

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕБІДО
(NEBIDO®)

Склад:

діюча речовина: тестостерону ундеканоат;

1 ампула або 1 флакон містить 1000 мг тестостерону ундеканоату в 4 мл розчину для ін'єкцій (250 мг тестостерону ундеканоату/мл, що відповідає 157,9 мг тестостерону);

допоміжні речовини: бензилбензоат, олія рицинова рафінована.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, вільний від часток розчин.

Фармакотерапевтична група. Гормони та їх аналоги. Андрогени.

Код АТХ G03B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тестостерону ундеканоат є складним ефіром природного андрогену тестостерону. Активна форма, тестостерон, утворюється у результаті відщеплення бічного ланцюга.

Тестостерон є найважливішим андрогеном у чоловічому організмі і синтезується головним чином у яєчках і в меншій кількості – у корі надниркових залоз.

Тестостерон відповідає за формування чоловічих статевих ознак під час внутрішньоутробного розвитку, у ранньому дитинстві, а також у період статевого дозрівання, а згодом – за підтримку чоловічого фенотипу та андрогенозалежні функції (наприклад, сперматогенез, придаточкові статеві залози). Тестостерон також реалізує інші функції – у шкірі, у тканинах опорно-рухового апарату, нирках, печінці, кістковому мозку та центральній нервовій системі.

Залежно від цільового органа дія тестостерону є головним чином андрогенна (наприклад, простата, сім'яні пухирці, придаток яєчка) або протейно-анаболічна (м'язи, кістки, кровотворна система, нирки, печінка).

Дія тестостерону у деяких органах виявляється після перетворення у периферічних тканинах тестостерону в естрадіол, який потім зв'язується з рецепторами естрогенів у ядрах клітин-мішеней (наприклад, гіпофіза, жирової тканини, мозку, кісток і тестикулярних клітин Лейдига).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Небідо являє собою препарат-депо, що вводиться внутрішньом'язово та містить тестостерону ундеканоат; і внаслідок цього ефект першого проходження відсутній. Після внутрішньом'язової ін'єкції тестостерону ундеканоату у вигляді олійного розчину дана сполука поступово вивільнюється з депо і майже повністю розщеплюється сироватковими естеразами на тестостерон і ундеканоїнову кислоту. Зростання концентрації тестостерону в сироватці крові відносно базальних показників може визначатися вже наступного дня після ін'єкції.

Розподіл

У сироватці крові чоловіків приблизно 98 % циркулюючого тестостерону зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС) та альбуміном. Біологічно активною вважається тільки вільна фракція тестостерону. Після внутрішньовенної інфузії тестостерону чоловікам літнього віку очікуваний об'єм розподілу визначався на рівні приблизно 1 л/кг.

Метаболізм

Тестостерон, що утворюється у результаті розщеплення складного ефіру тестостерону ундеканоату, метаболізується і виводиться з організму тими ж шляхами, що й ендогенний тестостерон. Ундеканоїнова кислота метаболізується за допомогою α -окиснення так само, як і інші аліфатичні карбонові кислоти. Головними активними метаболітами тестостерону є естрадіол та дигідротестостерон.

Виведення з організму

Тестостерон підлягає значній метаболізації у печінці та за її межами. Після введення позначеного тестостерону приблизно 90 % радіоактивності визначається у сечі у вигляді глюкоронідних і сульфатних кислотних кон'югатів, а 6 % після проходження внутрішньопечінкової циркуляції виявляється у фекаліях. Продукти, що визначаються у сечі, включають андростерон і етіохоланолон. Після внутрішньом'язового введення Небідо швидкість напіввиведення становить 90 ± 40 днів.

Рівноважна концентрація

У чоловіків із гіпогонадізмом середній показник $C_{\max}$, що становить 38 нмоль/л (11 нг/мл) досягався через 7 днів після першої внутрішньом'язової ін'єкції 1000 мг тестостерону ундеканоату. Другу ін'єкцію проводили через 6 тижнів після першої, при цьому спостерігали максимальну концентрацію тестостерону на рівні 50 нмоль/л (15 нг/мл). Наступні три ін'єкції здійснювали з постійним інтервалом дозування, що становив 10 тижнів. Рівноважні умови були досягнуті між третьою та п'ятою ін'єкціями. Середні значення $C_{\max}$ та $C_{\min}$ тестостерону у рівноважних умовах становили приблизно 37 нмоль/л (11 нг/мл) та 16 нмоль/л (5 нг/мл) відповідно. Середня інтра- та інтеріндивідуальна варіабельність (коефіцієнт мінливості, виражений у %) значень $C_{\min}$ становили відповідно 22 % (діапазон мінливості: 9-28 %) і 34 % (діапазон мінливості: 25-48 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна терапія тестостероном у чоловіків при гіпогонадізмі за умов підтвердження дефіциту тестостерону клінічно та результатами лабораторних методів дослідження.

