

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**НЕБІДО**

**(NEBIDO®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* тестостерону ундеканоат;

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 андрогена 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 андрогенозалежних функцій (наприклад, сперматогенез, функції придаткових статевих залоз). Тестостерон також реалізує інші функції, зокрема у шкірі, у тканинах опорно-рухового апарату, нирках, печінці, кістковому мозку та центральній нервовій системі.

Залежно від цільового органа, дія тестостерону 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 його перетворення у периферичних тканинах 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*

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

*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  $C_{min}$  становила відповідно 22 % (діапазон мінливості: 9-28 %) і 34 % (діапазон мінливості: 25-48 %).

*Розподіл*

У сироватці крові чоловіків приблизно 98 % циркулюючого тестостерону зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС), та з альбуміном. Біологічно активною вважається тільки вільна фракція тестостерону. Після внутрішньовенної інфузії тестостерону у чоловіків 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 b-окиснення так само, як і інші аліфатичні карбонові кислоти. Головними активними метаболітами тестостерону є естрадіол та дигідротестостерон.

*Виведення з організму*

Тестостерон підлягає значному метаболізму 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 препарату Небідо швидкість напіввиведення становить  $90 \pm 40$  днів.

## *Дані доклінічних досліджень з безпеки*

Дослідження токсичності не виявили жодних ефектів, крім тих, що можуть бути пояснені гормональним профілем препарату Небідо.

У ході дослідження *in vitro* було встановлено відсутність мутагенної дії тестостерону за допомогою тесту оцінки зворотних мутацій (тест Еймса) та аналізу з використанням клітин яєчника хом'яка. Під час проведення експериментальних досліджень на тваринах було виявлено взаємозв'язок між андрогенною терапією та розвитком певних видів раку. Експериментальні дані досліджень на щурах показали збільшення частоти раку простати після лікування тестостероном.

Статеві гормони провокують розвиток певних пухлин, індукованих відомими канцерогенами. Клінічна значущість цього факту не вивчена.

Дослідження репродуктивної функції на гризунах та приматах показали, що терапія тестостероном може дозозалежно погіршувати фертильність внаслідок пригнічення сперматогенезу.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Замісна терапія тестостероном гіпогонадізму у чоловіків за умов підтвердження дефіциту тестостерону клінічно та результатами лабораторних досліджень.

### ***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. Гіперкальціємія, що супроводжує злоякісні пухлини.

Не застосовувати жінкам.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Властивості олійного розчину можуть тимчасово змінюватися при низьких температурах зберігання (наприклад, вища в'язкість, мутність). При зберіганні за низької температури лікарський засіб перед застосуванням слід нагріти до кімнатної температури або температури тіла.

Розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій має пройти візуальну перевірку перед застосуванням. Дозволяється застосування тільки чистих розчинів, що не містять видимих часток. Флакон з лікарським засобом призначений винятково для одноразового застосування. Будь-які невикористані залишки препарату необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Вміст флакона слід ввести внутрішньом'язово одразу після набирання у шприц. Після видалення пластикової кришки (А) не знімати металічне кільце (В) або обжимну кришку (С).



## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

### Пероральні антикоагулянти

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

### Інші види взаємодій

Супутнє застосування тестостерону з адренокортикотропним гормоном або кортикостероїдами може провокувати розвиток набряків. Тому ці препарати як супутню терапію 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 вільних фракцій тиреоїдних гормонів залишається без змін. Клінічні ознаки погіршення функції щитовидної залози відсутні.

## ***Особливості застосування.***

Препарат Небідо не рекомендований для застосування дітям та підліткам.

Препарат Небідо можна застосовувати винятково у випадках підтвердженого (гіпо- або гіпергонадотропного) гіпогонадізму та тільки після попереднього виключення інших потенційних причин наявних симптомів. 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.

### Пацієнти літнього віку

Дані з безпеки та ефективності застосування препарату Небідо пацієнтам віком від 65 років обмежені. 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 та лабораторні тести

#### *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.

### *Лабораторні тести*

Рівень тестостерону слід контролювати на початку та з регулярними інтервалами під час терапії. Лікуючому лікарю слід коригувати дозування індивідуально для забезпечення підтримання рівнів тестостерону. У пацієнтів, які проходять довготривалу терапію андрогенами, необхідно також регулярно визначати такі показники: гемоглобін та гематокрит, функціональні проби печінки та ліпідограму (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 препарат Небідо онкологічними хворим, які мають ризик розвитку гіперкальціємії (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 препарати, 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.

