

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**Небидо®**

**Регистрационный номер:** ЛС-001028

**Торговое название:** Небидо®

**МНН:** тестостерон

**Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения

### **Состав:**

1 ампула или флакон (4 мл раствора) содержит: действующее вещество тестостерона ундеканоат – 1000,0 мг, вспомогательные вещества бензилбензоат – 2000,0 мг, касторовое масло очищенное для парентерального введения – 1180,0 мг.

### **Описание**

Прозрачный от бесцветного до желтовато-коричневатого масляный раствор

**Фармакотерапевтическая группа:** андроген

**Код АТХ:** [G03BA03]

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **Фармакодинамика**

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

Тестостерон является самым важным 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*

Препарат Небидо® представляет собой внутримышечный препарат-депо, содержащий тестостерона ундеканоеат. По этой причине эффект первого пассажа отсутствует. После внутримышечной инъекции масляного раствора тестостерона ундеканоеата 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 ундеканоеата 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 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*

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  $\beta$ -окисления так же, как и другие алифатические карбоновые кислоты.

### *Выведение*

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.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

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

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Препарат Небидо® не должен применяться при наличии андрогенозависимой карциномы предстательной или молочной 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.

Препарат Небидо® не должен применяться у женщин.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

- у пациентов с синдромом апноэ;

- у мужчин с артериальной гипертензией,
- у пациентов с тяжелой печеночной, почечной и сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, склонных к отекам;
- у пациентов с эпилепсией;
- у пациентов с мигренью;
- у пациентов с тромбофилией.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

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

Содержимое ампулы или флакона следует ввести внутримышечно незамедлительно после вскрытия. Инъекцию следует производить очень медленно (около 2 минут). Препарат Небидо® можно вводить только строго внутримышечно. Необходимо тщательно следить за тем, чтобы вводимое вещество не попало в сосуд.

*Для флакона:* после снятия пластмассовой крышки не снимайте резиновую пробку, обкатанную алюминиевым колпачком.

### *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**

### *Дети и подростки*

Препарат 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 препарата 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 препаратом Небидо® отмечались такие нежелательные эффекты, как акне и боль в месте введения.

В представленной ниже таблице приводятся нежелательные реакции (НР), которые встречались при применении препарата Небидо®, сгруппированные по классам систем органов в соответствии с терминологией MedDRA. Частота встречаемости НР определена по данным клинических исследований и классифицирована следующим образом: очень часто > 1/10, часто от > 1/100 до < 1/10, нечасто от > 1/1000 до < 1/100, редко от > 1/10000 до < 1/1000, очень редко от < 1/10000, включая отдельные сообщения.

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

*Таблица.* Относительная частота встречаемости пациентов с НР по классификации MedDRA, определенная на основе совокупных данных шести клинических исследований, N=422 (100%)

<b>Система органов</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>
<b>Со стороны крови и лимфатической системы</b>	Полицитемия	Повышение гематокрита Увеличение количества эритроцитов Повышение содержания гемоглобина
<b>Со стороны иммунной системы</b>		Гиперчувствительность

<b>Со стороны обмена веществ и питания</b>	Увеличение веса	Повышение аппетита Повышение содержания гликозилированного гемоглобина Гиперхолестеринемия Повышение концентрации триглицеридов в крови Повышение концентрации холестерина в крови
<b>Нарушения психики</b>		Депрессия Нарушения в эмоциональной сфере Бессонница Беспокойство Агрессивность Раздражительность
<b>Со стороны нервной системы</b>		Головная боль Мигрень Тремор
<b>Со стороны сердечно-сосудистой системы</b>	Приливы	Нарушение функции сердечно-сосудистой системы Повышение артериального давления Повышение артериального давления Головокружение
<b>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		Бронхит Синусит Кашель Одышка Храп Дисфония
<b>Со стороны желудочно-кишечного тракта</b>		Диарея Тошнота
<b>Со стороны печени и желчевыводящих путей</b>		Отклонения в «печеночных» тестах Повышение активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ)
<b>Со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Акне	Алопеция Эритема Сыпь Папулезная сыпь Зуд Сухость кожи
<b>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>		Артралгия Боли в конечностях Мышечные спазмы Мышечное напряжение Миалгия Скелетно-мышечная ригидность Повышение активности креатинфосфокиназы в крови
<b>Со стороны почек и мочевыводящих путей</b>		Уменьшение объема выделяемой мочи Задержка мочи Нарушение функции мочевыводящих

		путей Никтурия Дизурия
<b>Со стороны половых органов и молочных желез</b>	Повышение уровня простатспецифического антигена Патологические результаты обследования предстательной железы Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Интраэпителиальная неоплазия предстательной железы Уплотнение предстательной железы Простатит Нарушение функции предстательной железы Увеличение либидо Снижение либидо Боли в яичках Боль в молочной железе Уплотнение в молочной железе Гинекомастия Повышение концентрации эстрадиола Повышение концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови Повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	Различные виды реакций в месте введения (боли, дискомфорт, зуд, отек, гематома, раздражение в месте введения).	Повышенная утомляемость Астения Гипергидроз 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 «Особые указания»).

