

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nebido 1000 mg/4 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție injectabilă conține undecanoat de testosteron 250 mg corespunzător la testosteron 157,9 mg.

Fiecare fiolă/flacon cu 4 ml soluție injectabilă conține 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 excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Inițierea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului și în timpul inițierii acestuia trebuie măsurate concentrațiile plasmatice de testosteron. În funcție de valorile de testosteron seric și 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 concentrații de testosteron suficiente în starea de echilibru.

Tratamentul de întreținere și individualizarea tratamentului

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

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nebido nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți și nu a fost evaluată clinic administrarea la bărbați sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Pacienți cu insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu afecțiuni renale.

Mod de administrare

Administrare intramusculară.

Injecțiile trebuie administrate foarte lent (peste două minute). Nebido se administrează strict prin injecție intramusculară. Trebuie acordată atenție pentru a injecta Nebido profund în mușchiul fesier, după ce au fost luate măsurile uzuale de precauție pentru administrarea intramusculară. Trebuie avută o atenție specială pentru a evita injectarea intravasculară (vezi pct. 4.4 „Administrarea”). Conținutul unei fiole/unui flacon se va injecta intramuscular imediat după deschidere (Pentru fiolă vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind deschiderea fiolei în siguranță).

4.3 Contraindicații

Utilizarea Nebido este contraindicată la bărbații cu:

- carcinoame androgen-dependente de prostată sau de glandă mamară la bărbat
- tumori hepatice în antecedente sau prezente
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Este contraindicată utilizarea Nebido la femei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nebido nu este indicat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Nebido trebuie utilizat doar în cazul în care hipogonadismul (hiper- și hipogonadotrofic) a fost demonstrat și în cazul în care altă etiologie responsabilă de aceste simptome a fost exclusă înaintea începerii tratamentului. Insuficiența secreției de testosteron trebuie demonstrată în mod clar prin tabloul

clinic (regresia caracteristicilor sexuale secundare, modificarea compoziției corporale, astenie, scăderea libido-ului, disfuncție erectilă etc.) și confirmată de două măsurători separate ale testosteronului sanguin.

Pacienți 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 și 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.

Insuficiență 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 și siguranța acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Ca urmare, tratamentul de substituție cu testosteron trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență 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 creșterea retenției de sodiu sau apă. În cazul complicațiilor severe, caracterizate prin edem cu sau fără insuficiență 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 injecțiilor intramusculare la pacienții cu tulburări de coagulare a sângelui dobândite sau transmise genetic.

S-a raportat faptul că testosteronul și derivații acestuia cresc activitatea anticoagulantelor orale derivați cumarinici (vezi punctul 4.5).

Testosteronul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu trombofilie sau factori de risc pentru tromboembolism venos (TEV), deoarece studiile după punerea pe piață și rapoartele au evidențiat 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 pacienții tratați cu androgeni la care se obțin concentrații plasmatice normale ale nivelului testosteronului în urma tratamentului de substituție. Prin urmare, poate fi necesară scăderea dozei de agenți hipoglicemici.

Anumite semne clinice: iritabilitate, nervozitate, creștere 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 abținere 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 soluțiilor uleioase, Nebido trebuie injectat strict intramuscular și foarte lent (peste 2 minute). În cazuri rare, microembolismul pulmonar al soluțiilor uleioase poate determina simptome cum sunt tuse, dispnee, indispoziție, hiperhidroză, durere toracică, amețeli, paraestezie sau sincopă. Aceste reacții pot apărea în timpul sau imediat după injectare și sunt reversibile. În consecință, pacientul trebuie supravegheat în timpul și imediat după administrarea fiecărei injecții pentru a permite identificarea din timp a posibilelor semne și simptome ale microembolismului pulmonar dat de soluțiile uleioase. Tratamentul este de obicei de susținere a funcțiilor vitale, cum este administrarea oxigenului suplimentar.

Au fost raportate reacții 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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

S-a raportat că testosteronul și derivații săi cresc activitatea anticoagulantelor orale de tipul derivaților cumarinci. Pacienții cărora li se administrează anticoagulante orale necesită o monitorizare atentă, în special la începutul sau la sfârșitul tratamentului cu androgeni. Se recomandă intensificarea monitorizării timpului de protrombină și a determinărilor valorilor INR.

Alte interacțiuni

Administrarea concomitentă de testosteron cu ACTH sau corticosteroizi poate accentua formarea de edeme; drept urmare, aceste substanțe trebuie administrate cu atenție, în special la pacienții cu afecțiuni cardiace sau hepatice sau la pacienții predispuși la edeme.

