакцій, про які повідомлялося під час застосування препарату Андрокур® 50 мг, підсумована у нижчезазначеній таблиці. Вони базуються на даних постмаркетингових досліджень та досвіді застосування препарату Андрокур®, частоту яких не можна визначити.

Системи та органи MedDRA	Дуже часто	Часто	Нечасто	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)					Доброякісні та злоякісні пухлини печінки (чоловіки)*	Доброякісні та злоякісні пухлини печінки (жінки)* Менінгіоми (чоловіки та жінки) <sup>§</sup> *
Дослідження гормонів крові			Рівень пролактину дещо підвищений		Рівень кортизолу знижений	
Патологія кровоносної та лімфатичної систем						Анемія (чоловіки)*
Захворювання дихальних шляхів, грудної порожнини та середостіння		Задишка (чоловіки)*				Задишка (жінки)*
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини			Висипання (чоловіки)			Висипання (жінки) Сухість шкіри
Кістково-м'язова система та сполучна тканина						Остеопороз (чоловіки)

Порушення обміну речовин та процесів травлення		Збільшення або зменшення маси тіла ( <i>чоловіки</i> )				Збільшення маси тіла ( <i>жінки</i> ) Зменшення маси тіла ( <i>жінки</i> ) Підвищення рівня цукру крові у діабетиків ( <i>чоловіки та жінки</i> )*
Захворювання судин						Тромбоемболічні явища ( <i>чоловіки та жінки</i> )*
Загальні розлади та місцеві реакції		Втомлюваність ( <i>чоловіки</i> ) Припливи ( <i>чоловіки</i> ), підсилене потовиділення ( <i>чоловіки</i> )				Втомлюваність ( <i>жінки</i> )
Розлади імунної системи				Реакції підвищеної чутливості ( <i>чоловіки</i> )		Реакції підвищеної чутливості ( <i>жінки</i> )
Захворювання печінки та жовчного міхура		Гепатотоксичні реакції, наприклад жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність ( <i>чоловіки</i> )*				Гепатотоксичні реакції, наприклад жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність ( <i>жінки</i> )*
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Зворотне пригнічення сперматогенезу ( <i>чоловіки</i> )	Гінекомастія ( <i>чоловіки</i> )	Тактильна чутливість сосків ( <i>чоловіки</i> )			Пригнічення овуляції ( <i>жінки</i> ) Біль та відчуття напруженості молочних залоз ( <i>жінки</i> ) Збільшення молочних залоз ( <i>жінки</i> ) Незначна кровотеча ( <i>жінки</i> )* Нерегулярні гінекологічні кровотечі ( <i>жінки</i> ) Аменорея ( <i>жінки</i> )

Психічні розлади	Зниження лібідю (чоловіки) Еректильна дисфункція (чоловіки)	Пригнічений настрій (чоловіки) Тимчасовий стан неспокою (чоловіки) Зниження статевого потягу				Пригнічений настрій (жінки) Тимчасовий стан неспокою (жінки) Зниження лібідю (жінки) Підвищення лібідю (жінки)
Шлунково-кишкові розлади						Внутрішньо-черевні кровотечі (чоловіки та жінки)*

§ Див. розділ «Протипоказання»

\* Додаткову інформацію див. розділ «Особливості застосування».

У зв'язку з застосуванням лікарських засобів, діючою речовиною яких є ципротерону ацетат, часто повідомлялося про розлади шлунку, запаморочення, головний біль та нудоту переважно у жінок.

У чоловіків та жінок: 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 Андрокур® 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 дані 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 Андрокур® у чоловіків може зумовити розвиток остеопорозу.

Під час комбінованої терапії у жінок з використанням відповідного естрогену або комбінації гестагену та естрогену пригнічується функція яєчників, тому під час лікування настає безпліддя.

З огляду на необхідність проведення комбінованого лікування для жінок слід дотримуватися особливих вказівок, зазначених в інструкції для медичного застосування відповідного естрогену або комбінації гестагену та естрогену.

На початку лікування застосування препарату Андрокур® призводить до порушення балансу азоту, проте протягом подальшого застосування баланс відновлюється. Через таку катаболічну дію на початку лікування препарат Андрокур® 50 мг 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.

