

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
лекарственного средства
Небидо®

Торговое название:
Небидо®

Международное непатентованное название:
тестостерон

Лекарственная форма:
раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл

Состав:
1 ампула или флакон (4 мл раствора) содержит:
действующее вещество: тестостерона ундеканат – 1000,0 мг.
вспомогательные вещества: бензилбензоат, касторовое масло очищенное.

Описание
Прозрачный раствор без видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы.
Андрогены.
Код АТХ: G03BA03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Тестостерона ундеканат является эфиром природного андрогена, тестостерона. Активная форма, тестостерон, образуется в результате расщепления боковой цепи.

Тестостерон является основным андрогеном в мужском организме и синтезируется, главным образом, в яичках и, в меньшей степени, в коре надпочечников.

Тестостерон отвечает за формирование мужских характеристик во время внутриутробного развития, в раннем детстве, а также в период полового созревания, а впоследствии за поддержание мужского фенотипа и андрогенозависимых функций (например, сперматогенез, половые железы). Недостаточная секреция тестостерона приводит к мужскому гипогонадизму, который характеризуется низкими концентрациями тестостерона в сыворотке. К симптомам, связанным с мужским гипогонадизмом, кроме прочего, относятся эректильная дисфункция, снижение полового влечения, утомляемость, депрессивные настроения, отсутствие, недоразвитость или регресс вторичных половых признаков, а также повышенный риск остеопороза. Экзогенные андрогены назначаются с целью повышения недостаточных уровней эндогенного тестостерона и уменьшения симптомов гипогонадизма.

В зависимости от органа-мишени характер действия тестостерона является, главным образом, андрогенным (например, предстательная железа, семенные пузырьки, придаток яичка) или белково-анаболическим (мышцы, кости, кроветворная система, почки, печень).

Действия тестостерона в некоторых органах проявляются после периферического превращения тестостерона в эстрадиол, который затем связывается с эстрогенными рецепторами в ядрах

клеток-мишеней (например, гипофиза, жировой ткани, головного мозга, костей и тестикулярных лейдиговских клеток).

У мужчин, страдающих гипогонадизмом, использование андрогенов снижает массу жировой ткани тела, увеличивает нежировую массу тела, а также предотвращает потерю костной ткани. Андрогены могут улучшить половую функцию, а также оказывать положительное психотропное влияние путем улучшения настроения.

Фармакокинетика

Всасывание

Небидо® представляет собой внутримышечный препарат-депо, содержащий тестостерона ундеканоат. По этой причине эффект первого пассажа отсутствует. После внутримышечной инъекции масляного раствора тестостерона ундеканоата он постепенно высвобождается из депо и почти полностью расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Возрастание сывороточных концентраций тестостерона относительно исходных показателей может определяться уже на следующий день после инъекции.

Распределение

В ходе двух отдельных исследований средние максимальные концентрации тестостерона, составляющие 24 и 45 нмоль/л, определялись, соответственно, через 14 и 7 дней после однократной внутримышечной инъекции 1000 мг тестостерона ундеканоата мужчинам, страдающим гипогонадизмом. Постмаксимальные уровни тестостерона снижались, при этом период полувыведения составлял приблизительно 53 дня.

Около 98% циркулирующего тестостерона связывается в сыворотке крови с ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды) и альбумином. Биологически активной считается только свободная фракция тестостерона. После внутривенного введения тестостерона пожилым мужчинам кажущийся объем распределения определялся на уровне приблизительно 1,0 л/кг.

Метаболизм/ биотрансформация

Тестостерон, образующийся из тестостерона ундеканоата в результате расщепления эфирной связи, метаболизируется и выводится из организма теми же путями, что и эндогенный тестостерон. Ундекановая кислота метаболизируется путем β -окисления так же, как и другие алифатические карбоновые кислоты.

Выведение/ выделение

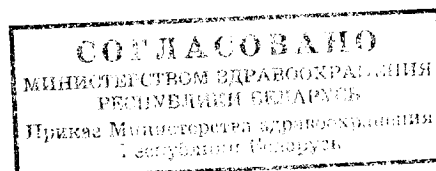
Тестостерон подвергается значительному метаболизму в печени и за ее пределами. После введения меченого тестостерона около 90% радиоактивности определяется в моче в виде глюкуронидных и сульфатных кислотных конъюгатов, а 6% после прохождения кишечнопеченочной циркуляции обнаруживается в фекалиях. Определяемые в моче продукты включают андростерон и этиохоланолон.

