

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРОВІРОН®

(PROVIRON®)

Склад:

діюча речовина: местеролон;

1 таблетка містить 25 мг местеролону;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, повідон, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: округлі, білі таблетки з «АХ» в правильному шестикутнику з одного боку та рискою з другого.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патологіях статевої сфери. Андрогени, 5-андростанон (3) похідні. Местеролон.

Код АТХ G03B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Местеролон – метильована похідна дигідротестостерону зі слабкими андрогенними властивостями, що застосовується перорально.

Фармакодинамічні ефекти

Наявність метильної групи в положенні С-1 призводить до того, що местеролон, на відміну від тестостерону та всіх його похідних, які використовуються для андрогенної терапії, не метаболізується до естрогену. Ця різниця майже напевно пояснює те, що у своєму звичайному терапевтичному дозуванні Провірон® незначно пригнічує синтез гіпофізом гонадотропіну у здорових чоловіків. Отже, на сперматогенез це не впливає. Печінкова толерантність до лікарського засобу Провірон®, на відміну від такої до інших перорально активних андрогенів, краща (факт, ймовірно, пов'язаний з відсутністю заміщення стероїдного ядра 17-алкільною групою).

На відміну від інших андрогенів, які замінюють ендogenousні андрогени та пригнічують їхній синтез, Провірон® доповнює дію ендogenousних андрогенів. Також на відміну від інших андрогенів, активних при пероральному застосуванні, Провірон® дуже добре переноситься печінкою (що, імовірно, пов'язано з відсутністю замінника 17-алкіл стероїдного ядра).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому местеролон швидко і практично повністю абсорбується в діапазоні доз, що становить 25–100 мг. Максимальна концентрація в сироватці крові –

$3,1 \pm 1,1$ нг/мл – досягається через $1,6 \pm 0,6$ години після прийому препарату Провірон®. Біодоступність местеролону становить приблизно 3 % від дози, яка була прийнята перорально.

Розподіл. 98 % местеролону зв'язується з білками сироватки крові: 40 % – з альбуміном і 58 % – з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

Метаболізм/біотрансформація. Местеролон швидко метаболізується. Швидкість метаболічного кліренсу із сироватки крові становить $4,4 \pm 1,6$ мл $\times$ хв⁻¹ $\times$ кг⁻¹. Речовина не екскретується нирками у незміненому вигляді. Головними метаболітами є 1 α -метил-андростерон, який у кон'югованій формі становить 55–70 % метаболітів, що екскретуються нирками. Співвідношення глюкуронідів основного метаболіту до сульфатів становить близько 12:1. Іншим метаболітом є 1 α -метил-5 α -андростерон-3 α ,17 β -діол, який становить близько 3 % метаболітів, що виділяються нирками. Метаболічних перетворень у естрогени або кортикоїди не спостерігали.

Виведення. Рівень діючої речовини у сироватці крові знижується з кінцевим періодом напіввиведення 12–13 годин. 80 % дози местеролону екскретується у вигляді метаболітів із сечею, а приблизно 13 % дози – з фекаліями. Протягом 7 днів 93 % введеної дози було виявлено у сечі та фекаліях, з них 50 % екскретувалося з сечею протягом перших 24 годин.

Лінійність/нелінійність. Незначне накопичення местеролону відбувається при призначенні багаторазових доз. Регулярне щоденне застосування лікарського засобу Провірон® підвищує рівень препарату у сироватці крові на 30 %.

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Педіатричні пацієнти. Провірон® не показаний для застосування дітям та підліткам і не був оцінений клінічно у чоловіків віком до 18 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку. Наявні дані не передбачають необхідності корекції дози пацієнтам літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю. Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилось. Застосування лікарського засобу Провірон® протипоказано чоловікам з пухлинами печінки нині або в минулому (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з

нирковою недостатністю не проводилось.

Етнічна приналежність. Спеціальних досліджень впливу етнічних факторів на фармакокінетику местеролону не проводилось.

Інші групи пацієнтів. Спеціальних досліджень за участю інших груп пацієнтів не проводилось.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок.

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок формально не встановлений.

