

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Nebido 1000 mg/4 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține testosteron 157,9 mg sub formă de undecanoat de testosteron 250 mg.

Pentru excipienți, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție uleioasă, limpede, gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Terapia de substituție cu testosteron pentru hipogonadismul masculin, după confirmarea deficienței de testosteron în urma examinării clinice și testelor biochimice (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

4.2. Doze și mod de administrare

Administrare intramusculară.

Bărbați adulți și vârstnici

Se administrează injectabil o fiolă de Nebido (care corespunde la 1000 mg de undecanoat de testosteron) la fiecare 10 – 14 săptămâni. Această frecvență de administrare este eficientă în vederea menținerii unei concentrații suficiente de testosteron și nu produce acumularea medicamentului.

Injectiile trebuie efectuate foarte lent. Trebuie avut grijă ca injectarea de Nebido să se facă profund, la nivelul mușchiului fesier, respectând precauțiile obișnuite pentru administrarea intramusculară. O atenție deosebită trebuie acordată pentru evitarea injectării intravasculare. Conținutul unei fiole se va injecta intramuscular, imediat după deschiderea fiolei.

- Inițierea tratamentului

Concentrațiile plasmatice de testosteron trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului și în timpul inițierii acestuia. În funcție de concentrațiile plasmatice de testosteron și de simptomele clinice, primul interval între administrări poate fi redus la minim 6 săptămâni, față de intervalul recomandat pentru tratamentul de întreținere de 10-14 săptămâni. Cu această doză de încărcare, vor putea fi atinse mai rapid concentrații suficiente de testosteron la echilibru.

- Tratamentul de întreținere și individualizarea acestuia

Intervalul dintre administrări trebuie să se încadreze între valorile recomandate de 10-14 săptămâni. Este necesară monitorizarea cu atenție a concentrațiilor plasmatice de testosteron pe parcursul tratamentului de întreținere. Este recomandabilă măsurarea concentrațiilor plasmatice de testosteron în mod regulat. Măsurătorile trebuie efectuate la

sfârșitul intervalului dintre două administrări și trebuie avute în vedere simptomele clinice. Aceste concentrații plasmatică trebuie să se încadreze în treimea inferioară a intervalului valorilor normale. 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.

Copii și adolescenți

Nu este indicată utilizarea Nebido la copii și adolescenți și nu a fost evaluată clinic administrarea la bărbați sub 18 ani.

4.3. Contraindicații

Utilizarea Nebido este contraindicată în: carcinoamele androgen-dependente de prostată sau de glandă mamară a bărbatului; tumori hepatice actuale sau în antecedente; hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4. Atenționări și precauții speciale

Nu se recomandă utilizarea Nebido la copii și adolescenți.

Nebido trebuie utilizat doar dacă hipogonadismul (hiper- și hipogonadotrofic) a fost confirmat și dacă înaintea inițierii tratamentului s-a exclus altă etiologie care ar putea fi responsabilă de simptomatologie. Insuficiența testosteronică trebuie diagnosticată pe baza semnelor clinice (regresia caracterelor sexuale secundare, modificări ale aspectului corpului, astenie, scăderea libidoului, disfuncție erectilă etc.) și confirmată prin două măsurări separate ale concentrațiilor sanguine de testosteron.

Experiența administrării Nebido la pacienții vârstnici de peste 65 de ani este limitată. În prezent, nu există un consens în privința valorilor de referință ale testosteronului în funcție de vârstă. Totuși, trebuie avut în vedere faptul că, în mod fiziologic, concentrațiile plasmatică de testosteron scad odată cu înaintarea în vârstă.

Examenul medical

Înainte de inițierea terapiei cu testosteron, la toți pacienții trebuie efectuată o examinare clinică amănunțită pentru a se exclude riscul existenței unui cancer de prostată. La pacienții care primesc terapie cu testosteron, monitorizarea atentă și regulată a prostatei și a sânilor trebuie efectuată conform metodelor recomandate (tușeu rectal și dozare de PSA plasmatic) cel puțin o dată pe an și de două ori pe an la pacienții vârstnici și la cei care prezintă un risc crescut (cei cu factori de risc clinici sau familiali).

În afara măsurării concentrației de testosteron, la pacienții aflați pe terapie de lungă durată cu androgeni, trebuie verificați periodic următorii parametri biochimici: hemoglobina, hematocritul și testele funcționale hepatice.

Având în vedere variația valorilor de referință între diferite laboratoare, toate dozările de testosteron trebuie efectuate la același laborator.

Tumori

Androgenii pot accelera progresia cancerului de prostată aflat în stadiu subclinic și al hiperplaziei benigne de prostată.

Nebido trebuie folosit cu prudență la pacienții cu cancer, care au risc crescut de hipercalcemie (și hipercalcemie asociată) datorită metastazelor osoase. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor serice de calciu la acești pacienți.

Au fost raportate cazuri rare de tumori hepatice, benigne și maligne, la pacienții care primeau tratament de substituție cu testosteron.