### Серцева, печінкова та ниркова недостатність

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 або не супроводжуватися застійною серцевою недостатністю. У такому випадку необхідно негайно припинити терапію.

*Печінкова або ниркова недостатність.* Дослідження ефективності та безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки не проводилися. Відповідно, замісну терапію тестостероном таким пацієнтам слід проводити з обережністю.

*Серцева недостатність.* Необхідно дотримуватися обережності щодо пацієнтів, у яких є схильність до набряків, наприклад, у разі тяжкої серцевої, печінкової або ниркової недостатності або ішемічної хвороби серця, оскільки лікування препаратами групи андрогенів може призводити до збільшення затримки натрію та води. У разі тяжких ускладнень, що характеризуються набряком із застійною серцевою недостатністю або без такої, лікування слід припинити негайно (див. розділ «Побічні реакції»).

Тестостерон може викликати підвищення артеріального тиску, тому препарат Небідо слід застосовувати з обережністю чоловікам з артеріальною гіпертензією.

### *Порушення згортання крові*

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

Повідомлялося, що тестостерон і його похідні підвищують активність пероральних антикоагулянтів – похідних кумаринів (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю застосовувати тестостерон пацієнтам з тромбофілією або з факторами ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), оскільки проводилися післяреєстраційні дослідження та спостерігалися тромботичні явища (наприклад тромбоз глибоких вен, легенева емболія, тромбоз судин ока) у даної групи пацієнтів під час терапії тестостероном. У пацієнтів з тромбофілією випадки ВТЕ спостерігалися навіть при антитромботичній терапії, тому слід ретельно оцінювати продовження лікування тестостероном після першого тромботичного явища. У разі продовження лікування слід вжити подальших заходів для мінімізації індивідуального ризику ВТЕ.

### Інші стани

З особливою обережністю тестостерон слід застосовувати хворим на епілепсію або мігрень, оскільки може погіршуватися перебіг цих захворювань.

У пацієнтів, які отримують андрогени та у яких досягнуто нормальних рівнів тестостерону у плазмі крові після замісної терапії тестостероном, можливе 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.

Існуючий синдром апное уві сні може посилитися.

Слід попередити спортсменів, які отримують замісну тестостеронову терапію первинного та вторинного гіпогонадізму, що діюча речовина лікарського засобу може давати позитивну реакцію тесту на допінг.

Андрогени не підходять для застосування з метою збільшення м'язової маси у здорових осіб або для підвищення фізичних можливостей.

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

### Зловживання лікарськими засобами та лікарська залежність

Тестостероном зловживають, як правило, в дозах, які перевищують рекомендовані для застосування за зареєстрованими показаннями, та в комбінації з іншими анаболічними андрогенними стероїдами. Зловживання тестостероном та іншими анаболічними андрогенними стероїдами може призвести до серйозних побічних реакцій, таких як серцево-судинні

ускладнення (в деяких випадках - зі смертельними наслідками), ускладнення з боку печінки та/або психічні розлади. Зловживання тестостероном може призвести до лікарської залежності та абстинентного синдрому після значного зниження дози або раптового припинення застосування. Зловживання тестостероном та іншими анаболічними андрогенними стероїдами пов'язане з серйозними ризиками для здоров'я, і такому зловживанню слід перешкоджати.

### Введення

Як і ін'єкції всіх олійних розчинів, ін'єкції препарату Небідо слід здійснювати точно і дуже повільно (протягом 2 хвилин) внутрішньом'язово. У поодиноких випадках при введенні маслянистих розчинів може розвинути 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 олійної мікроемболії легень. Зазвичай слід застосовувати підтримуючу терапію, наприклад додаткову кисневу терапію.

Повідомлялось про випадки анафілактичних реакцій після ін'єкцій препарату Небідо.

Даний лікарський засіб містить як допоміжну речовину олію рицинову, яка може спричинити тяжкі алергічні реакції.

### Інформація про допоміжні речовини

Даний лікарський засіб містить 2000 мг бензилбензоату у кожному флаконі об'ємом 4 мл, що еквівалентно 500 мг/мл.

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

Препарат не призначений для жінок і не застосовується вагітним чи жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

*Вплив на репродуктивну функцію.* Замісна тестостеронова терапія може пригнічувати сперматогенез, при цьому таке пригнічення має оборотний характер (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

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

Препарат Небідо не впливає на здатність керувати машинами або працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Ін'єкцію препарату Небідо (1 флакон містить 1000 мг тестостерону ундеканоату) проводити 1 раз на 10-14 тижнів. При такій частоті ін'єкцій забезпечується підтримка достатнього рівня тестостерону і не відбувається кумуляції препарату.