Доклінічні дані з безпеки.

У дослідженнях системної толерантності після багаторазового введення лікарського засобу Провірон® не було виявлено протипоказань до його застосування у дозах, необхідних для терапії. Експериментальні дослідження можливих сенсibiliзуючих ефектів лікарського засобу Провірон® не проводились.

Досліджень ембріотоксичного впливу лікарського засобу Провірон® не проводилось, оскільки препарат призначений для терапевтичного застосування пацієнтам чоловічої статі. Дослідження фертильності щодо можливого шкідливого впливу лікарського засобу Провірон® на сперматозоїди не проводились. Результати довгострокових досліджень системної толерантності не вказують на токсичну дію на сперматозоїди, але не на центральне опосередковане пригнічення сперматогенезу. Такий вплив є загальновідомим в експериментах на тваринах, однак він не спостерігався у людини навіть після багаторічного застосування в рекомендованому терапевтичному дозуванні.

Дослідження щодо мутагенного ефекту не проводились. З огляду на негативні результати з іншими тестами мутагенності *in vitro* та *in vivo* на стероїдні гормони такого впливу не очікується. Дослідження системної толерантності після багаторазового введення щурам та собакам протягом 6 та 12 місяців не давали жодних ознак туморгенного впливу субстанції. Отже, подальша характеристика щодо можливого пухлиногенного потенціалу не проводилась. Однак слід пам'ятати, що статеві стероїди можуть сприяти росту певних гормонозалежних тканин та пухлин.

Загалом результати токсикологічних досліджень не викликають заперечень щодо застосування лікарського засобу Провірон® чоловікам за показаннями та у встановлених дозах.

Клінічні характеристики.

Показання.

Провірон® показаний як замісна терапія дорослим чоловікам з андрогенною недостатністю або чоловічим безпліддям, пов'язаним із чоловічим гіпогонадізмом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату.

Андрогензалежна карцинома простати або рівень простатоспецифічного антигену > 4 нг/мл.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Пухлини печінки в даний час або в минулому.

Рак молочної залози у чоловіків.

Застосування лікарського засобу Провірон® протипоказане жінкам.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень фармакокінетичної взаємодії з лікарським засобом Провірон® не проводили in vitro або in vivo. Також немає опублікованих досліджень щодо фармакокінетичних взаємодій з местеролоном.

Вплив інших лікарських засобів на Провірон®

Загалом анаболічні стероїди можуть спричиняти фармакокінетичні взаємодії при одночасному застосуванні препаратів, які індукують мікосомальні ферменти, що може призвести до збільшення кліренсу статевих гормонів та, отже, до зниження терапевтичної ефективності. Це було встановлено з низкою різних ферментіндукуючих препаратів, включаючи рифампіцин, карбамазепін, фенobarбітал та фенітоїн.

Збільшення пікової концентрації та загальної експозиції местеролону в результаті функціональної зміни першого проходження местеролону очікується у разі одночасного застосування потужних інгібіторів ферменту CYP3A4, таких як азольні протигрибкові засоби (наприклад ітраконазол, вориконазол, флуконазол), флувоксамін, верапаміл, макроліди (наприклад кларитроміцин, еритроміцин), дилтіазем та грейпфрутовий сік.

Оскільки не проводилось спеціальних досліджень взаємодії інгібіторів CYP3A4 з местеролоном, вплив відповідних препаратів на можливе збільшення експозиції местеролону невідомий. Тому слід ретельно контролювати реакцію на лікування местеролоном, особливо при одночасному застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад флувоксаміну).

Якщо при одночасному застосуванні потужних інгібіторів CYP3A4 виникають небажані ефекти, характерні для анаболічних андрогенних стероїдів, слід розглянути можливість зменшення дози або призупинення/відміни лікування местеролоном або інгібіторами CYP3A4.

Вплив лікарського засобу Провірон® на інші лікарські засоби

Загалом повідомляється, що андрогени підвищують активність ряду різних лікарських засобів, що призводить до посилення їхньої фармакодинамічної дії або токсичності. До таких лікарських засобів належать кумаринові антикоагулянти, такі як варфарин, протидіабетичні препарати, аденкортикотропний гормон (АКТГ) або кортикостероїди, циклоспорин та тироксин. Також повідомлялося про резистентність до впливу нервово-м'язових блокаторів.

