

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nebido 1000 mg/4 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 250 mg testosteron undekanoata, kar ustreza 157,9 mg testosterona.

Ena ampula/viala s 4 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1000 mg testosteron undekanoata, kar ustreza 631,5 mg testosterona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

2000 mg benzilbenzoata na ampulo/vialo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna do rumeno-rjava oljna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje s testosteronom pri moških s hipogonadizmom, kadar je bilo pomanjkanje testosterona potrjeno s kliničnimi znaki in biokemijskimi preiskavami (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena ampula/viala zdravila Nebido (ki ustreza 1000 mg testosteron undekanoata) se injicira vsakih 10 do 14 tednov. Pri tej pogostnosti apliciranja se vzdržuje zadostno raven testosterona in se ne povzroči kopičenja.

Začetek zdravljenja

Raven testosterona v serumu je treba določati pred začetkom in med uvajanjem zdravljenja. Glede na raven testosterona v serumu in klinične znake se lahko za vzdrževanje koncentracije presledek med prvima dvema injekcijama skrajša na najmanj 6 tednov v primerjavi s priporočenim presledkom 10 do 14 tednov. S tem dopolnilnim odmerkom je mogoče hitreje doseči zadostno raven testosterona v stanju dinamičnega ravnovesja.

Vzdrževanje in zdravljenje posameznikov

Priporočen presledek med injekcijami je 10 do 14 tednov. Med vzdrževanjem zdravljenja je potrebno skrbno spremljanje koncentracije testosterona v serumu. Priporočeno je, da se raven testosterona v

serumu določa redno. Meritve je treba opraviti pred naslednjim odmerkom in glede na klinične znake. Raven v serumu mora biti v spodnji tretjini normalnih vrednosti. Če so vrednosti manjše od normalnih, je treba presledek med injkcijami skrajšati. Če je raven v serumu velika, je treba razmisliti o podaljšanju presledka med injkcijami.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Zdravilo Nebido ni indicirano za uporabo pri otrocih in mladostnikih in ni bilo klinično ovrednoteno pri moških, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Glede na malo podatkov, ki so na voljo, ni potrebno prilagajanje odmerjanja pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Uporaba zdravila Nebido je kontraindicirana pri moških, ki so imeli ali imajo jetrne tumorje (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro ledvic

Študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Način uporabe

za intramuskularno uporabo

Zdravilo je treba injicirati zelo počasi (v dveh minutah). Zdravilo Nebido je samo za intramuskularno uporabo. Paziti je treba, da se zdravilo Nebido injicira globoko v glutealno mišico, pri čemer je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe, ki veljajo pri intramuskularni uporabi. Pri uporabi je potrebna posebna previdnost, da se zdravila ne injicira v žilo (glejte poglavje 4.4 "Uporaba"). Vsebino ampule/viale je treba injicirati intramuskularno takoj po odprtju ampule/viale (za ampule glejte navodila o varnem odpiranju ampule v poglavju 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Nebido je kontraindicirana pri moških, ki

- imajo od androgenov odvisnega raka prostate ali moške mlečne žleze,
- so imeli ali imajo jetrni tumor,
- so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila Nebido je kontraindicirana pri ženskah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabe zdravila Nebido se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih.

Zdravilo Nebido se uporablja samo, če je bil ugotovljen hipogonadizem (hiper- in hipogonadotropen) in če se druga etiologija simptomov izključi pred začetkom zdravljenja. Pomanjkanje testosterona mora biti jasno izraženo s kliničnimi znaki (regresija sekundarnih spolnih znakov, sprememba telesne zgradbe, astenija, zmanjšan libido, motnje erekcije itd.) in potrjeno z dvema ločenima meritvama testosterona v krvi.

Starejša populacija

Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Nebido pri bolnikih, starih več kot 65 let, je malo. Soglasja glede referenčnih vrednosti testosterona, specifičnih za starost, ni. Kljub temu je treba upoštevati, da se fiziološke vrednosti testosterona v serumu s starostjo manjšajo.