Имеются сообщения об анафилактических реакциях после инъекций препарата Небидо®. Наряду с вышеперечисленными нежелательными реакциями на фоне лечения тестостерон-содержащими препаратами сообщалось о нервозности, агрессии, апноэ во сне, различных кожных реакциях (включая себорею), усилении роста волос, 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.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

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

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### С лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени

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

### С оксифенбутазон

Сообщалось о возрастании концентрации оксифенбутазона в сыворотке крови.

### С непрямыми пероральными антикоагулянтами

Тестостерон и его производные могут усиливать фармакологическое действие не прямых пероральных антикоагулянтов, производных кумарина, что может привести к необходимости корректировки дозы.

Вне зависимости от этих данных в качестве общего правила всегда необходимо учитывать риск кровотечений при внутримышечном введении препарата пациентам с приобретенными или наследственными нарушениями свертываемости крови. У пациентов, получающих терапию непрямыми пероральными антикоагулянтами необходим тщательный мониторинг: регулярное определение концентрации протромбина и международного нормализованного отношения (МНО), особенно в начале и в конце терапии тестостероном.

### С гипогликемическими препаратами

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

### С другими лекарственными средствами

При одновременном применении с АКТГ (адренкортикотропным гормоном) и глюкокортикостероидами увеличивается риск развития отеков.

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

### Влияние на результаты некоторых лабораторных тестов

Андрогены могут снижать концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, приводя к



снижению содержания общего Т4 и увеличению поглощения Т3 и Т4 (тест связывания смолой). Однако концентрации свободных тиреоидных гормонов остаются неизменными, и клинических данных о дисфункции щитовидной железы нет.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

При применении андрогенов у 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. Перед началом лечения препаратами, содержащими тестостерон, следует исключить карциному предстательной железы. В качестве профилактики рекомендуется проводить регулярные обследования предстательной железы.

С целью исключения доброкачественной гиперплазии и субклинического рака предстательной железы рекомендовано проведение пальцевого ректального исследования простаты и определения концентрации простат-специфического антигена (ПСА) не реже 1 раза в год, а у пожилых пациентов и пациентов с факторами риска развития рака предстательной железы (наличие в семейном анамнезе и т.д.) – не реже 2 –х раз в год.

У пациентов, находящихся на длительной терапии андрогенами, рекомендуется регулярное определение гематокрита и содержания гемоглобина с целью выявления случаев полицитемии (см. раздел «Побочное действие»), а также активности печеночных ферментов и липидного профиля. На фоне терапии рекомендовано проведение лабораторных обследований в одной и той же лаборатории.

В качестве общего правила всегда необходимо учитывать риск кровотечений при внутримышечном введении препарата пациентам с приобретенными или наследственными нарушениями свертываемости. Сообщалось, что тестостерон и его производные могут усиливать фармакологическое действие не прямых пероральных антикоагулянтов, производных кумарина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Тестостерон следует с осторожностью применять у пациентов с тромбофилией, поскольку в пострегистрационных исследованиях имеются сообщения о случаях тромбоза на фоне терапии препаратов тестостерона у таких пациентов.

На фоне применения препаратов половых гормонов, к которым относится тестостерон, наблюдались доброкачественные и злокачественные опухоли печени, которые могут приводить к внутрибрюшному кровотечению.

При появлении на фоне терапии препаратом Небидо® сильной боли в верхних отделах живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать вероятность наличия опухоли печени. Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов, склонных к отекам, например, в случае тяжелой сердечной, печеночной и почечной недостаточности или ишемической болезни сердца. Применение тестостерона может вызывать задержку натрия и жидкости в организме. В случае развития тяжелых осложнений, характеризующихся отеками при наличии или отсутствии хронической сердечной недостаточности, терапия должна быть немедленно прекращена (см. раздел «Побочное действие»).

Препарат Небидо® должен применяться с осторожностью у мужчин с артериальной гипертензией, т.к. тестостерон может вызывать повышение артериального давления.

Препарат Небидо® должен применяться с осторожностью у пациентов с эпилепсией и мигренью, так как возможно ухудшение течения данных заболеваний.

Применение препарата у мальчиков и юношей-подростков в возрасте до 18 лет противопоказано ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности применения тестостерона в данной возрастной группе.

Существующий синдром апноэ во сне может усилиться.

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

Рекомендации по введению препарата:

инъекция препарата Небидо® должна проводиться очень медленно (более 2-х минут).

Препарат Небидо® следует вводить только внутримышечно (глубоко в ягодичную мышцу).

Концентрацию тестостерона необходимо регулярно контролировать в течение всего периода терапии (с учетом физиологического снижения концентрации тестостерона с возрастом). При проведении заместительной терапии тестостероном необходима индивидуальная корректировка частоты инъекций (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Имеются сообщения об анафилактических реакциях после инъекций препарата Небидо®.

#### Фертильность

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

***Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами***

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

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл.

Ампулы: по 4 мл препарата в ампуле из темного стекла типа I.

Флаконы: по 4 мл препарата во флаконе из темного стекла типа I, с резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой.

По 1 ампуле или флакону с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия и с вклеенным держателем из картона.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **СРОК ГОДНОСТИ**

5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

### **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373, Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373, Leverkusen, Germany

### **Производитель:**

Байер АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

### **Дополнительную информацию можно получить по адресу:**

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

[www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

**Данная версия инструкции действует с 10.07.2019**