Для опису конкретних реакцій використані найбільш прийнятні терміни MedDRA. Синоніми та пов'язані з ними стани не зазначені, проте повинні враховуватися.

### **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.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Препарат протипоказаний для застосування у період вагітності або годування груддю.

Під час дослідження з участю 6 жінок, які отримували одноразову дозу 50 мг ципротерону ацетату у таблетках, 0,2% дози проникало в грудне молоко.

### **Діти.**

Андрокур® не рекомендується для застосування дітям та підліткам до 18 років унаслідок відсутності даних щодо безпеки та ефективності.

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

### **Особливості застосування.**

#### *Печінка (чоловіки та жінки)*

У хворих, які застосовували Андрокур®, 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 Андрокуру® рекомендується відмінити. Лікування можна продовжувати тільки у разі, якщо користь від терапії переважає можливий ризик.

Після застосування препарату Андрокур® 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 Андрокур® при диференційній діагностиці слід враховувати ймовірність наявності пухлини печінки. У разі необхідності лікування слід відмінити.

#### *Менінгіома (чоловіки та жінки)*

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 Андрокур®, діагностовано менінгіому, лікування препаратом Андрокур® необхідно припинити.

#### *Тромбоемболічні явища (чоловіки та жінки)*

Повідомлялося про розвиток тромбоемболічних явищ у пацієнтів, які застосовували Андрокур®, проте їх причинний взаємозв'язок із застосуванням препарату не був встановлений.

Пацієнти з артеріальними або венозними тромботичними/тромбоемболічними явищами (наприклад тромбозам глибоких вен, емболією легеневої артерії, інфарктам 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 серпоподібно-клітинною анемією. В кожному окремому випадку потрібно зважувати очікувану користь від лікування і потенційний ризик.

#### *Анемія (чоловіки)*

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

#### *Цукровий діабет (чоловіки та жінки)*

У пацієнтів з цукровим діабетом під час застосування препарату Андрокур® 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 Андрокур® може змінитися потреба у пероральних протидіабетичних засобах або інсуліні.

#### *Задишка (чоловіки та жінки)*

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



При виникненні відчуття задишки під час застосування препарату Андрокур® 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 (чоловіки та жінки)*

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

#### *Лактоза (чоловіки та жінки)*

Препарат Андрокур® містить 105,5 мг лактози на таблетку. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

#### *Інші стани (чоловіки)*

При призначенні препарату Андрокур® 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 (чоловіки)*

Ципротерону ацетат внаслідок своєї антиандрогенної та антигонадотропної дії 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 Андрокур®. Вплив на еякулят є також повністю зворотним. 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 подальшому у результаті проведення антиандрогенної терапії.

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

#### *Особливості побічних реакцій (жінки)*

На початку лікування часто виникають біль, відчуття напруженості або збільшення молочних залоз. Також може спостерігатися зниження лібідо. Дуже часто виникають нерегулярні гінекологічні кровотечі та аменорея. Гепатотоксичні реакції (гепатит, недостатність печінки) зустрічаються дуже рідко. Гепатотоксичний механізм дії ципротерону ацетату маловідомий. Можливо, мова йде про пряму гепатотоксичну дію лікарського засобу, але ймовірніше це реакція підвищеної чутливості, спричинена метаболітом ципротерону ацетату.

#### *Інші вказівки щодо застосування (жінки)*

Перед початком терапії після диференційної діагностики явищ андрогенізації необхідно провести розгорнуте гінекологічне дослідження (включаючи дослідження молочних залоз та мазок з шийки матки на цитологію). У пацієнток статевозрілого віку необхідно виключити факт наявності вагітності, оскільки існує небезпека фемінізації плода чоловічої статі.

Комбіноване лікування внаслідок пригнічення овуляції призводить до безпліддя. Після відміни препарату цикл знову відновлюється.

Якщо під час комбінованого лікування вагітність настала внаслідок помилок у прийомі препарату, взаємодії з іншими медикаментами, лікування необхідно негайно припинити. Відсутність маткової кровотечі під час семиденної перерви у прийомі препарату може бути ознакою вагітності. Тому комбіноване лікування необхідно розпочинати знову лише після того, як буде встановлено, що вагітність не наступила.