Zdravniški pregled in laboratorijske preiskave

Zdravniški pregled

Pred uvedbo zdravljenja s testosteronom je treba bolnike natančno pregledati, da se izključi morebiti prisoten rak prostate. V skladu s priporočili (digitalni rektalni pregled in določanje vrednosti PSA (prostatični specifični antigen) v serumu) je treba skrben in reden pregled prostate in prsi pri bolnikih, ki se zdravijo s testosteronom, opravljati vsaj enkrat na leto in vsaj dvakrat na leto pri starejših bolnikih in bolnikih s povečanim tveganjem (bolniki, pri katerih so prisotni klinični znaki ali dedni dejavniki). Pri nadomestnem zdravljenju s testosteronom je pri spremljanju varne uporabe zdravila treba upoštevati lokalne smernice.

Laboratorijske preiskave

Vrednosti testosterona je treba spremljati na začetku zdravljenja, nato pa v rednih presledkih med zdravljenjem. Zdravniki morajo odmerke prilagoditi posameznikom, da zagotovijo vzdrževanje ravni testosterona v okviru normalnih vrednosti. Pri bolnikih na dolgotrajnem androgenskem zdravljenju je treba redno spremljati tudi naslednje laboratorijske parametre: hemoglobin, hematokrit, jetrne teste in lipidni profil (glejte poglavje 4.8).

Zaradi možnih različnih laboratorijskih izvidov bi morali raven testosterona vedno določati v istem laboratoriju.

Tumorji

Androgeni lahko pospešijo napredovanje subkliničnega raka prostate in benigne hiperplazije prostate.

Zaradi kostnih metastaz je treba zdravilo Nebido pri bolnikih z rakom, pri katerih obstaja tveganje za hiperkalcemijo (in z njo povezano hiperkalcemijo), uporabljati previdno. Pri teh bolnikih se priporoča redno spremljanje koncentracije kalcija v serumu.

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo hormone kot so androgeni, so poročali o primerih benignih in malignih jetrnih tumorjev. Če se pri moških, ki uporabljajo zdravilo Nebido, pojavijo bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je v diferencialni diagnozi treba razmišljati tudi o jetrnem tumorju.

Srčno popuščanje, jetrna ali ledvična okvara

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, jetrno ali ledvično okvaro ali ishemično boleznijo srca lahko zdravljenje s testosteronom povzroči hude zaplete, za katere je značilen edem z ali brez kongestivnega srčnega popuščanja. V takih primerih je treba z zdravljenjem takoj prenehati.

Jetrna ali ledvična okvara

Študij, s katerimi bi dokazali učinkovitost in varnost tega zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter, niso izvedli. Zato je treba pri teh bolnikih nadomestno zdravljenje s testosteronom uporabljati previdno.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k edemom npr. v primeru hudega srčnega popuščanja, jetrne ali ledvične okvare ali ishemične bolezni srca, je potrebna previdnost, ker zdravljenje z androgeni lahko poveča zadrževanje natrija in vode v telesu. V primeru hudih zapletov, za katere je značilen edem z ali brez kongestivnega srčnega popuščanja je treba z zdravljenjem takoj prenehati (glejte poglavje 4.8).

Testosteron lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka, zato je treba zdravilo Nebido pri moških s hipertenzijo uporabljati previdno.

Motnje strjevanja krvi

Pri bolnikih s pridobljenimi ali prirojenimi motnjami strjevanja krvi je treba vedno upoštevati omejitve za intramuskularno uporabo.

Poročali so, da testosteron in derivati povečajo aktivnost kumarinskih peroralnih antikoagulantov (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih s trombofilijo ali dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo (VTE) je treba testosteron uporabljati previdno, saj obstajajo študije iz obdobja trženja in poročila o trombotičnih dogodkih (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija, očesna tromboza) pri teh bolnikih med zdravljenjem s testosteronom. Pri bolnikih s trombofilijo so poročali o primerih VTE, tudi med zdravljenjem z antikoagulantami, zato je po prvem trombotičnem dogodku potrebno skrbno pretehtati nadaljevanje zdravljenja s testosteronom. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba pri teh bolnikih sprejeti nadaljnje ukrepe za zmanjšanje tveganja za VTE.