Протипоказання.

Андрогенозалежна карцинома простати або рак грудної залози у чоловіків; пухлини печінки у даний час або в анамнезі; підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого допоміжного компонента препарату. При гіперкальціємії, що супроводжує злоякісні пухлини.

Не застосовувати жінкам.

Особливі заходи безпеки.

Розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій має пройти візуальну перевірку перед застосуванням.

Дозволяється застосування тільки чистих розчинів, що не містять видимих часток. Цей лікарський засіб призначений винятково для одноразового застосування. Будь-які невикористані залишки препарату необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Інструкції по роботі з ампулами з кінчиком, що відламується, та точкою розламу:

Завдяки попередньо нанесеній насічці під кольоровою цяткою на ампулі немає необхідності підпилювати кінчик ампули. Перед відкриванням ампули слід переконатись, що весь розчин перемістився з верхньої частини ампули в нижню. Відкривання ампули проводити обома руками. Притримуючи нижню частину ампули однією рукою, іншою рукою відламати верхню частину ампули, починаючи від позначеної цятки.

Флакони

Флакони призначені виключно для одноразового використання препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пероральні антикоагулянти

Повідомлялося, що тестостерон і його похідні підвищують активність пероральних антикоагулянтів. Тому пацієнти, які приймають пероральні антикоагулянти, потребують ретельного нагляду, особливо на початку та після завершення терапії андрогенами. Рекомендовано частіше перевіряти протромбіновий час та показники міжнародного нормалізованого співвідношення (МНВ).

Барбітурати та інші препарати, що спричиняють індукцію ферментів

Можлива взаємодія з препаратами, які індукують мітросомальні ферменти, що може призвести до зростання кліренсу тестостерону.

Рифампіцин, карбамазепін, дихлорал феназон, фенілбутазон, фенітоїн, примідон та інші препарати, що викликають індукцію ферментів, можуть знизити ефективність препарату.

Оксифенобутазон

Було відзначено підвищення рівнів оксифенобутазону у сироватці крові.

Гіпоглікемічні препарати

Андрогени можуть підвищити рівень вмісту цукру в крові, знижуючи тим самим дію інсуліну. Отже, може виникнути необхідність у корекції дози гіпоглікемічних препаратів.

Інші види взаємодій

Супутнє застосування тестостерону з адренокортикотропним гормоном або кортикостероїдами може провокувати розвиток набряків. Тому ці препарати в якості супутньої терапії слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам із патологією серця чи печінки або хворим зі схильністю до утворення набряків.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Андрогени можуть знижувати рівень глобуліну, що зв'язує тироксин, і, відповідно, призводити до зниження загального рівня тироксину та посилення захоплення трийодтироніну та тироксину. Однак концентрація вільного тіреїдного гормону залишається без змін. Клінічні ознаки погіршення функції щитовидної залози відсутні.

Особливості застосування.

Препарат Небідо можна застосовувати винятково у випадках підтвердженого (гіпо- або гіпергонадотропного) гіпогонадізму та тільки після попереднього виключення інших потенційних причин, що можуть стояти за наявними симптомами. Дефіцит тестостерону має чітко проявлятися клінічно (зниження вираженості вторинних статевих ознак, зміни будови тіла, астенія, зниження статевого потягу, еректильна дисфункція) та бути підтвердженим двома окремими вимірюваннями рівня тестостерону у крові.

З особливою обережністю тестостерон слід застосовувати у хворих на артеріальну гіпертензію, епілепсію або мігрень, цукровий діабет, оскільки може погіршуватися перебіг цих захворювань.

При надмірній сексуальній стимуляції потрібно відмінити препарат.

Досвід застосування Небідо пацієнтам віком від 65 років є незначним. Наразі немає єдиної точки зору щодо вікових норм рівня тестостерону. Проте слід враховувати, що з віком фізіологічний рівень тестостерону у сироватці крові знижується.

