REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nebido 1000 mg/4 ml soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluţie injectabilă conţine undecanoat de testosteron 250 mg corespunzător la testosteron 157,9 mg.

Fiecare fiolă/flacon cu 4 ml soluţie injectabilă conţine 1000 mg undecanoat de testosteron corespunzător la 631,5 mg testosteron.

Excipient cu efect cunoscut:
benzoat de benzil 2000 mg per fiolă/flacon.

Pentru lista completă a excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă.

Soluţie uleioasă, limpede, incoloră până la gălbui-brun.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Terapia de substituţie cu testosteron pentru hipogonadismul masculin, în cazul în care deficitul de testosteron a fost confirmat pe baza simptomelor clinice şi prin teste biochimice (vezi pct. 4.4) .

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Se administrează injectabil o fiolă/un flacon de Nebido (corespunzând unei cantităţi de 1000 mg de undecanoat de testosteron) la fiecare 10 – 14 săptămâni. Injecțiile cu această frecvenţă de administrare pot menține o concentrație suficientă de testosteron şi nu produc acumularea medicamentului.

Iniţierea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului şi în timpul iniţierii acestuia trebuie măsurate concentraţiile plasmatice de testosteron. În funcţie de valorile de testosteron seric şi de simptomele clinice, primul interval între administrări poate fi redus la minim 6 săptămâni, comparativ cu intervalul recomandat de 10 până la 14 săptămâni ca tratament de întreținere. Cu această doză de încărcare, vor putea fi atinse mai rapid concentraţii de testosteron suficiente în starea de echilibru.

Tratamentul de întreţinere şi individualizarea tratamentului

Intervalul de injectare se recomandă a fi de la 10 până la 14 săptămâni. Se recomandă măsurarea atentă a concentraţiilor plasmatice ale testosteronului pe durata tratamentului de întreţinere. Se recomandă măsurarea în mod regulat a concentraţiilor plasmatice de testosteron. Măsurarea trebuie efectuată spre sfârşitul intervalului de injectare luându-se în considerare şi simptomatologia clinică. Concentraţiile plasmatice trebuie să se încadreze în treimea inferioară a intervalului normal. Concentraţiile plasmatice mai mici decât valorile normale indică necesitatea reducerii intervalului dintre administrări. În cazul unor concentraţii plasmatice mari, poate fi luată în considerare o mărire a intervalului dintre administrări.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi

Nebido nu este indicat pentru utilizare la copii şi adolescenţi şi nu a fost evaluată clinic administrarea la bărbaţi sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Datele limitate nu sugerează necesitatea de ajustare a dozei la pacienţii în vârstă (vezi pct. 4.4).

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienţii cu afecţiuni hepatice. Utilizarea Nebido este contraindicată în cazul pacienţilor de sex masculin cu tumori hepatice prezente sau în antecedente (vezi pct. pct. 4.3).

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu au fost efectuate studii la pacienţi cu afecţiuni renale.

Mod de administrare
Administrare intramusculară.

Injecţiile trebuie admnistrate foarte lent (peste două minute). Nebido se administrează strict prin injecţie intramusculară. Trebuie acordată atenţie pentru a injecta Nebido profund în muşchiul fesier, după ce au fost luate măsurile uzuale de precauţie pentru administrarea intramusculară. Trebuie avută o atenţie specială pentru a evita injectarea intravasculară (vezi pct. 4.4 „Administrarea”). Conţinutul unei fiole/unui flacon se va injecta intramuscular imediat după deschidere (Pentru fiolă vezi pct. 6.6 pentru instrucţiuni privind deschiderea fiolei în siguranţă).

4.3 Contraindicaţii

Utilizarea Nebido este contraindicată la bărbaţii cu:
- carcinoame androgen-dependente de prostată sau de glandă mamară la bărbat
- tumori hepatice în antecedente sau prezente
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1

Este contraindicată utilizarea Nebido la femei.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Nebido nu este indicat pentru utilizare la copii şi adolescenţi.