Якщо під час комбінованої терапії протягом тритижневого прийому таблеток виникають нерегулярні кровотечі, не слід припиняти прийом таблеток. Якщо ж з'являються тривалі або періодичні кровотечі з нерегулярними проміжками часу, необхідно здійснити гінекологічний контроль з метою виключення наявності органічного захворювання.

Крім того, під час комбінованого лікування необхідно дотримуватися вказівок, зазначених в інструкції з медичного застосування відповідного естрогену або комбінації гестагену та естрогену.

#### *Лікування гіперсексуальності та статевих відхилень (чоловіки)*

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

Оскільки сексуальна та андрогенна активність не збігаються у разі необхідності, пригнічення андрогенної активності не завжди збігається з пригніченням статевого потягу.

Загалом необхідно вживати психіатричних, психотерапевтичних та соціотерапевтичних заходів. У разі застосування цих заходів пригнічення сексуальності за допомогою лікування таблетками ципротерону ацетату може бути корисним.

Пацієнти з органічними ураженнями головного мозку або психічними захворюваннями, які страждають від відхилень у статевій поведінці, в основному не піддаються лікуванню.

У випадку можливих порушень репродуктивної функції рекомендується зробити спермограму до початку лікування.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

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

### ***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 пригнічують метаболізм ципротерону ацетату. Зіншого 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 HMGCoA (статинів) та високих терапевтичних доз ципротерону ацетату через однаковий шлях метаболізму цих речовин може зростати асоційований зі статинами ризик міопатії або рабдоміолізу.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Андрокур® 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 Андрокур® знижується статевий потяг і потенція, а також пригнічується функція статевих залоз. Після відміни препарату ці явища зникають.

У жінок застосування ципротерону ацетату дає можливість шляхом конкурентного заміщення андрогенів в органах-мішенях лікувати такі андрогенозалежні стани як патологічний ріст волосся (гірсутизм), андрогенетична алопеція та гіперфункція сальних залоз при акне та себорей. Зниження концентрації андрогенів унаслідок антигонадотропних властивостей ципротерону ацетату надає додатковий терапевтичний ефект. Після припинення терапії ці ефекти зникають.

При комбінованій терапії із застосуванням препарату Діане-35 зворотньо інгібується функція яєчників. 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 будь-якого специфічного ризику для організму людини.

Під час досліджень ембріотоксичності не виявлено жодних ефектів, що вказували б на тератогенну дію препарату Андрокур® 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 Андрокур® 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 час 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 будь-якої специфічної канцерогенної дії. Проте слід зауважити, що статеві стероїди можуть сприяти росту певних уже існуючих гормонозалежних тканин та пухлин.

Загалом наявні дані не дають підстав заперечувати застосування препарату Андрокур® людям, якщо приймати його відповідно до вказівок та у рекомендованій дозі.

Під час експериментальних досліджень ципротерону ацетат у високих дозах демонстрував кортикоїдоподібний ефект на надниркові залози у пацюків та собак, що може вказувати 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±12,8 години. Кліренс ципротерону ацетату із сироватки становить 3,5±1,5 мл/хв/кг. Метаболізується різними шляхами, включаючи гідроксилування та кон'югацію. Основний метаболіт у плазмі крові - 15-гідроксипохідне. Метаболізм 1 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% 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.

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

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

круглі, білі або злегка жовтуваті таблетки з розподільчою рискою з одного боку та тисненням «BV» у правильному шестикутнику з другого.

##### ***Термін придатності.***

5 років.

##### ***Умови зберігання.***

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

##### ***Упаковка.***

По 10 таблеток у блістері; по 2 або по 5 блістерів у картонній пачці.

##### ***Категорія відпуску.***

За рецептом.

**Виробник.** Байер Ваймар ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина / Bayer Weimar GmbH & Co. KG, Germany  
Дельфарм Лілль С.А.С., Франція / Delpharm Lille S.A.S., France.

**Місце знаходження.** Доберайнерштрассе, 20, 99427, Ваймар, Німеччина / Doebereinerstasse, 20, 99427, Weimar, Germany,  
Rue de Тауффлерс, З.І. де Раубаікс-Ест, 59390 Лус-Лез-Ланной, Франція/Rue de Toufflers, Z.I. de Roubaix – Est, 59390 Lys-Lez-Lannoy, France.