Пероральні антикоагулянти

Анаболічні андрогенні стероїди, такі як местеролон, можуть змінювати антикоагулянтну активність; вони можуть посилити ефект пероральних антикоагулянтів типу кумарину,

модифікуючи печінковий синтез факторів згортання крові та конкурентне пригнічення зв'язування з білками плазми крові. Рекомендується посилений моніторинг протромбінового часу та МНО. Пацієнти, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину, потребують ретельного спостереження, особливо на початку та в кінці супутньої терапії андрогенами.

Протидіабетичні засоби

У пацієнтів, які отримують терапію андрогенами, чутливість до інсуліну може покращитися. Отже, анаболічні стероїди можуть покращити толерантність до глюкози у хворих на цукровий діабет, тому необхідну дозу інсуліну та/або пероральних протидіабетичних препаратів слід зменшити.

АКТГ або кортикостероїди

Одночасне застосування тестостерону та АКТГ або кортикостероїдів може збільшити ризик затримки рідини/набряків. Тому ці препарати слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам із захворюваннями серця, нирок або печінки.

Інші лікарські засоби

Одночасне застосування андрогенів з циклоспорином може призвести до підвищення рівня циклоспорину в плазмі, що може збільшити токсичність циклоспорину, головним чином впливаючи на печінкову або ниркову функцію. Тому рекомендується обережність при одночасному застосуванні местеролону та циклоспорину. Слід контролювати рівень циклоспорину у плазмі крові, особливо на початку та в кінці терапії андрогенами. Невідомо, чи може ця взаємодія виникати з іншими імуносупресантами.

Повідомлялося, що анаболічні стероїди посилюють дію нервово-м'язових блокуючих агентів, таких як векуроній, необхідних для досягнення адекватного розслаблення м'язів для інтубації та хірургічного втручання. Невідомо, чи може ця взаємодія виникати з іншими нервово-м'язовими блокуючими агентами.

Одночасне застосування андрогенів та бупропіону може призвести до зниження порогу судом. Невідомо, чи може ця взаємодія відбуватися з іншими засобами, які знижують судомний поріг.

Як правило, не слід застосовувати будь-яку гепатотоксичну речовину одночасно з андрогенами.

Особливості застосування.

Провірон® призначений виключно для чоловіків віком від 18 років.

Зловживання лікарськими засобами та залежність:

Местеролон був предметом зловживання, як правило, в поєднанні з іншими анаболічними андрогенними стероїдами. Зловживання местеролоном та іншими анаболічними андрогенними стероїдами несе серйозні ризики для здоров'я (наприклад, серцево-судинні явища, в деяких випадках з летальним наслідком, печінкові та/або психіатричні явища, а також залежність) і не рекомендується.

Лікарський засіб Провірон® слід застосовувати тільки чоловікам.

Рак простати

З метою виключення раку передміхурової залози під час лікування рекомендується періодичне обстеження передміхурової залози.

Андрогени можуть прискорити розвиток субклінічного раку передміхурової залози або доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Андрогени та анаболічні стероїди, такі як тестостерон, не можна застосовувати чоловікам із раком передміхурової залози або раком молочної залози.

Пухлини печінки та порушення рівня ферментів печінки

Після застосування гормональних препаратів, подібних до тих, що входять до складу лікарського засобу Провірон[®], у поодиноких випадках повідомлялося про виникнення доброякісних пухлин, а у дуже рідких – злоякісних пухлин печінки, що іноді викликають небезпечні для життя внутрішньочеревні кровотечі. У разі сильного болю в епігастральній ділянці, збільшення печінки або ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки.

Пріапизм

Можуть спостерігатися часті або дуже тривалі ерекції. У деяких випадках слід знизити дозу або припинити застосування препарату з метою уникнення ушкодження пеніса (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування спортсменам

Спортсменів слід попередити, що цей лікарський засіб містить компонент, який може призвести до позитивних допінг-тестів.