Равновесная концентрация

После повторных внутримышечных инъекций 1000 мг тестостерона ундеканоата мужчинам, страдающим гипогонадизмом, при интервале между инъекциями в 10 недель, равновесная концентрация достигалась между 3-ей и 5-ой инъекциями. Средние максимальные и средние минимальные концентрации тестостерона в равновесном состоянии составляли около 42 и 17 нмоль/л, соответственно. Постмаксимальные уровни тестостерона в сыворотке снижались с периодом полувыведения, равным приблизительно 90 дням, что соответствует скорости высвобождения вещества из депо.

Доклинические данные по безопасности

Токсикологические исследования не выявили влияний, помимо тех, что могут быть объяснены на основании гормонального профиля Небидо®.



В исследованиях *in vitro* с использованием модели обратной мутации (тест Эймса) или клеток яичек хомяка было установлено, что тестостерон не является мутагенным. В исследованиях на лабораторных животных была установлена взаимосвязь между терапией андрогенами и некоторыми видами рака. Экспериментальные данные у крыс показали повышенную частоту возникновения рака простаты после терапии с использованием тестостерона.

Известно, что половые гормоны способствуют развитию некоторых опухолей, вызываемых известными канцерогенными веществами. Клиническая значимость последнего наблюдения не известна.

Исследования фертильности у грызунов и приматов показали, что лечение тестостероном может отрицательно влиять на фертильности за счет подавления сперматогенеза в зависимости от дозы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин (тестостерон-заместительная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Небидо® не должен применяться при наличии андрогенозависимой карциномы предстательной или грудной желез у мужчин; гиперкальциемии, сопутствующей злокачественным опухолям; при опухолях печени в настоящее время или в анамнезе; при повышенной чувствительности к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата.

Небидо® не должен применяться у женщин.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Инъекция Небидо® (в 1 ампуле или флаконе содержится 1000 мг тестостерона ундеканоата) производится один раз в 10 – 14 недель. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона и не происходит кумуляция вещества.

Содержимое ампулы (флакона) следует ввести внутримышечно назамедлительно после ее вскрытия. Инъекцию следует производить очень медленно. Небидо® можно вводить только строго внутримышечно. Необходимо тщательно следить за тем, чтобы вводимое вещество не попало в сосуд.

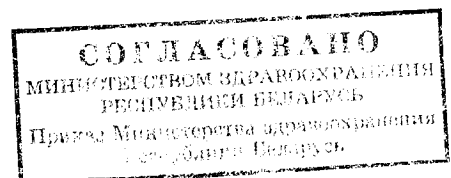
Начало лечения

Перед началом лечения следует определить величину содержания тестостерона в сыворотке крови. Первый интервал между инъекциями может быть сокращен, но он должен составлять не менее 6 недель. Равновесная концентрация при такой дозе достигается быстро.

Индивидуальная корректировка лечения

В конце интервала между инъекциями рекомендуется измерять концентрацию тестостерона в сыворотке крови. Если его концентрация ниже нормальных показателей, то это может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности увеличения данного интервала. Интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона 10 – 14 недель.

Особые категории пациентов



Педиатрические пациенты

Небидо® не предназначен для применения у детей и подростков, поскольку для него не проводились клинические исследования у мужчин в возрасте до 18 лет (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты пожилого возраста

Имеющиеся ограниченные данные не указывают на необходимость корректировки дозы у пациентов пожилого возраста (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушениями функции печени

Никаких официальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось. Использование Небидо® противопоказано у мужчин с опухолями печени в настоящее время или в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Никаких официальных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Побочное действие

Наиболее часто при лечении Небидо® отмечались такие нежелательные эффекты, как акне и боль в месте введения.

Микроэмболия легочной артерии в связи с введением масляных растворов в редких случаях может приводить к возникновению таких признаков и симптомов, как кашель, одышка, недомогание, гипергидроз, боль в груди, головокружение, парестезия или синкопе. Данные реакции могут возникать во время или непосредственно после инъекций и являются обратимыми. Сообщалось о редких случаях, которые, по мнению компании или сообщающего лица, могли представлять собой жировую микроэмболию легочной артерии, в клинических испытаниях (в диапазоне от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ инъекций) и в рамках пострегистрационного применения (см. раздел «Меры предосторожности»).

Сообщалось о подозреваемых анафилактических реакциях после инъекции Небидо.