Modificări ale testelor de laborator: androgenii pot scădea concentrațiile globulinei de legare a tiroxinei, rezultând în scăderi ale nivelurilor serice ale T4 și creșterea captării de T3 și T4 la nivelul rășinilor. Nivelele hormonului tiroidian liber rămân neschimbate și nu există dovezi clinice pentru disfuncția glandei tiroide.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Terapia de substituție a testosteronului poate reduce reversibil spermatogeneza (vezi pct. 4.8 și pct. 5.3).

Sarcina și alăptarea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nebido nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Referitor la reacțiile adverse asociate utilizării androgenilor, vă rugăm să consultați și pct. 4.4.

Cele mai frecvente reacții adverse în timpul tratamentului cu Nebido sunt acneea și 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, amețelă, 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 $\geq 1/10.000$ 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 reacțiile adverse la medicament (RAM) pe baza sistemelor de organe după clasificarea MedDRA raportate cu Nebido. Frecvențele se bazează pe datele din studiile clinice și sunt definite ca fiind Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). RAM au fost înregistrate în șase studii clinice (N = 422) și sunt considerate ca fiind cel puțin legate cauzal de Nebido.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 1: Frecvența relativă a RAM la bărbați, clasificare MedDRA – pe baza datelor colectate din șase 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 și organe | Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) | Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) |
|--|---|---|---|
| Tulburări ale sângelui și sistemului limfatic | Policitemie Creșterea valorilor hematocritului* Creșterea numărului de eritrocite* Creșterea valorilor hemoglobinei* | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | Hipersensibilitate | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Creșterea în greutate | Creșterea apetitului alimentar Creșterea hemoglobinei glicate Hipercolesterolemie | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | | Creșterea concentrațiilor serice ale trigliceridelor Creșterea concentrațiilor serice ale colesterolului | |
| Tulburări psihice | | Depresie Tulburări emoționale Insomnie Agitație Agresivitate Iritabilitate | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | Cefalee Migrene Tremor | |
| Tulburări vasculare | Bufeuri | Afecțiuni cardiovasculare Hipertensiune arterială Amețeli | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Bronșită Sinuzită Tuse Dispnee Sforăit Disfonie | |
| Tulburări gastro-intestinale | | Diaree Greață | |
| Tulburări hepatobiliare | | Modificări ale testelor hepatice Creșterea concentrației serice a ASAT | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Acnee | Alopecie Eritem Erupție cutanată ¹ Prurit Tegumente uscate | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | Artralgie Dureri în extremități Afecțiune musculară ² Rigiditate musculo-scheletală Creșterea creatin-fosfokinazei | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | Reducerea fluxului urinar Retenție urinară Afecțiuni ale tractului urinar Nicturie Disurie | |
| Tulburări ale aparatului genital și ale sânului | Creșterea antigenului specific prostatei Modificări ale prostatei la examinarea prostatei Hiperplazie benignă de prostată | Displazie prostatică Indurarea prostatei Prostatită Afecțiuni prostatice Tulburare a libidoului Dureri testiculare Întărirea sânilor Dureri ale sânilor Ginecomastie | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| | | Creșterea estradiolului Creșterea testosteronului în sânge | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Diverse tipuri de reacții la locul de injectare ³ | Oboseală Astenie Hiperhidroză ⁴ | |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedură | | | Microembolism pulmonar dat de soluția uleioasă** |

* Frecvența respectivă a fost observată în legătură cu utilizarea medicamentelor care conțin testosteron.

** Frecvența se bazează pe numărul injectărilor.

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

¹ Erupecie inclusiv erupecie de tip papular

² Afecciiune 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 soluțiile uleioase poate duce la semne și simptome cum ar fi tusea, dispneea, indispoziția, hiperhidroza, dureri de piept, amețea, parestezie sau sincopă. Aceste reacții se pot produce în timpul sau imediat după injectare și sunt reversibile. În studiile clinice au fost raportate rar cazurile suspectate de către companie sau de către raportor ca prezentând microembolism pulmonar la soluții uleioase (în $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ injectări) situație similară rezultată și din experiența post-comercializare (vezi pct. 4.4).