Alte afecțiuni

La pacienții cu insuficiență hepatică, renală sau cardiacă sau boală coronariană, tratamentul cu testosteron poate determina complicații severe manifestate prin edeme, cu sau fără insuficiență cardiacă congestivă. În acest caz, tratamentul trebuie oprit imediat. Nu există studii efectuate pentru a demonstra eficiența și siguranța acestui medicament la pacienții cu afectare renală sau hepatică. Prin urmare, tratamentul de substituție cu testosteron trebuie folosit cu prudență la acești pacienți.

Ca regulă generală, trebuie întotdeauna respectate limitările utilizării de injecții intramusculare la pacienții cu coagulopatii congenitale sau dobândite.

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

La pacienții tratați cu androgeni la care se obțin concentrații plasmatiche normale de testosteron cu terapie de substituție, se poate ameliora sensibilitatea la insulină.

Anumite semne clinice : iritabilitatea, nervozitatea, creșterea în greutate, erecții prelungite sau frecvente, pot indica expunerea excesivă la androgeni, necesitând ajustarea dozelor.

Poate fi potențată apneea în somn preexistentă.

Atleții care primesc terapie de substituție cu testosteron pentru hipogonadism masculin primar sau secundar trebuie preveniți asupra faptului că acest medicament conține o substanță activă care poate produce reacție pozitivă la testarea antidoping.

Androgenii nu sunt potriviți pentru stimularea dezvoltării musculare la persoanele sănătoase sau pentru creșterea capacității fizice.

Tratamentul cu Nebido trebuie întrerupt definitiv dacă simptomele de expunere excesivă la androgeni persistă sau reapar pe parcursul terapiei cu dozele recomandate.

Calea de administrare

Nebido trebuie injectat intramuscular. Experiența a demonstrat că prin administrarea foarte lentă se poate evita apariția reacțiilor de scurtă durată (senzație imperioasă de tuse, accese de tuse, dificultăți respiratorii) care, în rare cazuri, apar în cursul sau imediat după injectarea soluțiilor uleioase.

4.5. Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Anticoagulante orale

S-a raportat că testosteronul și derivații săi cresc activitatea anticoagulantelor orale. Pacienții care primesc anticoagulante orale necesită monitorizare atentă, mai ales la inițierea și la finalul terapiei cu androgeni. Se recomandă intensificarea monitorizării timpului de protrombină și a determinărilor INR-ului.

Alte interacțiuni

Administrarea concomitentă de testosteron și ACTH sau glucocorticoizi poate accentua formarea de edeme; prin urmare, aceste substanțe active trebuie administrate cu prudență, mai ales la pacienții cu afecțiuni hepatice sau cardiace sau la pacienții predispuși la formarea de edeme.

Interacțiuni cu testele de laborator: Androgenii pot scădea concentrațiile proteinei de legare a tiroxinei ducând la scăderea concentrației plasmatiche de T4 total și creșterea captării de T3 și T4 pe rășini. Cu toate acestea, concentrațiile hormonilor tiroidieni liberi rămân nemodificate și nu există semne clinice de disfuncție tiroidiană.

4.6.Sarcina și alăptarea

Nu este indicată utilizarea Nebido la femei; acesta nu trebuie utilizat la femei însărcinate sau care alăptează.

4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nebido nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8.Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă observată a fost durerea la locul injectării (10%).

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice ca având o posibilă legătură cu Nebido (conform sistemului de clasificare HARTS Body System and Dictionary Term):

* Sistem/aparat	Frecvent* (>1/100, < 1/10)
Digestiv	Diaree
Aparat locomotor	Dureri la nivelul membrelor inferioare, artralгии
Sistem nervos	Amețeli, hipersudorație, cefalee
Aparat respirator	Tulburări respiratorii
Pielea și anexele acesteia	Acnee, dureri mamare, ginecomastie, prurit, tulburări cutanate
Urogenital	Dureri testiculare, Tulburări prostatice
Tulburări generale și la locul de administrare	Hematoame subcutanate la locul injectării

*) Din cauza dimensiunii reduse a eșantionului din studii, frecvența fiecărui eveniment advers raportat ca având posibilă legătură causală cu administrarea medicamentului a determinat încadrarea acestora cel puțin la categoria frecvent (>1/100).

În literatură au fost raportate următoarele reacții adverse ale medicamentelor care conțin testosteron:

Sistem/aparat	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Rare cazuri de policitemie (eritrocitoză)
Tulburări de metabolism și nutriție	Creștere în greutate, dezechilibre electrolitice (retenție de sodiu, clor, potasiu, calciu, fosfat anorganic și apă) în timpul tratamentelor de lungă durată sau a celor cu doze mari
Aparat locomotor	Crampe musculare
Sistem nervos	Nervozitate, ostilitate, depresie
Sistem respirator	Apnee de somn
Tulburări hepatobiliare	În cazuri foarte rare: icter și anomalii ale testelor funcționale hepatice
Piele și anexe	Pot să apară diferite reacții cutanate, inclusiv acnee, seboree, și căderea părului (alopecie)
Aparat reproducător și afecțiuni mamare	Modificări ale libidoului, creșterea frecvenței erecțiilor; terapia cu doze

	mari de preparate cu testosteron, în mod obișnuit reduce sau oprește, reversibil, spermatogeneza, ducând astfel la scăderea dimensiunii testiculelor; terapia de substituție cu testosteron pentru hipogonadism poate determina în rare cazuri erecții persistente, dureroase (priapism), tulburări prostatice, cancer de prostată **, obstrucții urinare
Tulburări generale și la locul de administrare	Dozele mari sau administrarea pe termen lung de testosteron cresc uneori incidența retenției hidrice și edemelor; pot să apară reacții de hipersensibilitate

