

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕТАБОЛИЛ 50 mg/ml инжекционен разтвор
RETABOLIL 50 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 1 ml съдържа 50 mg нандролонов деканоат (*nandrolone decanoate*).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Остеопороза. Палиативно лечение на определени случаи на дисеминиран карцином на млечната жлеза. Допълнителна специфична терапия и при патологични състояния с отрицателен азотен баланс.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Еднократната доза, както и дозовият интервал, трябва да се определят индивидуално при всеки отделен случай, съобразено с показанията, клиничните симптоми, изискванията и поносимостта. Следват схемите, които обикновено се прилагат при различни показания.

В клиничната практика обикновено на възрастни се прилагат по 50 mg на всеки две или три седмици. В хирургията, урологията и офталмологията обичайната доза е 50 mg на всеки две или три седмици. В невропсихиатрията обикновено се прилагат по 50 mg на всеки две седмици за период от 3 месеца. В акушеро-гинекологичната практика обикновено схемата е по 50 mg през интервали от три седмици.

Педиатрична популация

Ретаболил не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Ретаболил може да се инжектира само интрамускулно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

При карцином на простатата и карцином на млечната жлеза при мъже не се препоръчва приложението на Ретаболил. При нефрозен синдром показанието за продължителна терапия с анаболни средства се обсъжда. Употребата на Ретаболил по време на бременност и кърмене е противопоказана, поради риск

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9700343
Разрешение №	36536 / 16-02-2017
Одобрение №	



от маскулинизация на плода. Продуктът е противопоказан при чернодробна недостатъчност, независимо от причината. Освен това, лекарственият продукт е противопоказан в случаи на метастази при пациенти с туморни заболявания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Медицински изследвания:

Лекарите трябва да обсъдят наблюдение на пациенти, приемащи Ретаболил, преди започване на лечението, на всеки три месеца през първите 12 месеца и веднъж годишно след това за следните параметри:

- Хематокрит и хемоглобин, за да се изключи полицитемия.

Състояния, изискващи наблюдение:

Пациенти, особено в старческа възраст, със следните състояния трябва да бъдат наблюдавани за:

- **Тумори** – карцином на млечната жлеза, хипернефрома, бронхиален карцином и метастази в скелета. При тези пациенти може спонтанно да се развие хиперкалциемия или хиперкалциурия, както и по време на андрогенно лечение. Въпреки това, хиперкалциемията или хиперкалциурията трябва да бъде първо лекувана подходящо и след възстановяване на нормални нива на калций, ако се счита за необходимо и се вземе предвид риска и ползата във всеки отделен случай, може с повишено внимание да се възобнови хормоналното лечение.
- **Предшестващи състояния** – при пациенти с предшестващи сърдечна, бъбречна или чернодробна недостатъчност/заболяване, епилепсия или мигрена, лечението с анаболен стероид може да причини усложнения, характеризирани се с оток със или без застойна сърдечна недостатъчност. В тези случаи лечението трябва да се спре незабавно. Пациенти с миокарден инфаркт, сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност, хипертония, епилепсия или мигрена трябва да се наблюдават поради риск от влошаване или повторна поява на заболяването. В тези случаи лечението трябва да се спре незабавно.
- **Диабет** – Ретаболил може да подобри глюкозния толеранс при пациенти с диабет (вж. точка 4.5).
- **Лечение с антикоагуланти** – Ретаболил може да повиши антикоагулантното действие на агенти от кумаринов тип (вж. също точка 4.5).
- **Чернодробна дисфункция** – необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане, като Ретаболил 50 mg/ml инжекционен разтвор трябва да се използва само ако ползите надвишават рисковете.

Нежелани събития:

Ако възникнат нежелани реакции, свързани с анаболните стероиди (вж. точка 4.8), лечението с Ретаболил трябва да се спре и след като оплакванията отшумят, лечението може да бъде възобновено.