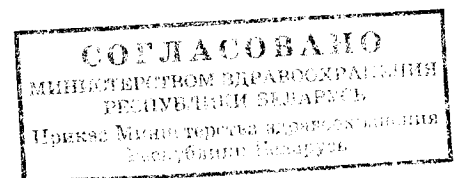
Андрогены способны ускорить прогрессирование субклинического рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В представленной ниже таблице приводятся нежелательные реакции (НР), которые встречались при применении Небидо®, сгруппированные по классам систем органов в соответствии с терминологией MedDRA. Частота встречаемости НР определена по данным клинических исследований и классифицирована следующим образом: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Нежелательные реакции были зарегистрированы в ходе 6 клинических исследований (суммарно 422 пациента). Их связь с Небидо® считается, по крайней мере, возможной.

Таблица. Относительная частота встречаемости пациентов НР у мужчин по классификации MedRA, определенная на основе совокупных данных шести клинических исследований, N=422 (100%), т.е. N = 302 мужчины с гипогонадизмом, получающих лечение с помощью внутримышечных инъекций 4 мл, и N=120, получающих лечение с помощью 3 мл 250 мг/мл тестостерона ундеканата

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
-------------------------	---------------------------------	-------------------------------------



Со стороны крови и лимфатической системы	Полицитемия	Повышение гематокрита Увеличение уровня эритроцитов Повышение уровня гемоглобина
Со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность
Со стороны обмена веществ и питания	Увеличение массы тела	Повышение аппетита Повышение уровня гликозилированного гемоглобина Гиперхолестеринемия Повышение уровня триглицеридов в крови Повышение уровня холестерина в крови
Нарушения психики		Депрессия Нарушения в эмоциональной сфере Бессонница Беспокойство Агрессивность Раздражительность
Со стороны нервной системы		Головная боль Мигрень Тремор
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Приливы	Нарушение функции сердечно-сосудистой системы Повышение артериального давления Головокружение
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхит Синусит Кашель Одышка Храп Дисфония
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Диарея Тошнота
Со стороны печени и желчевыводящих путей		Аномальные показатели печеночных тестов Повышение активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ)
Со стороны кожи и подкожных тканей	Акне	Алопеция Эритема Сыпь ¹ Зуд Сухость кожи
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия Боли в конечностях Поражения мышц

		Скелетно-мышечная ригидность Повышение активности креатинфосфокиназы в крови
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Уменьшение объема выделяемой мочи Задержка мочеиспускания Нарушение функции мочевыводящих путей Никтурия Дизурия
Со стороны половых органов и грудных желез	Повышение уровня простатспецифического антигена Патологические результаты обследования предстательной железы Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Внутриэпителиальная неоплазия предстательной железы Уплотнение предстательной железы Простатит Нарушение функции предстательной железы Увеличение либидо Снижение либидо Боли в яичках Боль в грудной железе Уплотнение в грудной железе Гинекомастия Повышение уровня эстрадиола Повышение уровня тестостерона
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Различные виды реакций в месте введения ³	Повышенная утомляемость Астения Гипергидроз ⁴

Для описания определенной нежелательной реакции приводится наиболее подходящий термин MedDRA. Синонимы или связанные состояния не перечисляются, однако их также следует принимать во внимание.

¹ Сыпь, в том числе папулезная сыпь

² Поражения мышц: мышечный спазм, растяжение мышцы и миалгия

³ Различные виды реакций в месте введения: боль в месте введения, дискомфорт в месте введения, зуд в месте введения, эритема в месте введения, гематома в месте введения, раздражение в месте введения, реакция в месте введения

⁴ Гипергидроз: гипергидроз и ночная потливость

Микроэмболия легочной артерии масляными растворами может в редких случаях приводить к появлению ряда признаков и симптомов, таких как кашель, одышка, недомогание, гипергидроз, боль в груди, головокружение, парестезии или обморок. Эти реакции могут развиваться во время инъекции или непосредственно после нее и носят обратимый характер. В ходе клинических исследований, а также в постмаркетинговый период регистрировались редко встречающиеся ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ инъекций) случаи жировой микроэмболии легочной артерии (см. раздел «Меры предосторожности»).

Имеются сообщения об анафилактических реакциях после инъекций Небидо®.

Наряду с вышеперечисленными нежелательными реакциями на фоне лечения тестостерон-содержащими препаратами сообщалось о нервозности, агрессии, апноэ во сне, различных кожных реакциях (включая себорею), учащении эрекции, а также о единичных случаях развития желтухи.

Терапия препаратами с высоким содержанием тестостерона обычно вызывает обратимое прекращение или снижение сперматогенеза, что приводит к уменьшению размера яичек. Тестостерон-заместительная терапия гипогонадизма в редких случаях может вызывать персистирующие болезненные эрекции (приапизм).

Длительная или высокодозированная терапия тестостероном иногда может приводить к учащению случаев задержки жидкости в организме и отекам.