Druga stanja

Zdravilo Nebido je treba pri bolnikih z epilepsijo in migreno uporabljati previdno, ker se lahko stanje poslabša.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z androgeni in po nadomestnem zdravljenju s testosteronom dosežejo normalne koncentracije testosterona v plazmi, se lahko občutljivost za inzulin izboljša, zato bo morda treba zmanjšati odmerek hipoglikemičnih zdravil.

Nekateri klinični znaki, kot so razdražljivost, živčnost, pridobivanje telesne mase, dolgotrajne ali pogoste erekcije lahko pomenijo preveliko izpostavljenost androgenom, zato je treba prilagoditi odmerjanje.

Predhodno pojavljanje apneje med spanjem je lahko med zdravljenjem še pogostejše.

Športnike, ki se zdravijo s testosteronom zaradi primarnega ali sekundarnega moškega hipogonadizma, je treba opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven dopinški test.

Androgeni niso primerni za povečevanje mišične mase pri zdravih posameznikih ali za izboljšanje fizičnih sposobnosti.

Uporabo zdravila Nebido je treba trajno prekiniti, če simptomi prevelike izpostavljenosti androgenom ne izginejo ali se ponovno pojavijo med zdravljenjem s priporočenim odmerkom.

Zloraba zdravil in odvisnost

Testosteron je bil podvržen zlorabi, običajno pri odmerkih, večjih od priporočenih za odobreno indikacijo (indikacije) in v kombinaciji z drugimi anaboličnimi androgenimi steroidi. Zloraba testosterona in drugih anaboličnih androgenih steroidov lahko privede do resnih neželenih učinkov, vključno s srčno-žilnimi (v nekaterih primerih s smrtnimi izidi), jetrnimi in/ali psihiatričnimi dogodki. Zloraba testosterona lahko povzroči odvisnost in, po znatnem zmanjšanju odmerka ali nenadni prekinitvi uporabe, odtegnitvene simptome. Zloraba testosterona in drugih anaboličnih androgenih steroidov lahko resno ogrozi zdravje in jo je treba preprečiti.

Uporaba

Tako kot vse oljne raztopine se lahko tudi zdravilo Nebido injicira le intramuskularno in zelo počasi (v dveh minutah). Po injiciranju oljne raztopine lahko pride do maščobne pljučne mikroembolije, ki v redkih primerih povzroči znake in simptome, kot so kašelj, dispneja, splošno slabo počutje, hiperhidroza, bolečine v prsnem košu, omotica, parestezije ali sinkopa. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo med ali takoj po injiciranju in so reverzibilni. Bolnike je treba med in takoj po injiciranju zdravila opazovati, da se pravočasno prepoznajo možni znaki in simptomi maščobne pljučne mikroembolije. Zdravljenje je ponavadi podporno, npr. dodajanje kisika.

Po uporabi zdravila Nebido so poročali o sumu na anafilaktične reakcije.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 2000 mg benzilbenzoata v vsaki 4-mililitrski ampuli/viali, kar je enako 500 mg/ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulanti

Poročali so, da testosteron in derivati povečajo aktivnost kumarinskih peroralnih antikoagulantov. Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antikoagulate, je potreben skrben nadzor, posebno na začetku ali koncu zdravljenja z androgeni. Priporoča se pogostejše merjenje protrombinskega časa in določanje INR (International Normalised Ratio - mednarodno umerjeno razmerje).

Druge interakcije

Sočasna uporaba testosterona z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) ali kortikosteroidi lahko povzroči nastanek edema, zato bi morali te učinkovine uporabljati previdno, posebno pri bolnikih z boleznimi srca ali jeter ali pri bolnikih, ki so nagnjeni k edemom.

Vpliv na izvide laboratorijskih preiskav: Androgeni lahko znižajo ravni globulina, ki veže tiroksin, kar povzroča znižanje skupne ravni T4 v serumu in povečano vezavo hormonov T3 in T4 na smole. Kljub temu ostanejo ravni prostih ščitničnih hormonov nespremenjene in ni kliničnih dokazov za moteno delovanje ščitnice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Nadomestno zdravljenje s testosteronom lahko reverzibilno zmanjša spermatogenezo (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Nebido ni namenjeno ženskam in se ga ne sme uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nebido nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Glede neželenih učinkov, povezanih z uporabo androgenov, glejte poglavje 4.4.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Nebido, so akne in bolečina na mestu injiciranja.