Вирилизация:



Пациентите трябва да бъдат информирани за възможна поява на признаци на вирилизация. По-специално, певци и жени с професии, свързани с говорене, трябва да бъдат информирани за риска от задълбочаване на гласа.

Ако се появят признаци за развитие на вирилизация, трябва да се оцени рискът спрямо ползата при отделните пациенти.

(Зло) употреба при спортисти:

Нандролон е класифициран като забранено вещество от Антидопинговият кодекс на олимпийското движение (ОМАС 1999). Злоупотребата с нандролон и други анаболни стероиди за повишаване на спортните постижения води до риск за здравето и трябва да се спре.

Помощни вещества:

Ретаболил 50 mg/ml съдържа бензилов алкохол и не трябва да се прилага при недоносени или новородени деца. Бензиловият алкохол може да причини анафилактични реакции при кърмачета и деца до 3-годишна възраст.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността при деца и юноши не е установена. При деца в предпубертетна възраст трябва да се наблюдава увеличението на ръста и половото развитие, тъй като по принцип анаболните стероиди и Ретаболил във високи дози могат да ускорят епифизеалното затваряне и половото съзряване.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ензим-индуциращите средства могат да понижат нивата на нандролон, а ензим-инхибиращите средства могат да повишат нивата на нандролон. Поради това може да е необходимо коригиране на дозата на Ретаболил.

Инсулин и други антидиабетни лекарства:

Анаболните стероиди могат да подобрят глюкозния толеранс и да намалят необходимостта от инсулин или други антидиабетни средства при пациенти с диабет (вж. точка 4.4). Поради това пациентите с диабет трябва да бъдат наблюдавани особено в началото или края на лечението, както и на периодични интервали по време на лечение с Ретаболил.

Лечение с антикоагуланти:

Високи дози Ретаболил могат да повишат антикоагулантното действие на средства от кумаринов тип (вж. точка 4.4). Поради това по време на лечението е необходимо стриктно проследяване на протромбиновото време и, ако е необходимо, да се понижи дозата на антикоагулантите.

Адренкортикотропен хормон (АКТХ) или кортикостероиди

Едновременното приложение на анаболни кортикостероиди с АКТХ или кортикостероиди може да повиши образуването на отоци, затова тези активни вещества трябва да се прилагат внимателно особено при пациенти със сърдечно или чернодробно заболяване или при пациенти, предразположени към едем (вж. точка 4.4).

Взаимодействия при лабораторни изследвания:

Анаболните стероиди могат да понижат нивата на тироксин-свързващия глобулин, което води до понижаване на серумните нива на общия Т4 и повишаване на захващането на остатъчните Т3 и Т4. Нивата на свободния тиреоиден хормон остават непроменени и няма клинични доказателства за тиреоидна дисфункция.



Рекомбинантен човешки еритропоетин:

Комбинирането на Ретаболил с rhEPO (рекомбинантен човешки еритропоетин), особено при жени, може да позволи понижаване на дозата на еритропоетин за лечение на анемия.

Хепатотоксични лекарства: хепатотоксични лекарства (едновременната употреба с анаболни стероиди може да доведе до повишена честота на хепатотоксичност, като пациентите с анамнеза за чернодробно заболяване трябва да бъдат внимателно проследявани особено при продължително приложение).

Калцитонин: калцитонин (трябва да се избягва комбинирането на интраназален калцитонин и нандролонов деканоат поради потенциален антагонизъм и последващо понижаване на терапевтичната ефикасност).

Помощни вещества

Ретаболил съдържа 0,05 ml (52,25 mg) бензилов алкохол и 0,2 ml изопропилов алкохол в 1 ml, затова Ретаболил не трябва да се дава на пациенти, които са алергични към бензилов алкохол. Количеството изопропилов алкохол няма клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност употребата на Ретаболил е противопоказана, поради риск от маскулинизация на плода.