Хотя в ходе клинических исследований Небидо® об этих нежелательных реакциях не сообщалось, нельзя исключить возможность их появления на фоне лечения Небидо®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Никаких специальных терапевтических мер, за исключением временного прекращения терапии или снижения дозы препарата, при передозировке не требуется.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препараты, влияющие на тестостерон

Барбитураты и другие индукторы ферментов

Возможно взаимодействие с препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты (например, барбитураты), что может привести к возрастанию клиренса тестостерона.

Влияние андрогенов на другие препараты

Оксифенбутазон

Сообщалось о возрастании концентрации оксифенбутазона в сыворотке крови.

Пероральные антикоагулянты

Тестостерон и его производные могут повышать активность пероральных антикоагулянтов, что может привести к необходимости корректировки дозы. Независимо от данного факта, в качестве общего правила следует всегда соблюдать ограничения, касающиеся внутримышечных инъекций пациентам с приобретенными или наследственными нарушениями свертываемости крови. У пациентов, получающих антикоагулянты перорально, требуется проведение тщательного контроля, особенно в начале или в конце терапии андрогенами. Рекомендуется проведение усиленного контроля за протромбиновым временем и определение международного нормализационного индекса INR.

Гипогликемические препараты

Андрогены могут усиливать гипогликемический эффект инсулина. Может появиться необходимость снизить дозу гипогликемического препарата.

Поскольку исследований совместимости не проводилось, не следует смешивать данный препарат с другими лекарственными средствами.

Другие взаимодействия

Сопутствующее применение тестостерона и АКТГ или кортикостероидов может усилить образование отеков; следовательно, данные вещества следует применять с осторожностью, особенно у пациентов с заболеваниями сердца или печени, а также у пациентов, склонных к отекам.

Влияние на результаты лабораторных исследований: Андрогены могут снижать уровень глобулина сыворотки, связывающего тироксин, что приводит к снижению общего уровня Т4 в сыворотке и усилению захвата Т3 и Т4 ионной смолой. Однако уровни свободного тиреоидного гормона остаются неизменными, клинического подтверждения дисфункции щитовидной железы не наблюдается.

Меры предосторожности

Небидо® следует применять только при проявлениях гипогонадизма (гипер- и гипогонадотропного) и лишь в том случае, если до начала лечения были исключены все прочие причины, которые могли вызывать данные симптомы. Должны присутствовать явные клинические признаки недостаточности тестостерона (регрессия вторичных половых признаков, изменение строения тела, астения, снижение либидо, эректильная дисфункция и т.д.), которая должна быть подтверждена в ходе двух отдельных измерений уровня тестостерона в крови.

Опыт применения Небидо® у пациентов пожилого возраста старше 65 лет ограничен. В настоящий момент не существует единого мнения по поводу контрольных значений уровня тестостерона в зависимости от возраста. Однако следует принимать во внимание, что с возрастом происходит физиологическое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови.

Медицинское обследование

При использовании андрогенов для лечения пожилых пациентов может повышаться риск развития гиперплазии предстательной железы. Несмотря на отсутствие данных о том, что андрогены могут вызывать карциному предстательной железы, они могут способствовать росту уже имеющейся карциномы. Поэтому, перед началом терапии тестостероном все пациенты должны пройти тщательное обследование, чтобы исключить риск наличия рака предстательной железы. Тщательный и регулярный контроль предстательной и грудных желез должен проводиться по меньшей мере один раз в год в соответствии с рекомендованными методами (пальцевое ректальное исследование, оценка ПСА (Простатический специфический антиген) в сыворотке) у пациентов, получающих терапию тестостероном, и два раза в год у пациентов пожилого возраста и пациентов, входящих в группу риска (при наличии клинических или семейных факторов). Следует принимать во внимание региональные рекомендации по контролю безопасности при заместительной терапии тестостероном.

Помимо лабораторных анализов концентрации тестостерона у пациентов, получающих длительную терапию андрогенами, должны периодически проверяться следующие лабораторные параметры: гемоглобин, гематокрит и функциональные пробы печени.

Ввиду вариабельности лабораторных результатов все измерения уровня тестостерона должны проводиться в одной и той же лаборатории.

Опухоли

Небидо® следует применять с осторожностью у пациентов, больных раком, с риском возникновения гиперкальциемии (и связанной с ней гиперкальциурии) из-за метастазов в кости. У этих пациентов рекомендуется проведение регулярного контроля концентрации кальция в сыворотке.

Сообщается о случаях доброкачественных и злокачественных опухолей печени у пациентов, принимавших гормональные вещества, например, производные андрогена. В случае возникновения у мужчин, принимающих Небидо®, жалоб на сильную боль в верхнем отделе живота, увеличение печени или признаков внутрибрюшинного кровотечения следует включить опухоль печени в число возможных вариантов при проведении дифференциальной диагностики.