Медичні обстеження

Перед початком терапії із застосуванням тестостерону всі пацієнти повинні пройти ретельне медичне обстеження з метою виключення вже наявного раку простати. У пацієнтів, які отримують лікування тестостероном, необхідно регулярно і детально перевіряти стан простати та грудних залоз із застосуванням загальноприйнятих методів дослідження (пальцеве ректальне дослідження; контроль сироваткового рівня специфічного антигену простати (PSA)) принаймні 1 раз на рік або 2 рази на рік у пацієнтів літнього віку та особливих категорій хворих (з клінічними або спадковими факторами ризику). Слід враховувати локальні принципи моніторингу безпеки застосування замісної терапії тестостероном.

Окрім лабораторного контролю концентрацій тестостерону, у пацієнтів, які проходять довготривалу терапію андрогенами, необхідно також регулярно визначати наступні показники: гемоглобін, гематокрит та функціональні проби печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

Через варіабельність лабораторних показників усі вимірювання рівня тестостерону рекомендовано проводити в одній лабораторії.

Пухлини

Андрогени можуть прискорювати розвиток субклінічного раку простати та доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Слід з обережністю застосовувати Небідо хворим з онкологічними захворюваннями, які мають ризик розвитку гіперкальцемії (та пов'язаної з цим гіперкальціурії), зумовленої метастазами у кісткову тканину. Рекомендовано регулярно контролювати сироватковий рівень кальцію у таких пацієнтів. Повідомлялося про випадки утворення доброякісних та злоякісних пухлин печінки в осіб, які приймають гормональні речовини, зокрема андрогенні сполуки. Якщо у чоловіка, який отримує лікування препаратом Небідо, виникають виражені болі у верхній частині живота, збільшення печінки або присутні ознаки внутрішньочеревної кровотечі, при диференціальній діагностиці необхідно виключити імовірну пухлину печінки.

Інші захворювання

У пацієнтів із тяжкими серцевою, печінковою чи нирковою недостатністю або ішемічною хворобою серця терапія із застосуванням тестостерону може спричинити тяжкі ускладнення, що характеризуються набряками, які можуть супроводжуватися/не супроводжуватися застійною серцевою недостатністю. У

такому випадку необхідно негайно припинити терапію. Дослідження з вивчення ефективності та безпеки застосування лікарського засобу з участю пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки не проводилися. Відповідно замісну терапію тестостероном таким пацієнтам слід проводити з обережністю. Необхідно дотримуватися обережності щодо пацієнтів, у яких є схильність до набряків, оскільки лікування препаратами групи андрогенів може призводити до збільшення затримки натрію (див. розділ «Побічні реакції»).

Існуючий синдром апное уві сні може посилитися.

Після призначення Небідо були повідомлення щодо підозри на анафілактичні реакції.

Згідно з основними правилами необхідно дотримуватися умов виконання внутрішньом'язових ін'єкцій пацієнтам із набутими чи вродженими порушеннями згортання крові.

Слід з обережністю застосовувати Небідо пацієнтам, хворим на епілепсію або мігрень, через можливе погіршення цих станів.

У пацієнтів, які отримують андрогени та у яких досягнуто нормальні рівні тестостерону у плазмі крові після замісної терапії тестостероном, може спостерігатися підвищення чутливості до інсуліну.

Певні клінічні симптоми, такі як дратівливість, нервозність, збільшення маси тіла, стійкі або часті ерекції можуть вказувати на передозування андрогену і вимагають корекції дози.

Якщо симптоми гіперандрогенії зберігаються або відновлюються під час терапії у рекомендованих режимах дозування, слід тимчасово припинити застосування препарату Небідо.

Введення

Як і ін'єкції всіх олійних розчинів, ін'єкції Небідо слід здійснювати точно і дуже повільно (протягом 2-х хвилин) внутрішньом'язово. У поодиноких випадках при введенні маслянистих розчинів може розвиватися легенева мікроемболія, що може призвести до розвитку таких симптомів як кашель, тривожність, диспное, загальне нездужання, гіпергідроз, біль у грудях, запаморочення, парестезія або непритомність. Ці реакції можуть виникати під час ін'єкції або одразу після ін'єкції і є оборотними. Тому пацієнт має перебувати під наглядом під час проведення ін'єкції та після її завершення для того, щоб вчасно виявити симптоми та ознаки олійної мікроемболії легень.