Кърмене

Не е известно дали активното вещество нандролонов деканоат преминава в майчино мляко при човек. Инжектирането на Ретаболил не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Лечението с Ретаболил при мъже може да доведе до нарушение на фертилитета като потиска образуването на сперма. Лечението с андрогени при жени може да доведе до нередовна или потисната менструация (вж. точка 4.8).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ретаболил не повлиява отрицателно способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При парентерално приложение на Ретаболил в дози със стриктно следване на описаните схеми, обикновено не се проявяват нежелани реакции. В случай на продължително приложение се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции, изброени според органични системи по-долу. Данни за честотата на нежеланите реакции не са налични.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи):
Неоплазми на черния дроб* при продължително лечение с анаболни стероиди.

Нарушения на имунната система
Свръхчувствителност.



Ендокринни нарушения:

Недостиг на гонадотропин.

Вирилизъм може да се появи при жени (като необратимо задълбочаване на гласа, менструални нарушения, уголемен клитор). Дрезгавият глас може да бъде първият симптом на промени в гласа, което може да доведе до дълготрайно, понякога необратимо задълбочаване на гласа.)

Аменорея

Гинекомастия

Нарушения на метаболизма и храненето:

Задръжка на натрий, задръжка на течности

Съдови нарушения:

Хипертония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Дисфония

Стомашно-чревни нарушения:

Гадене

Хепатобилиарни нарушения:

Холестаза

Жълтеница

Пелиозен хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Акне

Пруритус

Хирзутизъм

Оплешивяване

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Забавяне на развитието на костите или растежа, евентуално може да се появи преждевременно сливане на епифизите при деца.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Промяна на либидото

Уголемяване на клитора

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Оток

Реакция на мястото на приложение

Изследвания:

Понижено съотношение на кръвен уреен азот/креатинин, необичайни чернодробни функционални изследвания

Нарушение на липидите (понижаване на серумните LDL-C, HDL-C и триглицериди)

Повишен хемоглобин

Ретаболил ампулите могат да се използват при всяко показание, както в болничната, така и в амбулаторната практика.



* Неоплазми на черния дроб са съобщавани понякога при продължително лечение с перорални активни С17 алфа алкилирани анаболни стероиди. Връзката между чернодробните тумори и инжекционни стероиди, които не са С17-алфа алкилирани, като нандролонови естери, изглежда е малко вероятна, но не може да бъде абсолютно изключена (вж. точки 5.1 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

Злоупотребата с нандролон съдържащи продукти (приемани във високи дози като анаболно средство) се свързва с тежки ендокринни и метаболитни нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анаболни стероиди, Производни на естрогена, АТС код: A14AB01

На базата на данни от проведени опити върху експериментални животни, при подкожно приложение на ниски дози (1 mg) нандролонов деканоат е наблюдавано 2.5-кратно увеличение на теглото на musculus levator ani при кастрирани плъхове за четири седмици. Това действие е директно свързано с дозата. Ефектът е бил очевиден в продължение на четири седмици, от третия ден нататък. В сравнение с подобни дози тестостерон пропионат, анаболното действие на нандролонов деканоат се е оказало 10.6 пъти по-силно изразено в края на втората седмица. На базата на по-нататъшни фармакологични изследвания е установено, че продължителността на ефекта на естерите на нандролона, свързани с различни органични киселини, е в зависимост от дължината на въглеродната верига на киселината. Дозата, необходима за осъществяване на анаболно действие, обикновено не води до поява на андрогенен ефект. Сред анаболните стероиди активната съставка на Ретаболил проявява удължено действие. При бозайници, както и при човешкия организъм, това води до задръжка на азот чрез намеса в белтъчния метаболизъм, следователно чрез стимулиране синтеза на протеини. Продуктът потиска декалцификацията на костната тъкан, стимулира еритропоезата и повлиява благоприятно въглехидратния и мастния метаболизъм. Изследванията са показали също намаляване на холестероловите депа в черния дроб и съдовите стени, вследствие на антихолестеролемичното действие на нандролонов деканоат. Посредством подобряване тонуса на напречно набраздената мускулатура се увеличава мускулната сила. Увеличаването на телесното тегло следователно е резултат от белтъчно-анаболното действие на лекарствения продукт. Ретаболил не е токсичен и не оказва увреждащо действие върху чернодробната и бъбречната функция, както и върху активността на трансминазите или алкалната фосфатаза, нито причинява локално увреждане на тъканите. При плъхове е доказано, че LD50 при подкожно приложение е 1850 mg/kg. При изследвания на хроничната токсичност е установено, че дози от 25 mg/kg телесно тегло седмично не предизвикват никакви токсични симптоми при бозайници. Резултатите, получени при фармакологични изследвания на Ретаболил, са потвърдени посредством клинично-фармакологични проучвания на клинични групи, които освен това са показали задоволително широк спектър на нандролонов деканоат.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и дистрибуция