Maščobna pljučna mikroembolija lahko v redkih primerih privede do znakov in simptomov, kot so kašelj, dispneja, slabo počutje, hiperhidroza, bolečine v prsnem košu, omotica, parestezije ali sinkopa. Te reakcije se lahko pojavijo med in takoj po injiciranju in so reverzibilne. O primerih, ki so bili po oceni imetnika dovoljenja za promet ali poročevalca ovrednoteni kot sum na maščobno pljučno mikroembolijo, so poročali redko v kliničnih preskušanjih (pri $\geq 1/10\ 000$ in $< 1/1000$ injiciranj) kot tudi v obdobju trženja (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi zdravila Nebido so poročali o sumu na anafilaktične reakcije.

Androgeni lahko pospešijo napredovanje subkliničnega raka prostate in benigno hiperplazijo prostate.

V spodnji preglednici 1 so neželeni učinki, o katerih so poročali med uporabo zdravila Nebido, navedeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOCs). Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj in so opredeljeni kot pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Ti neželeni učinki so bili zabeleženi v šestih kliničnih študijah (n = 422) in veljajo vsaj potencialno vzročno povezane z uporabo zdravila Nebido.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Preglednica 1: Opredeljena relativna pogostnost neželenih učinkov pri moških po klasifikaciji MedDRA SOC – glede na zbrane podatke iz šestih kliničnih preskušanj, n = 422 (100,0 %); tj. n = 302 hipogonadna moška, zdravljeni z intramuskularnimi injekcijami po 4 ml in n = 120 moških, zdravljenih s 3 ml testosteron undekanoata 250 mg/ml

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	policitemija povečane vrednosti hematokrita* povečano število rdečih krvnih celic* povečane vrednosti hemoglobina*		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase	povečan apetit povečane vrednosti glikoziliranega hemoglobina hiperholesterolemija povečane vrednosti trigliceridov v krvi povečane vrednosti holesterola v krvi	
Psihiatrične motnje		depresija čustvene motnje nespečnost nemir agresivnost razdražljivost	
Bolezni živčevja		glavobol	

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
		migrena tremor	
Žilne bolezni	navali vročine	bolezni srca in ožilja hipertenzija omotica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhitis sinuzitis kašelj dispneja smrčanje disfonija	
Bolezni prebavil		driska navzea	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni izvidi delovanja jeter povečane vrednosti aspartat- aminotransferaze	
Bolezni kože in podkožja	akne	alopecija eritem izpuščaj ¹ srbenje suha koža	
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija bolečine v okončinah bolezni mišic ² mišično-skeletna okorelost povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi	
Bolezni sečil		zmanjšan tok urina zastoj urina bolezni sečil nikturija dizurija	
Motnje reprodukcije in dojk	povečane vrednosti PSA (prostatičnega specifičnega antigena) nenormalen izvid pregleda prostate benigna hiperplazija prostate	displazija prostate zatrdelost prostate prostatitis bolezni prostate motnje libida bolečina v modih napete dojke bolečine v dojkah ginekomastija povečane vrednosti estradiola povečane vrednosti testosterona v krvi	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	različne reakcije na mestu injiciranja ³	utrujenost astenija hiperhidroza ⁴	

Organski sistem	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			maščobna pljučna mikroembolija**

* Navedena pogostnost je bila opažena v povezavi z uporabo zdravil, ki vsebujejo testosteron.

** Pogostnost temelji na številu injekcij.

Za opis posameznega neželenega učinka je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA. Sinonimi ali sorodna stanja niso navedeni, a jih je treba prav tako upoštevati.