Зазвичай слід застосовувати підтримуючу терапію, наприклад, призначення додатково кисневої терапії.

Андрогени не слід застосовувати для посилення розвитку м'язів у здорових суб'єктів, так само як і для підвищення фізичних здібностей. При застосуванні Небідо можливі позитивні результати допінг-контролю. Наслідки для здоров'я при застосуванні Небідо в якості допінгу непередбачувані; не виключена можливість серйозної загрози для здоров'я (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не слід застосовувати жінкам.

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

Не спостерігалось ніякого впливу на здатність керувати машинами або роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Ін'єкцію Небідо (1 ампула містить 1 000 мг тестостерону ундеканоату) проводити 1 раз на 10-14 тижнів. При такій частоті ін'єкцій забезпечується підтримка достатнього рівня тестостерону і не відбувається кумуляції речовини.

Ін'єкції слід робити дуже повільно. Препарат призначений тільки для внутрішньом'язових ін'єкцій.

Необхідно ретельно стежити за тим, щоб речовина, яку вводять, не потрапила у кровоносну судину.

Початок лікування

Перед початком лікування та на початку застосування слід визначати рівень тестостерону у сироватці крові. Залежно від сироваткової концентрації тестостерону та наявних клінічних симптомів інтервал між першими ін'єкціями може бути коротшим, ніж рекомендовані

10-14 тижнів при підтримуючій терапії, і становити не менше 6 тижнів. Рівноважна концентрація при такій ударній дозі досягається швидко.

Індивідуальне корегування лікування

Необхідно дотримуватись рекомендованого інтервалу між ін'єкціями, що становить від 10 до 14 тижнів.

Під час підтримуючої терапії слід проводити ретельний моніторинг сироваткового рівня тестостерону.

Наприкінці інтервалу між ін'єкціями рекомендується регулярно вимірювати рівень вмісту тестостерону у сироватці крові, також враховуючи клінічні симптоми. Значення концентрації тестостерону у сироватці крові повинні знаходитися у межах нижньої третини норми. Якщо цей рівень є нижчим за норму, це може свідчити про необхідність скорочення інтервалу між ін'єкціями. При високих концентраціях слід розглянути питання про доцільність подовження даного інтервалу.

Пацієнти літнього віку

Наявні обмежені дані свідчать, що необхідності корекції дози для пацієнтів даної категорії немає (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не було проведено досліджень щодо застосування Небідо пацієнтам із печінковою недостатністю. Препарат протипоказаний чоловікам при наявності пухлини печінки у даний час або в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Не було проведено досліджень щодо застосування Небідо пацієнтам із нирковою недостатністю.

Діти.

Небідо не показаний для застосування дітям. Немає жодних клінічно значущих даних щодо застосування дітям віком до 18 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

У випадку передозування не потрібна спеціальна терапія. Може бути необхідним переривання терапії препаратом або зменшення дози.

Побічні реакції.

Щодо небажаних ефектів, пов'язаних із застосуванням андрогенів, див. розділ «Особливості застосування».

Найчастішими небажаними ефектами, що виникають при застосуванні Небідо, є акне та біль у місці ін'єкції.

Таблиця 1 відображає побічні реакції, пов'язані із застосуванням Небідо згідно з MedDRA за класами систем органів (MedDRA SOCs, версія 11.0)*. Зазначені нижче побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних досліджень із застосуванням препарату, розподілені за частотою виникнення відповідно до такої градації: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) та нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Побічні реакції спостерігалися у ході 6 клінічних досліджень (N= 422) і розглядалися щонайменше як такі, що мають причинний зв'язок з Небідо.

Таблиця 1.

Розподілені за частотою виникнення побічні реакції у чоловіків (MedDRA SOC), які було зареєстровано у ході 6 клінічних досліджень, N= 422 (100 %)**

Класи систем органів	Часто	Нечасто
З боку лімфатичної системи та системи крові	Поліцитемія	Підвищення рівня гематокриту Підвищення рівня еритроцитів Підвищення рівня гемоглобіну
З боку імунної системи		Підвищена чутливість