Тъй като нандролонов деканоат има депо действие, неговата абсорбция и дистрибуция се включват в един параграф.

При прилагане на 50 mg нандролонов деканоат в мускула максималната плазмена концентрация се достига за 24 часа ($4,6 \pm 3,2$ pmol/l). Абсорбцията в мястото на инжектиране е логаритмична, като скоростта на абсорбция зависи от дължината на въглеродната верига на естера. Абсорбцията вероятно е най-бавна в мястото на инжектиране, което определя цялата фармакокинетика. Плазменният полуживот е 8 ± 5 дни. Полуживотът на естерите в депо, преди да влезнат в обръщението, е средно 6 дни. Общият елиминационен полуживот на хидролизиран и свободен нандролонов деканоат е 4,3 часа. При *in vitro* изследвания полуживотът на хидролизиран естер в серума е определен като по-малко от 1 час. Високата концентрация на метаболити в стомашно-чревния тракт и жлъчката показва ентерохепатална рециркулация. Нандролонов деканоат преминава през плацентата и кръвно-мозъчната бариера и навлиза също така в майчиното мляко.

Биотрансформация

Както анаболните стероиди изобщо, нандролонов деканоат претърпява преработка в черния дроб посредством редукция, хидроксилация и образуване на конюгати. Тези реакции се катализират от същите ензими, както при ендогенните стероиди.

Нандролон се метаболизира в черния дроб до метаболитите 19-норандростерон, 19-норетиохоланон и 19-норепиандростерон, които се откриват в урината. Не е известно дали метаболитите имат фармакологично действие.

Елиминиране

Нандролонов деканоат се екскретира чрез урината и фекалиите, почти напълно под формата на метаболити. Цялостната екскреция обхваща няколко дни поради неговата ентерохепатална рециркулация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

На базата на проведени изследвания върху опитни животни, при подкожно приложение на ниски дози нандролонов деканоат (1 mg) теглото на *musculus levator ani* на кастрирани плъхове е нарастнало до 2.5 пъти за четири седмици. Този ефект е пряко свързан с дозата. Ефектът се проявява от третия ден, в продължение на четири седмици. В сравнение с аналогични дози тестостерон пропионат, анаболното действие на нандролонов деканоат се оказва 10.6 пъти по-силно изразено в края на втората седмица. При проведени изследвания на хроничната токсичност е установено, че прилагането на дози от 25 mg/kg седмично не води до поява на токсични симптоми при бозайници.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол
Изопропилов алкохол
Слънчогледово масло за инжекции

6.2 Несъвместимости



Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25 °С в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампула 1 ml от безцветно стъкло.

Големина на опаковката: 1 ампула в сгъваема картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всяка видима преципитация на инжекционния разтвор се разтваря, ако ампулата се постави в топла вода за няколко минути. Само кристално бистри разтвори могат да се инжектират.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21.,
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700343

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2003/ 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