¹ Izpuščaj, tudi papulozni izpuščaj

² Bolezni mišic: mišični spazmi, nateg mišice in mialgija

³ Različne vrste reakcij na mestu injiciranja: bolečina na mestu injiciranja, nelagodje na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja

⁴ Hiperhidroza: hiperhidroza in nočno znojenje

Opis izbranih neželenih učinkov

Maščobna pljučna mikroembolija lahko v redkih primerih privede do znakov in simptomov, kot so kašelj, dispneja, slabo počutje, hiperhidroza, bolečine v prsnem košu, omotica, parestezije ali sinkopa. Te reakcije se lahko pojavijo med ali takoj po injiciranju in so reverzibilne. O primerih, ki so po oceni imetnika dovoljenja za promet ali poročevalca bili ovrednoteni kot sum na maščobno pljučno mikroembolijo so poročali redko v kliničnih preskušanjih (pri $\geq 1/10\,000$ in $< 1/1000$ injiciranj) kot tudi v obdobju trženja (glejte poglavje 4.4).

Poleg omenjenih neželenih učinkov so med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo testosteron, zabeležili razdraženost, sovražnost, apnejo med spanjem, različne kožne reakcije vključno s seborejo, povečano poraščenost, večjo pogostnost erekcij in v zelo redkih primerih zlatenico.

Zdravljenje z velikimi odmerki testosterona pogosto reverzibilno prekine ali zmanjša spermatogenezo in tako povzroči zmanjšanje velikost testisov; nadomestno zdravljenje hipogonadizma s testosteronom v redkih primerih povzroči dolgotrajne, boleče erekcije (priapizem). Veliki odmerki ali dolgotrajna uporaba testosterona občasno povzroči zastajanje vode in pojavljanje edemov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebni terapevtski ukrepi po prevelikem odmerjanju niso potrebni, razen prekinitve zdravljenja s tem zdravilom ali zmanjšanje odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: androgeni, derivati 3-oksoandrost-4-ena, oznaka ATC: G03BA03

Testosteron undekanoat je ester naravnega androgena, testosterona. Aktivna oblika, testosteron, nastane s cepitvijo stranske verige.

Testosteron je najpomembnejši androgen pri moških, večina se sintetizira v testisih, nekaj pa tudi v skorji nadledvične žleze.

Pomemben je za izražanje moških spolnih znakov med razvojem ploda, v zgodnjem otroštvu in puberteti ter kasneje za vzdrževanje moškega fenotipa in od androgenov odvisnih funkcij (npr. spermatogeneza, delovanje pomožnih spolnih žlez). Prav tako deluje npr. v koži, mišicah, kosteh, ledvicah, jetrih, kostnem mozgu in osrednjem živčevju.

Glede na tarčni organ testosteron deluje večinoma androgeno (npr. prostata, seminalna vezikula, epididimis) ali proteinsko-anabolično (mišice, kosti, hematopoeza, ledvice, jetra).

Delovanje testosterona se v nekaterih organih sproži po periferni pretvorbi testosterona v estradiol, ki se kasneje veže na receptorje estrogena v jedru tarčne celice, npr. celice v hipofizi, možganih, kosteh, Leydigove celice v modih in maščobne celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Nebido je depo pripravek testosteron undekanoata za intramuskularno uporabo, kar preprečuje učinek prvega prehoda. Po intramuskularnem injiciranju testosteron undekanoata kot oljne raztopine se spojina postopoma sprošča. Esteraze v serumu ga skoraj v celoti razcepijo na testosteron in undekanojsko kislino. Povečanje ravni testosterona v serumu nad bazalno vrednostjo se lahko opazi en dan po injiciranju.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Pri moških s hipogonadizmom so bile po prvi intramuskularni injekciji 1000 mg testosteron undekanoata povprečne največje vrednosti (C_{max}) 38 nmol/l (11 ng/ml) dosežene po 7 dneh. Z drugim odmerkom, apliciranim 6 tednov po prvem injiciranju, so bile dosežene največje koncentracije testosterona, približno 50 nmol/l (15 ng/ml). Med naslednjimi tremi injiciranjmi je bil vedno 10-tedenski interval. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo med tretjim in petim injiciranjem. Srednji največji (C_{max}) in najmanjši (C_{min}) vrednosti testosterona v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili približno 37 nmol/l (11 ng/ml) oziroma 16 nmol/l (5 ng/ml). Povprečna intra- in interindividualna variabilnost (koeficient variacije, %) najmanjše vrednosti (C_{min}) je bila 22 % (od 9 do 28 %) oziroma 34 % (od 25 do 48 %).