Nebido trebuie utilizat doar în cazul în care hipogonadismul (hiper- şi hipogonadotrofic) a fost demonstrat şi în cazul în care altă etiologie responsabilă de aceste simpotome a fost exclusă înaintea începerii tratamentului. Insuficienţa secreţiei de testosteron trebuie demonstrată în mod clar prin

tabloul clinic (regresia caracteristicilor sexuale secundare, modificarea compoziţiei corporale, astenie, scăderea libido-ului, disfuncţie erectilă etc.) şi confirmată de două măsurători separate ale testosteronului sanguin.

Pacienţi vârstnici

Experiența utilizării Nebido privind siguranța și eficiența la persoanele de peste 65 de ani este limitată. În momentul actual nu există un consens în ceea ce privește valorile de referință ale testosteronului pentru diferite grupe de vârstă. Totuși, trebuie ținut cont de faptul că valorile fiziologice de testosteron scad pe măsura înaintării în vârstă.

Examinarea medicală și testele de laborator

Examinarea medicală
Înainte de inițierea tratamentului cu testosteron, toți pacienții trebuie examinați cu atenție pentru a exclude riscul prezenței unui cancer de prostată. Se recomandă monitorizarea regulată și atentă a prostatei și a sânilor conform recomandărilor (tușeu rectal și valorile serice ale PSA) în cazul pacienților care primesc tratament cu testosteron, cel puțin o dată pe an și de două ori pe an în cazul pacienților vârstnici și în cazul celor cu factori de risc (factori de risc clinici sau familiali). Trebuie ținut cont de recomandările din ghidurile locale pentru monitorizarea siguranței tratamentului de substituție cu testosteron.

Testele de laborator
Valoarea testosteronului trebuie evaluată în momentul inițial și la intervale regulate. Medicii trebuie să ajusteze doza fiecărui pacient pentru a asigura menținerea valorilor de testosteron la valori fiziologice. În cazul pacienților care urmează tratament androgenic pe termen lung, următoarele teste de laborator trebuie evaluate în mod regulat: valorile de hemoglobină și hematocrit, teste ale funcției hepatice și ale profilului lipidic (secțiunea 4.8).

Toate evaluările testosteronului ar trebui efectuate în același laborator, ținând cont de variabilitatea valorilor în funcție de laborator.

Tumori

Androgenii pot accelera dezvoltarea unui cancer de prostată sub-clinic şi a hiperplaziei benigne de prostată.

Nebido trebuie utilizat cu atenție în cazul pacienților care au cancer de prostată expuși riscului de hipercalcemie (și asociat cu hipercalciurie), din cauza metastazelor osoase. Se recomandă monitorizarea regulată a valorilor serice a concentrației de calciu la acești pacienți.

Au fost raportate cazuri de tumori hepatice benigne și maligne în rândul utilizatorilor de substanțe hormonale precum sunt cele pe bază de androgeni. În cazul în care apar acuze la nivelul abdomenului superior, creșterea în volum a ficatului sau când apar semne de hemoragie intra-abdominală în cazul bărbaților care utilizează Nebido, existența unei tumori hepatice trebuie inclusă în diagnosticul diferențial.

Insuficienţă cardiacă, hepatică sau renală

În cazul pacienților care prezintă insuficiență cardiacă severă, hepatică sau renală sau boală cardiacă ischemică, tratamentul cu testosteron poate determina complicații severe caracterizate prin edem cu sau fără insuficiență cardiacă congestivă. În aceste cazuri, tratamentul ar trebui imediat întrerupt.