Вплив на лабораторні дослідження

Застосування андрогенних стероїдів може вплинути на результати деяких лабораторних досліджень. Андрогени можуть знижувати рівні зв'язування тироксину з глобуліном, що призводить до зниження концентрації Т4 у плазмі крові та збільшення поглинання Т3 та Т4 смолою під час лабораторних досліджень тироксину. Однак рівень вільних гормонів щитовидної залози не змінюється, клінічних ознак порушення функції щитовидної залози немає.

Застереження щодо допоміжних речовин

Застосування лікарського засобу може викликати алергічні реакції (можливо, відстрочені), оскільки він містить метилпарагідроксибензоат (Е 218) та пропілпарагідроксибензоат (Е 216).

Лікарський засіб містить лактози моногідрат. Пацієнти з таким рідкісними спадковим захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність та лактація. Провірон[®] не показаний для застосування жінкам.

Фертильність. У рекомендованій дозі Провірон® не виявляє негативного впливу на сперматогенез. Застосування лікарського засобу Провірон® поліпшує або нормалізує кількість і якість сперматозоїдів, а також концентрацію фруктози в еякуляті, збільшуючи тим самим можливість зачаття.

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

Местеролон не впливає або незначно впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дефіцит андрогену/тестостерону повинен бути чітко продемонстрований шляхом оцінки клінічних характеристик та підтверджений двома окремими вимірюваннями плазматичного тестостерону перед початком терапії будь-яким замінником тестостерону або похідними тестостерону, при цьому попередньо слід виключити інші можливі причини симптомів.

-

Дозування

Початок терапії: 75-100 мг/добу за 3-4 прийоми протягом декількох місяців.

Продовження терапії: 50-75 мг/добу за 2-3 прийоми.

Рекомендується регулярне визначення рівня тестостерону в сироватці крові.

Пацієнти літнього віку.

Наявні дані не передбачають необхідності корекції дози пацієнтам літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилось. Застосування лікарського засобу Провірон® протипоказано чоловікам з пухлинами печінки нині або в минулому (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилось.

Спосіб застосування

Таблетку ковтати цілою, запиваючи рідиною.

Діти.

Провірон® не показаний для застосування дітям та підліткам і не був оцінений клінічно у чоловіків віком до 18 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Не повідомлялося про шкідливі наслідки через передозування, і, як правило, лікування не потрібно. Згідно з дослідженнями гострої токсичності застосування разової дози, лікарський засіб Провірон® належить до категорії нетоксичних препаратів. Відсутній ризик гострої токсичності, навіть якщо пацієнт випадково прийме декілька терапевтичних доз за один раз.

Повідомлялося про випадки використання андрогенних стероїдів для посилення розвитку м'язів та фізичних здібностей у здорових людей у дозах, які перевищують терапевтичні і можуть спричинити потенційний токсичний вплив.

Побічні реакції.

Попередження та застереження щодо застосування андрогенів дивіться також у розділі «Особливості застосування».

У таблиці нижче наведено побічні реакції, інформація про які надійшла зі спонтанних повідомлень та наукових джерел літератури, тому їхня частота не може бути оцінена.

Система органів*	Частота невідома
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Акне, алопеція
Розлади нервової системи	Головні болі
Доброякісні та злоякісні новоутворення	Доброякісні та злоякісні новоутворення печінки
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Підвищення частоти ерекції** Пріапізм

* Рекомендований термін MedDRA використовується для опису конкретної реакції та її синонімів і пов'язаних із нею станів. Відображення терміну побічної реакції базується на MedDRA версії 24.

** Збільшення частоти ерекцій.

-

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Вплив лікарського засобу Провірон® при застосуванні особливим групам пацієнтів, таким як чоловіки літнього віку або пацієнти з печінковою або нирковою недостатністю, не вивчався. Для цих груп пацієнтів даних про безпеку немає.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці, не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка.

По 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер Ваймар ГмбХ і Ко. КГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Доберайнерштрассе 20, 99427 Ваймар, Німеччина.