În plus, față de reacțiile adverse menționate mai sus, au fost raportate nervozitate, ostilitate, apnee în somn, diverse reacții cutanate incluzând seboreea, hirsutism, creșterea frecvenței erecțiilor, și în cazuri foarte rare, icter în timpul tratamentului cu preparate ce conțin 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 substituție cu testosteron în caz de hipogonadism poate duce în situații rare la erecții persistente, dureroase (priapism). Administrarea de doze mari sau pe termen lung crește în mod ocazional apariția retenției de apă și a edemelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 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. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: androgeni, derivați de 3-oxoandrogen (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, și într-o cantitate mai mică în cortexul glandelor suprarenale.

Testosteronul este responsabil pentru exprimarea caracteristicilor masculine în timpul vieții fetale, copilăriei timpurii și dezvoltării la pubertate, iar ulterior pentru menținerea fenotipului masculin și al funcțiilor androgen-dependente (de exemplu, spermatogeneza, glandele sexuale accesorii). Exerciță și alte funcții, de exemplu, la nivelul pielii, mușchilor, sistemului osos, rinichilor, ficatului, măduvei osoase și la nivelul SNC.

În funcție de organul țintă, spectrul activităților testosteronului este în special androgenic (de exemplu, prostata, veziculele 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 țintă, de exemplu glanda pituitară, țesut adipos, creier, oase și celulele testiculare Leydig.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nebido este un preparat retard de undecanoat de testosteron, cu administrare intramusculară și care evită astfel fenomenul de prim-pasaj hepatic. În urma injectării intramusculare de undecanoat de testosteron sub formă de soluție uleioasă, compusul este eliberat treptat din preparatul retard și este clivat aproape în totalitate în testosteron și acid undecanoic.

O creștere a concentrațiilor serice de testosteron peste valorile bazale poate fi măsurată după o zi de la administrare.

Concentrația la starea de echilibru

După prima injecție intramusculară a 1000 mg de testosteron undecanoat bărbaiților cu hipogonadism, s-au obținut 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 injecție și s-au obținut concentrații 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 obținute între cea de-a treia și a cincea administrare. Valorile medii ale C_{max} și C_{min} de testosteron la starea de echilibru au fost de aproximativ 37 (11 ng/ml) și 16 nmol/l (5 ng/ml). Variabilitatea mediană intra- și interindividuală (coeficient de variabilitate, %) ale valorilor C_{min} a fost 22% (interval: 9-28%) și respectiv 34 % (interval: 25-48%).

Distribuție

În serul uman, aproximativ 98% din testosteronul circulant este legat de SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) și de albumină. Numai fracțiunea 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 distribuție de aproximativ 1,0 l/kg.

Metabolizare

Testosteronul, obținut prin clivarea esterului din compusul undecanoat de testosteron, este metabolizat și excretat în mod similar cu testosteronul endogen. Acidul undecanoic este metabolizat prin β -oxidare, în același mod ca și alți acizi carboxilici alifatici. Principalii metaboliți ai testosteronului sunt estradiolul și dihidrotestosteronul.

Eliminare

Testosteronul este metabolizat hepatic și extrahepatic. După administrarea de testosteron radiomarcant, aproximativ 90% din substanța radioactivă se elimină urinar, sub formă de glucuronoconjugat și acid sulfuric, iar 6% se elimină în fecale după efectuarea circuitului enterohepatic. Metaboliții urinari includ androsteronul și 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 siguranță

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

Folosind modelul de mutație 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 relație între tratamentul cu androgeni și anumite tipuri de cancer în studiile efectuate pe animalele de laborator. Datele experimentale obținute la șobolani au arătat creșterea incidenței cancerului de prostată după tratamentul cu testosteron.

Hormonii sexuali sunt cunoscuți pentru a facilita dezvoltarea anumitor tumori induse de agenți carcinogenici cunoscuți, însă nu se cunoaște relevanța clinică.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Benzoat de benzil
Ulei de ricin rafinat

6.2 Incompatibilități

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 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni 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.

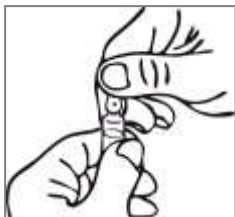
Soluția pentru injectare intramusculară trebuie să fie inspectată vizual înainte de utilizare; se vor utiliza doar soluțiile clare, fără particule vizibile.

Medicamentul este de unică folosință; soluția 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, asigurați-vă că orice cantitate de soluție din partea superioară a fiolei ajunge în partea inferioară a acesteia. Pentru a deschide, folosiți ambele mâini; în timp ce țineți partea inferioară a fiolei într-o mână, folosiți cealaltă mână pentru a secționa și îndepărta partea superioară a fiolei în direcția opusă punctului colorat.



Flacon

Flaconul este doar pentru unică administrare. Conținutul 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. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.