Insuficiența hepatică sau renală

Nu există studii efectuate care să demonstreze eficacitatea şi siguranţa acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Ca urmare, tratamentul de substituţie cu testosteron trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă cardiacă

Trebuie acordată atenție cazurilor în care pacienții sunt predispuși la apariția edemelor, de exemplu cei care prezintă insuficiență cardiacă severă, hepatică sau renală sau au boală cardiacă ischemică, întrucât tratamentul cu androgeni poate duce la creşterea retenţiei de sodiu sau apă. În cazul complicaţiilor severe, caracterizate prin edem cu sau fără insuficienţă cardiacă congestivă, tratamentul trebuie oprit imediat (vezi pct. 4.8).

Testosteronul poate determina o creștere a tensiunii arteriale, iar Nebido trebuie utilizat cu precauție la bărbații cu hipertensiune arterială.

Tulburări de coagulare

Ca regulă generală, trebuie observate întotdeauna limitările injecţiilor intramusculare la pacienţii cu tulburări de coagulare a sângelui dobândite sau transmise genetic.

S-a raportat faptul că testosteronul şi derivaţii acestuia cresc activitatea anticoagulantelor orale derivaţi cumarinici (vezi punctul 4.5).

Testosteronul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu trombofilie sau factori de risc pentru tromboembolism venos (TEV), deoarece studiile după punerea pe piață și rapoartele au evidenţiat reacții adverse trombotice (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar, tromboză oculară) la acești pacienți în timpul tratamentului cu testosteron. La pacienții cu trombofilie, cazurile de TEV au fost raportate chiar și sub tratament anticoagulant, așadar continuarea tratamentului cu testosteron după primul eveniment trombotic trebuie evaluată cu precauție. În cazul continuării tratamentului, trebuie luate măsuri suplimentare pentru a micșora riscul individual de TEV.

Alte situații clinice

Nebido trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu epilepsie și migrenă, deoarece aceste afecțiuni se pot agrava.

Îmbunătățirea sensibilității la insulină poate să apară la pacienţii trataţi cu androgeni la care se obţin concentraţii plasmatice normale ale nivelului testosteronului în urma tratamentului de substituţie. Prin urmare, poate fi necesară scăderea dozei de agenți hipoglicemici.

Anumite semne clinice: iritabilitate, nervozitate, creştere în greutate, erecții prelungite sau frecvente, pot indica expunerea excesivă la androgeni, necesitând ajustarea dozelor.

Poate fi potențată o apnee în somn pre-existentă.

Sportivii cărora li se administrează tratament de substituție cu testosteron în caz de hipogonadism masculin primar și secundar trebuie avertizați că acest medicament conține o substanță activă care poate produce o reacție pozitivă la testele anti-doping.

Nu se recomandă tratamentul cu androgenii pentru dezvoltarea musculară la persoanele sănătoase sau pentru îmbunătățirea abilităților fizice.

Tratamentul cu Nebido trebuie întrerupt definitiv dacă simptomele expunerii excesive la androgen persistă sau reapar în timpul tratamentului cu doza recomandată.

Abuzul de droguri și dependența

Testosteronul face subiectul abuzului, de obicei în doze mai mari decât cele recomandate pentru indicația (indicațiile) aprobate și în combinație cu alți steroizi androgeni anabolizanți. Abuzul de testosteron și de alți steroizi anabolici androgeni poate duce la reacții adverse grave, inclusiv: reacții adverse cardiovasculare (cu rezultate letale în unele cazuri), evenimente hepatice și/sau psihiatrice. Abuzul de testosteron poate duce la simptome de dependență și de abstinență după reducerea semnificativă a dozei sau întreruperea bruscă a utilizării. Abuzul de testosteron și alți steroizi androgeni anabolici prezintă riscuri grave pentru sănătate și trebuie descurajat.

Administrarea

Similar tuturor soluţiilor uleioase, Nebido trebuie injectat strict intramuscular şi foarte lent (peste 2 minute). În cazuri rare, microembolismul pulmonar al soluţiilor uleioase poate determina simptome cum sunt tuse, dispnee, indispoziţie, hiperhidroză, durere toracică, ameţeli, paraestezie sau sincopă. Aceste reacţii pot apărea în timpul sau imediat după injectare şi sunt reversibile. În consecinţă, pacientul trebuie supravegheat în timpul şi imediat după administrarea fiecărei injecţii pentru a permite identificarea din timp a posibilelor semne şi simptome ale microembolismului pulmonar dat de soluţiile uleioase. Tratamentul este de obicei de susţinere a funcţiilor vitale, cum este administrarea oxigenului suplimentar.