Другие заболевания

У пациентов, страдающих тяжелой сердечной, печеночной или почечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца, лечение с применением тестостерона может вызывать тяжелые осложнения, характеризующиеся отеком при наличии или отсутствии застойной сердечной недостаточности. В подобных случаях следует немедленно прекратить лечение. Исследования для подтверждения эффективности и безопасности данного лекарственного продукта у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводились. Следовательно, следует соблюдать осторожность при проведении заместительной терапии тестостероном у данных пациентов.

Следует соблюдать меры предосторожности у пациентов, предрасположенных к отекам, например в случае острой сердечной, печеночной или почечной недостаточности, или в случае ишемической болезни сердца, поскольку лечение с применением андрогенов может привести к повышенной задержке натрия и воды. При появлении тяжелых осложнений, характеризующихся отеком с наличием или без наличия застойной сердечной недостаточности, лечение следует немедленно прекратить.

Тестостерон может вызывать повышение кровяного давления, поэтому следует использовать Небидо® с осторожностью у пациентов с гипертензией.

Как правило, всегда следует соблюдать ограничения по применению внутримышечных инъекций у пациентов с приобретенными или наследственными нарушениями свертывания крови.

Небидо® следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих эпилепсией и мигренями, поскольку может наступить обострение данных заболеваний.

У получающих андрогены пациентов, у которых в результате заместительной терапии тестостероном достигается нормальная концентрация тестостерона в плазме, может наблюдаться повышение чувствительности к инсулину.

Определенные клинические признаки, как раздражительность, нервозность, увеличение массы тела, пролонгированные или частые эрекции, могут указывать на чрезмерное воздействие андрогенами, что требует коррекции дозировки.

Может усиливаться существующий синдром апноэ во время сна.

Андрогены не используются для усиления развития мышц у здоровых субъектов, равно как и для повышения физической способности.

Спортсмены, получающие заместительную терапию тестостероном при первичном или вторичном мужском гипогонадизме, должны быть поставлены в известность о том, что данный лекарственный продукт содержит действующее вещество, которое может дать положительную реакцию при проведении антидопинговых проб.

Клинические исследования Небидо® с участием детей или подростков младше 18 лет до настоящего времени не проводились.

Использование тестостерона для лечения детей наряду с маскулинизацией может вызывать ускорение роста и созревания костной ткани, а также преждевременное замыкание зоны роста эпифиза, что в результате приведет к снижению конечного роста. Возможно появление обыкновенных угрей.

Как и все масляные растворы, Небидо® следует вводить внутримышечно и очень медленно, для того чтобы избежать микроэмболии легочной артерии масляным раствором препарата и которая может проявляться такими симптомами как кашель, одышка, недомогание, гипергидроз, боль за грудиной, головокружение, парестезии или обморок. Эти реакции могут развиваться во время инъекции или непосредственно после нее и носят обратимый характер. Лечение, как правило, поддерживающее, например, введение дополнительного кислорода.

Имеются сообщения об анафилактических реакциях после инъекций Небидо®.

Если во время терапии по рекомендованному режиму дозирования симптомы чрезмерного воздействия андрогенами сохраняются или возникают повторно, Небидо следует окончательно отменить.

Фертильность

Заместительная терапия тестостероном может обратимо снижать сперматогенез (см. раздел «Побочное действие»).

Данные о безопасности, полученные из доклинических исследований

Использование Небидо® может приводить к вирилизации плода женского пола на некоторых стадиях развития. Однако результаты исследований на предмет эмбриотоксических и, в частности, тератогенных эффектов, не указывают на вероятность дополнительного ухудшения развития органов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами

Небидо® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами, требующими повышенного внимания.

УПАКОВКА

По 4 мл препарата в ампуле из стекла гидролитического типа I янтарного цвета.

По 4 мл препарата во флакон из стекла гидролитического типа I коричневого цвета, укупоренный бромбутиловой пробкой серого цвета, обкатанной политетрафторэтиленом (ПТФЭ) покрытым фольгой, алюминиевым обжимным кольцом и пластиковым колпачком.

По 1 ампуле или флакону в держателе из картона с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Не применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

Название и адрес производителя:

Байер Фарма АГ,
13353 Берлин, Мюллерштрассе 178, Германия

Дополнительную информацию можно получить по адресу:

220089 Минск, пр-т Дзержинского, 57, пом.54, 14 этаж.

Тел: + 375 (17) 2395420 (30), факс: + 375 (17) 2395439

www.bayerpharma.ru