Porazdelitev

V serumu moških se približno 98 % testosterona v obtoku veže na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG) in albumin. Samo prosta frakcija testosterona je biološko aktivna. Po intravenski infuziji testosterona pri starejših moških je bil razpolovni čas izločanja testosterona približno ena ura. Ugotovljen je bil navidezni volumen porazdelitve, ki je znašal približno 1 l/kg.

Biotransformacija

Testosteron, ki nastane s cepitvijo estra iz testosteron undekanoata, se presnavlja in izloča enako kot endogeni testosteron. Undekanojska kislina se z β -oksidacijo presnavlja enako kot druge alifatske karboksilne kisline. Glavna aktivna metabolita testosterona sta estradiol in dihidrotestosteron.

Izločanje

Testosteron se pretežno presnovi v in zunaj jeter. Po injiciranju radioaktivno označenega testosterona se približno 90 % radioaktivnosti pojavi v seču kot konjugat glukuronske in žveplene kisline, medtem ko gre 6 % radioaktivno označenega testosterona skozi enterohepatični obtok in se izloči z blatom. Zdravila za zdravljenje boleznih sečil vključujejo androsteron in etioholanolon. Po intramuskularnem injiciranju tega depo pripravka je hitrost sproščanja opredeljena z razpolovnim časom, ki znaša 90 ± 40 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S toksikološkimi študijami niso odkrili nobenih drugih učinkov, razen tistih, ki jih lahko razložimo na podlagi hormonskega profila zdravila Nebido.

Z uporabo modela povratnih mutacij (Amesov test) in celic jajčnikov hrčka je bilo ugotovljeno, da testosteron *in vitro* ni mutagen. Povezava med zdravljenjem z androgeni in nekaterimi raki je bila ugotovljena v študijah na laboratorijskih živalih. Eksperimentalni izsledki pri podganah so pokazali, da se je število primerov raka prostate po zdravljenju s testosteronom povečalo.

Znano je, da spolni hormoni pospešijo razvoj nekaterih tumorjev, ki jih povzročijo znane kancerogene učinkovine. Klinični pomen teh opažanj ni znan.

Študije plodnosti pri glodalcih in primatih so pokazale, da lahko zdravljenje s testosteronom vpliva na sposobnost razmnoževanja, ker zavira spermatogenezo, odvisno od odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilbenzoat
rafinirano ricinusovo olje

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula

5-mililitrska rjava steklena (tipa I) ampula vsebuje 4 ml raztopine.
Velikost pakiranja: 1 x 4 ml

Viala

6-mililitrska rjava steklena (tipa I) viala s sivim bromobutilnim (s folijo prekrit ETFE) zamaškom in obrobno zaporko vsebuje 4 ml raztopine.
Velikost pakiranja: 1 x 4 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri nizkih temperaturah se lastnosti te oljne raztopine lahko začasno spremenijo (tj. večja viskoznost, motnost). Če zdravilo shranjujete pri nizkih temperaturah, ga je treba pred uporabo ogreti na sobno ali telesno temperaturo.

Raztopino za intramuskularno injiciranje je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabi se lahko samo bistro raztopino brez delcev.

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Ampula

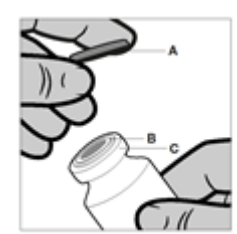
Navodila za ravnanje z OPC (One-Point-Cut) ampulo

Pod barvno oznako ampule je zareza, zato vratu ampule ni potrebno dodatno zapiliti. Pred odprtjem je treba zagotoviti, da gre vsa raztopina iz zgornjega dela v spodnji del ampule. Pri odpiranju je treba uporabiti obe roki; medtem ko se v eni roki drži spodnji del ampule, se z drugo roko v nasprotni smeri od barvne oznake odlomi zgornji del ampule.



Viala

Viala je samo za enkratno uporabo. Vsebino viala je treba injicirati intramuskularno takoj po prenosu v injekcijsko brizgo. Po odstranitvi plastičnega pokrova (A) ne odstranjujte kovinskega obroča (B) ali zatisne zaporke (C).



7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.

Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana
Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

H/05/01097/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10.8.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 13.7.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 10. 2022