Au fost raportate reacţii anafilactice suspectate după injectarea Nebido.

Informații referitoare la excipienți

Acest medicament conține 2000 mg benzoat de benzil în fiecare 4 ml de soluție din fiolă/flacon care este echivalentul a 500 mg/ml.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Anticoagulante orale

S-a raportat că testosteronul şi derivaţii săi cresc activitatea anticoagulantelor orale de tipul derivaţilor cumarinci. Pacienţii cărora li se administrează anticogulante orale necesită o monitorizare atentă, în special la începutul sau la sfârşitul tratamentului cu androgeni. Se recomandă intensificarea monitorizării timpului de protrombină şi a determinărilor valorilor INR.

Alte interacţiuni

Administrarea concomitentă de testosteron cu ACTH sau corticosteroizi poate accentua formarea de edeme; drept urmare, aceste substanţe trebuie administrate cu atenţie, în special la pacienţii cu afecţiuni cardiace sau hepatice sau la pacienţii predispuşi la edeme.

Modificări ale testelor de laborator: androgenii pot scădea concentraţiile globulinei de legare a tiroxinei, rezultând în scăderi ale nivelelor serice ale T4 şi creşterea captării de T3 şi T4 la nivelul rășinilor. Nivelele hormonului tiroidian liber rămân neschimbate şi nu există dovezi clinice pentru disfuncţia glandei tiroide.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Fertilitatea

Terapia de substituţie a testosteronului poate reduce reversibil spermatogeneza (vezi pct. 4.8 şi pct. 5.3).

Sarcina şi alăptarea

Nebido nu este indicat la femei şi nu trebuie administrat la gravide sau la femeile care alăptează, vezi pct. 4.3.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nebido nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Referitor la reacţiile adverse asociate utilizării androgenilor, vă rugăm să consultaţi şi pct. 4.4.

Cele mai frecvente reacţii adverse în timpul tratamentului cu Nebido sunt acneea şi durere la locul de injectare.
Microembolismul pulmonar determinat de soluțiile uleioase poate duce în rare cazuri la simptome și semne precum tusea, dispneea, stare de rău, hiperhidroză, durere la nivel toracic, amețeală, parestezie sau sincopă. Aceste reacții pot apărea în timpul sau imediat după injectare și sunt fenomene reversibile. Cazurile suspectate ca fiind microembolism pulmonar la soluție uleioasă au fost rar raportate de către companie sau de către raportor în timpul studiilor clinice (în ⩾ 1/10.000 și < 1/1.000 injecții), situație similară cu experiența postmarketing (secțiunea 4.4).

Au fost raportate reacții anafilactice suspectate după injecția cu Nebido.

Androgenii pot accelera progresia unui cancer de prostată sub-clinic și a hiperplaziei benigne de prostată.

În Tabelul 1 sunt prezentate reacţiile adverse la medicament (RAM) pe baza sistemelor de organe după clasificarea MedDRA raportate cu Nebido. Frecvenţele se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt definite ca fiind Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100) și rare (≥ 1/10000 și < 1/1000). RAM au fost înregistrate în şase studii clinice (N = 422) şi sunt considerate ca fiind cel puţin legate cauzal de Nebido.