### *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, враховуючи також 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.

### *Особливі групи пацієнтів*

#### *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 препарату 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 препарату Небідо пацієнтам із нирковою недостатністю.

### *Спосіб застосування*

Застосовується внутрішньом'язово.

Ін'єкцію слід робити дуже повільно (протягом 2 хвилин). Препарат призначений тільки для внутрішньом'язових ін'єкцій. Необхідно ретельно стежити за тим, щоб препарат Небідо вводився глибоко у м'язи сідниці з дотриманням правил здійснення внутрішньом'язових ін'єкцій. При цьому слід уникати внутрішньосудинних ін'єкцій (див. розділ «Особливості застосування»). Внутрішньом'язові ін'єкції необхідно проводити одразу після відкриття флакона (зауваження щодо поводження з препаратом викладено в розділі «Особливі заходи безпеки»).

### *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 разі 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 препарату Небідо, є акне та біль у місці ін'єкції.

В рідких випадках може розвиватись легенева мікроемболія внаслідок введення маслянистих розчинів, що супроводжується такими симптомами, як кашель, задишка, тривожність, гіпергідроз, болі в грудях, запаморочення, парестезія або втрата свідомості. Ці реакції можуть виникати під час введення ін'єкції або одразу після неї та мають оборотний характер. Іноді повідомлялося про випадки підозри на мікроемболію легень внаслідок введення маслянистих розчинів, як під час клінічних досліджень (з частотою  $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$  ін'єкцій), так і під час післяреєстраційного застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялось про випадки підозри на анафілактичні реакції після ін'єкцій препарату Небідо.

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

У таблиці нижче відображено побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату Небідо, за класами систем органів (згідно з MedDRA SOCs, версія 11.0). Зазначені нижче побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних досліджень із застосуванням препарату, подано за частотою виникнення відповідно до такої градації: часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) та рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ). Побічні реакції спостерігалися у ході 6 клінічних досліджень (N=422) і розглядалися щонайменше як такі, що мають причинний зв'язок з препаратом Небідо.

Відносна частота побічних реакцій у чоловіків за узагальненими даними 6 клінічних досліджень (N=422 (100,0 %)), з яких 302 чоловіки з гіпогонадізмом отримували внутрішньом'язові ін'єкції 4 мл тестостерону ундеканоату 250 мг/мл і 120 чоловіків отримували ін'єкції 3 мл тестостерону ундеканоату 250 мг/мл.

Класи систем органів	Часто	Нечасто	Рідко
----------------------	-------	---------	-------

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	
З боку психіки		Депресія, емоційний розлад, безсоння, неспокій, агресивність, дратівливість	
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 аспаратамінотрансферази	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Акне	Алопеція, еритема, висип <sup>1</sup> , свербіж, сухість шкіри	
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Артралгія, біль у кінцівках, м'язові розлади <sup>2</sup> , 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, доброякісна гіперплазія передміхурової залози	Внутрішньоепітеліальна неоплазія передміхурової залози, ущільнення простати, простатит, розлади з боку передміхурової залози, зміни лібідо, біль у яечках, ущільнення грудних залоз, біль у грудних залозах, гінекомастія, підвищення рівня естрадіолу, підвищення рівня тестостерону	
Розлади загального стану та у місці введення	Різні типи реакцій у місці введення <sup>3</sup>	Підвищена втомлюваність, слабкість, гіпергідроз <sup>4</sup>	
Пошкодження та процедурні ускладнення			Легенева мікроемболія внаслідок введення маслянистих розчинів**

\*Така частота спостерігалася під час застосування лікарських засобів, що містять тестостерон.

\*\*Частота ґрунтується на кількості ін'єкцій.

Для опису окремої побічної реакції застосовується найбільш прийнятний термін MedDRA. Синоніми та споріднені стани не зазначаються, але також мають враховуватися.

<sup>1</sup> Шкірний висип, в тому числі вузлуватий.

<sup>2</sup> М'язові розлади: м'язові судоми, м'язове напруження та міалгія.

<sup>3</sup> Різні типи реакцій у місці ін'єкції: біль, дискомфорт, свербіж, еритема, гематома, подразнення, реакції у місці введення.

<sup>4</sup> Гіпергідроз: гіпергідроз та нічна пітливість.

### Опис окремих побічних реакцій

У поодиноких випадках легенева мікроемболія олійним розчином може призвести до розвитку таких 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»).

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, підвищений ріст волосся, 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.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик застосування лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

#### **Термін придатності.**

5 років.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Несумісність.**

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

#### **Упаковка.**

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

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

Байер АГ.

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