З боку харчування та метаболізму	Збільшення маси тіла	Підвищення апетиту Підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну Гіперхолестеринемія Підвищення рівня триглицеридів у крові Підвищення рівня холестерину у крові Депресія Емоційний розлад Безсоння Неспокій Агресивність Дратівливість
З боку психіки		
З боку нервової системи		Головний біль Мігрень Тремор
З боку судинної системи	Припливи	Серцево-судинні розлади Артеріальна гіпертензія Запаморочення
Респіраторні, медіастинальні розлади, патологія грудної клітки		Бронхіт Синусит Кашель Диспное Хропіння Дисфонія
З боку шлунково-кишкового тракту		Діарея Нудота
Гепатобіліарні розлади		Відхилення від норми показників функції печінки Підвищення активності аспартатамінотрансферази
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Акне	Алопеція Еритема Висипання 1 Папульозне висипання Свербіж Сухість шкіри
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Артралгія Біль у кінцівках М'язові розлади 2 Напруженість м'язів Підвищення рівня креатинфосфокінази у крові
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Зниження виділення сечі Затримка сечі Патологія сечового тракту Ніктурія Дизурія
З боку репродуктивної системи та грудних залоз	Підвищення рівня простат-специфічного антигену Патологічні зміни при обстеженні простати	Внутрішньоепітеліальна неоплазія передміхурової залози Ущільнення простати Простатит

Доброякісна гіперплазія

	передміхурової залози	Розлади з боку передміхурової залози Зміни лібідо Біль у яєчках Ущільнення грудних залоз Біль у грудних залозах Гінекомастія Підвищення рівня естрадіолу Підвищення рівня тестостерону Підвищена втомлюваність Слабкість Гіпергідроз Нічна пітливість
Розлади загального стану та у місці введення	Різні типи реакцій у місці введення ***	

* Вказаний найбільш відповідний термін MeDRA (версія 10.1) для опису відповідної побічної реакції. Синоніми та споріднені стани не зазначаються, але також мають враховуватися.

** N=302 - кількість чоловіків з гіпогонадізмом, яким були зроблені внутрішньом'язові ін'єкції в дозі 4 мл, і N=120 - кількість чоловіків, яким були зроблені ін'єкції в дозі 3 мл із вмістом тестостерону ундеканоату 250 мг /мл.

*** Різні типи реакцій у місці введення: біль, дискомфорт, свербж, еритема, гематома, подразнення, реакції у місці введення

1 Шкірні висипання, у тому числі вузлуваті

2 М'язові розлади: м'язові судоми, м'язове напруження та міалгія

У поодиноких випадках легенева мікроемболія олійним розчином може призвести до розвитку таких ознак та симптомів як кашель, диспное, загальне нездужання, гіпергідроз, біль у грудях, запаморочення, тривожність, парестезія або непритомність. Ці реакції можуть виникати при ін'єкції або одразу після ін'єкції і є оборотними. Зафіксовані компанією або дослідниками випадки, що можуть розглядатися як легенева мікроемболія, рідко визначалися як у ході клінічних досліджень (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ ін'єкцій), так і при постмаркетинговому спостереженні (див. розділ «Особливості застосування»).

Після призначення Небідо були повідомлення щодо підозри на анафілактичні реакції.

Андрогени можуть прискорювати розвиток безсимптомного раку простати та доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Також повідомляли про такі побічні реакції, як холестатична жовтяниця, гепатит; обструкція сечовивідних шляхів; порушення обміну натрію, хлору, калію і кальцію та неорганічних фосфатів; порушення толерантності до глюкози; набряки, шлунково-кишкові кровотечі.

На додаток до вищенаведених побічних реакцій при лікуванні препаратами, що містять тестостерон, спостерігалися стани знервованості, ворожості, апное уві сні, різні шкірні реакції, у тому числі себорея, підвищена частота ерекцій і в рідкісних випадках – жовтяниця.

Лікування препаратами тестостерону у високих дозах часто оборотно перериває або зменшує сперматогенез, у зв'язку з чим зменшується розмір яєчок. Замісна терапія гіпогонадізму тестостероном зрідка може призвести до персистуючих болісних ерекцій (пріапізму). Високі дози або довгострокове введення тестостерону зрідка призводить до виникнення затримки рідини і набряків.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Оскільки дослідження щодо сумісності не проводилися, не слід змішувати даний медичний препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємності.

Упаковка.

По 4 мл в ампулі; по 1 ампулі в картонній пачці.

По 4 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Байєр Фарма АГ, Німеччина/Bayer Pharma AG, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

13353, Берлін, Мюллерштрассе 178, Німеччина/13353, Berlin, Mullerstrasse 178, Germany.