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Tabelul 1: Frecvenţa relativă a RAM la bărbaţi, clasificare MedDRA – pe baza datelor colectate din şase studii clinice, N = 422 (100%), de exemplu, N=302 bărbați hipogonadici tratați cu 4 ml i.m. și N=120 tratați cu 3 ml TU (testosteron undecanoat) 250 mg/ml

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)**	**Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)**	**Rare (≥1/10000 şi <1/1000)**
Tulburări ale sângelui şi sistemului limfatic	Policitemie Creşterea valorilor hematocritului* Creşterea numărului de eritrocite* Creşterea valorilor hemoglobinei*		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Creşterea în greutate	Creşterea apetitului alimentar Creşterea hemoglobinei glicate Hipercolesterolemie	

		Creşterea concentraţiilor serice ale trigliceridelor Creşterea concentraţiilor serice ale colesterolului	
Tulburări psihice		Depresie Tulburări emoţionale Insomnie Agitaţie Agresivitate Iritabilitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Migrene Tremor	
Tulburări vasculare	Bufeuri	Afecţiuni cardiovasculare Hipertensiune arterială Ameţeli	
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Bronşită Sinuzită Tuse Dispnee Sforăit Disfonie	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greaţă	
Tulburări hepatobiliare		Modificări ale testelor hepatice Creşterea concentraţiei serice a ASAT	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Acnee	Alopecie Eritem Erupţie cutanată[1] Prurit Tegumente uscate	
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Artralgie Dureri în extremităţi Afecţiune musculară[2] Rigiditate musculo-scheletală Creşterea creatin-fosfokinazei	
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Reducerea fluxului urinar Retenţie urinară Afecţiuni ale tractului urinar Nicturie Disurie	
Tulburări ale aparatului genital şi ale sânului	Creşterea antigenului specific prostatei Modificări ale prostatei la examinarea prostatei Hiperplazie benignă de prostată	Displazie prostatică Indurarea prostatei Prostatită Afecţiuni prostatice Tulburare a libidoului Dureri testiculare Întărirea sânilor Dureri ale sânilor Ginecomastie	

		Creşterea estradiolului Creşterea testosteronului în sânge	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Diverse tipuri de reacţii la locul de injectare[3]	Oboseală Astenie Hiperhidroză[4]	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură			Microembolism pulmonar dat de soluţia uleioasă**

* Frecvenţa respectivă a fost observată în legătură cu utilizarea medicamentelor care conţin testosteron.
** Frecvenţa se bazează pe numărul injectărilor.

Este prezentat cel mai apropiat termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacţie adversă. Sinonimele sau stările aferente nu sunt prezentate, dar trebuie luate în considerare.

[1] Erupție inclusiv erupție de tip papular
[2] Afecțiune musculară: spasm muscular, întindere musculară și mialgie
[3] Diferite tipuri de reacții la locul injectării: durere, disconfort, prurit, eritem, hemtatom, iritație, reacție la locul injectării
[4] Hiperhidroză: hiperhidroză și transpirații nocturne

Descrierea reacțiilor adverse specificate

În cazuri rare, microembolismul pulmonar determinat de soluţiile uleioase poate duce la semne şi simptome cum ar fi tusea, dispneea, indispoziţia, hiperhidroza, dureri de piept, ameţeală, parestezie sau sincopă. Aceste reacţii se pot produce în timpul sau imediat după injectare şi sunt reversibile. În studiile clinice au fost raportate rar cazurile suspectate de către companie sau de către raportor ca prezentând microembolism pulmonar la soluţii uleioase (în ≥ 1/10000 şi < 1/1000 injectări) situație similară rezultată și din experienţa post-comercializare (vezi pct. 4.4).

În plus, faţă de reacţiile adverse menţionate mai sus, au fost raportate nervozitate, ostilitate, apnee în somn, diverse reacţii cutanate incluzând seboreea, hirsutism, creşterea frecvenţei erecţiilor, şi în cazuri foarte rare, icter în timpul tratamentului cu preparate ce conţin testosteron.

Tratamentul cu doze mari de preparate pe bază de testosteron, în general, întrerupe în mod reversibil sau reduce spermatogeneza, reducând astfel dimensiunea testiculelor; tratamentul de substituţie cu testosteron în caz de hipogonadism poate duce în situaţii rare la erecţii persistente, dureroase (priapism). Administrarea de doze mari sau pe termen lung creşte în mod ocazional apariţia retenţiei de apă şi a edemelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt necesare măsuri terapeutice speciale în afară de întreruperea tratamentului cu testosteron sau reducerea dozei.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: androgeni, derivaţi de 3-oxoandrosten (4)
Codul ATC: G03BA03

Undecanoatul de testosteron este un ester al androgenului natural, testosteronul. Forma activă, testosteronul, rezultă prin clivarea catenei laterale.

Testosteronul este cel mai important androgen masculin, sintetizat în principal în testicule, şi într-o cantitate mai mică în cortexul glandelor suprarenale.

Testosteronul este responsabil pentru exprimarea caracteristicilor masculine în timpul vieţii fetale, copilăriei timpurii şi dezvoltării la pubertate, iar ulterior pentru menţinerea fenotipului masculin şi al funcţiilor androgen-dependente (de exemplu, spermatogeneza, glandele sexuale accesorii). Exercită şi alte funcţii, de exemplu, la nivelul pielii, muşchilor, sistemului osos, rinichilor, ficatului, măduvei osoase şi la nivelul SNC.

În funcţie de organul ţintă, spectrul activităţilor testosteronului este în special androgenic (de exemplu, prostata, vezicule seminale, epididim) sau anabolizant proteic (la nivel muscular, sistem osos, hematopoeză, rinichi, ficat).

Efectele testosteronului în anumite organe apar după conversia periferică a testosteronului în estradiol, care se leagă de receptorii estrogenului în nucleul celulei ţintă, de exemplu glanda pituitară, ţesut adipos, creier, oase şi celule testiculare Leydig.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Nebido este un preparat retard de undecanoat de testosteron, cu administrare intramusculară şi care evită astfel fenomenul de prim-pasaj hepatic. În urma injectării intramusculare de undecanoat de testosteron sub formă de soluţie uleioasă, compusul este eliberat treptat din preparatul retard şi este clivat aproape în totalitate în testosteron şi acid undecanoic.
O creştere a concentraţiilor serice de testosteron peste valorile bazale poate fi măsurată după o zi de la administrare.

Concentrația la starea de echilibru

După prima injectare intramusculară a 1000 mg de testosteron undecanoat bărbaţilor cu hipogonadism, s-au obţinut valori medii ale C_{max} de 38 nmol/l (11 ng/ml) la 7 zile. Cea de-a doua doză a fost administrată la 6 săptămâni după prima injecţie şi s-au obţinut concentraţii maxime de testosteron de aproximativ 50 nmol/l (15 ng/ml). S-a păstrat un interval constant de administrare de 10 săptămâni pe durata următoarelor 3 administrări, concentrații constante au fost obţinute între cea de-a treia şi a cincea administrare. Valorile medii ale C_{max} şi C_{min} de testosteron la starea de echilibru au fost de aproximativ 37 (11 ng/ml) şi 16 nmol/l (5 ng/ml). Variabiliatea mediană intra- şi interindividuală (coeficient de variabilitate, %) ale valorilor C_{min} a fost 22% (interval: 9-28%) şi respectiv 34 % (interval: 25-48%).

Distribuţie

În serul uman, aproximativ 98% din testosteronul circulant este legat de SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) și de albumină. Numai fracţiunea liberă a testosteronului este considerată biologic activă. După administrarea intravenoasă de testosteron la persoanele în vârstă, timpul de înjumătățire pentru testosteron a fost de aproximativ o oră și volumul aparent de distribuţie de aproximativ 1,0 l/kg.

Metabolizare

Testosteronul, obţinut prin clivarea esterului din compusul undecanoat de testosteron, este metabolizat şi excretat în mod similar cu testosteronul endogen. Acidul undecanoic este metabolizat prin β-oxidare, în acelaşi mod ca şi alţi acizi carboxilici alifatici. Principalii metaboliţi ai testosteronului sunt estradiolul şi dihidrotestosteronul.

Eliminare

Testosteronul este metabolizat hepatic şi extrahepatic. După administrarea de testosteron radiomarcat, aproximativ 90% din substanţa radioactivă se elimină urinar, sub formă de glucuronoconjugat şi acid sulfuric, iar 6% se elimină în fecale după efectuarea circuitului enterohepatic. Metaboliţii urinari includ androsteronul şi etiocolanolonul. În urma administrării intramusculare a acestei formule retard, viteza de eliberare este caracterizată printr-un timp de înjumătățire de 90 ± 40 de zile.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Studiile toxicologice nu au evidențiat alte efecte decât cele care pot fi explicate pe baza profilului hormonal al Nebido.

Folosind modelul de mutaţie inversă (testul Ames), s-a dovedit faptul că testosteronul nu este mutagen in vitro sau pe celulele ovariene ale femelei de hamster. A fost găsită o relaţie între tratamentul cu androgeni şi anumite tipuri de cancer în studiile efectuate pe animalele de laborator. Datele experimentale obţinute la șobolani au arătat creșterea incidenței cancerului de prostată după tratamentul cu testosteron.

Hormonii sexuali sunt cunoscuţi pentru a facilita dezvoltarea anumitor tumori induse de agenţi carcinogenici cunoscuţi, însă nu se cunoaşte relevanţa clinică.

Studiile de fertilitate pe rozătoare şi primate au arătat că tratamentul cu testosteron poate afecta fertilitatea prin suprimarea spermatogenezei într-o modalitate dependentă de doză.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Benzoat de benzil
Ulei de ricin rafinat

6.2 Incompatibilităţi

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Fiolă

Cutie cu o fiolă din sticlă brună (tip I), cu capacitate de 5 ml, conţinând 4 ml soluţie injectabilă.
Mărimea ambalajului: 1 x 4 ml

Flacon

Cutie cu un flacon din sticlă brună (tip I), cu capacitate de 6 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă, conţinând 4 ml soluţie injectabilă.
Mărimea ambalajului: 1 x 4 ml

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

La temperaturi scăzute, proprietățile acestei soluții pe bază de ulei se pot modifica temporar (de exemplu, vâscozitate crescută, aspect nebulos). Dacă se păstrează la temperatură scăzută, medicamentul trebuie adus înainte de utilizare la temperatura camerei sau la temperatura corpului.

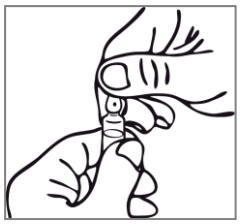
Soluţia pentru injectare intramusculară trebuie să fie inspectată vizual înainte de utilizare; se vor utiliza doar soluţiile clare, fără particule vizibile.

Medicamentul este de unică folosinţă; soluţia neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu prevederile locale.

Fiolă

Notă privind manipularea fiolei cu tăiere într-un singur punct:

Există un marcaj dedesubtul punctului colorat de pe fiolă, prin care se elimină necesitatea de a pili gâtul fiolei. Înainte de deschidere, asiguraţi-vă că orice cantitate de soluţie din partea superioară a fiolei ajunge în partea inferioară a acesteia. Pentru a deschide, folosiţi ambele mâini; în timp ce ţineţi partea inferioară a fiolei într-o mână, folosiţi cealaltă mână pentru a secţiona şi îndepărta partea superioară a fiolei în direcţia opusă punctului colorat.



Flacon

Flaconul este doar pentru unică administrare. Conţinutul flaconului trebuie administrat intramuscular imediat după aspirarea acestuia în seringă. După îndepărtarea capacului de plastic (A) nu îndepărtați inelul de metal (B) sau capacul de sertizare (C).

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6, 52078
Aachen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

14072/2021/01 – cutie cu o fiolă
14072/2021/02 – cutie cu un flacon

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Februarie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.