**⁾ Datele despre riscul de cancer de prostată asociat cu terapia testosteronică sunt neconcludente.

4.9. Supradozaj

După supradozaj nu este necesară nici o altă măsură terapeutică specială în afară de oprirea terapiei cu medicament sau de reducerea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Androgeni, 3-oxoandrostren (4) derivați
Cod ATC: G03B A03

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

Testosteronul este cel mai important hormon androgen al bărbatului, fiind sintetizat în principal la nivelul testiculelor, și, într-o mai mică măsură, la nivelul corticosuprarenalei.

Testosteronul este responsabil pentru apariția caracteristicilor masculine în timpul perioadei fetale, în prima copilărie și la pubertate, iar după aceea pentru menținerea fenotipului masculin și a funcțiilor androgen-dependente (de ex. spermatogeneza, glandele sexuale accesorii). De asemenea, îndeplinește diverse funcții, de ex. la nivelul pielii, mușchilor, scheletului, rinichiului, ficatului, măduvei osoase hematogene și SNC.

În funcție de organul țintă, spectrul acțiunilor testosteronului este în principal androgenic (de ex. prostată, vezicule seminale, epididim) sau de stimulare a anabolismului proteic (mușchi, os, hematopoieză, rinichi, ficat).

La nivelul unora dintre organe, efectele testosteronului se manifestă după conversia periferică a testosteronului în estradiol, care se leagă apoi de receptorii estrogenici de la nivelul nucleului celulelor țintă, de ex. hipofiza, țesutul adipos, creierul, oasele 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 de testosteron peste valorile bazale poate fi înregistrată timp de o zi după administrare.

Starea de echilibru

După prima injecție intramusculară cu 1000 de mg de undecanoat de testosteron la bărbați cu hipogonadism, s-au obținut după 7 zile valori medii de C_{max} de 38 nmol/l (11 ng/ml). Cea de-a doua doză s-a administrat la 6 săptămâni după prima injecție și s-au atins concentrațiile maxime de testosteron de aproximativ 50 nmol/l (15 ng/ml). S-a menținut un interval constant de 10 săptămâni între doze pe parcursul următoarelor 3 administrări și s-a atins starea de echilibru între a 3-a și a 5-a administrare. La echilibru, valorile medii ale C_{max} și C_{min} de testosteron au fost de aproximativ 37 nmol/l (11 ng/ml) și, respectiv, 16 nmol/l (5 ng/ml). Variabilitatea intra- și inter-individuală mediană (coeficientul de variație, %) a valorilor C_{min} a fost de 22% (interval: 9-28%) și, respectiv, 34% (interval: 25-48%).

Distribuție

La bărbați, testosteronul circulant seric se leagă în proporție de aproximativ 98% de proteina de legare a hormonului sexual (SHBG) și de albumină. Doar testosteronul liber este considerat biologic activ. După administrarea intravenoasă de testosteron la bărbații vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică al testosteronului a fost de aproximativ o oră și s-a măsurat un volum de distribuție aparent de aproximativ 1,0 l/kg.

Metabolism

Testosteronul, obținut prin clivarea esterului de undecanoat de testosteron, este metabolizat și eliminat similar cu testosteronul endogen. Acidul undecanoic este metabolizat prin β-oxidare similar cu ceilalți acizi carboxilici alifatici. Cei mai importanți metaboliți activi ai testosteronului sunt estradiolul și dihidrotestosteronul.

Eliminare

Testosteronul este metabolizat extensiv hepatic și extrahepatic. După administrarea de testosteron radiomarcant, aproximativ 90% din radioactivitate se elimină urinar, sub formă de glucuronoconjugat și sulfat, iar 6% se elimină în fecale după efectuarea circuitului enterohepatic. Metaboliții urinari includ androsteronul și eticolanolonul. În urma administrării intramusculare a acestui preparat retard, rata de eliberare are un timp de înjumătățire plasmatică de 90±40 zile.

5.3. Date preclinice de siguranță

În studiile toxicologice nu s-au evidențiat alte efecte în afara celor care pot fi explicate de caracteristicile hormonale ale Nebido.

S-a observat că testosteronul nu este mutagenic *in vitro*, folosindu-se modelul mutației inverse (testul Ames) sau celule ovariene de hamster. A fost evidențiată o legătură între tratamentul cu androgeni și anumite cancere în studiile pe animale de laborator. Datele experimentale la șobolan au evidențiat creșterea incidenței cancerului de prostată după tratamentul cu testosteron.

Este cunoscut faptul că hormonii sexuali favorizează dezvoltarea anumitor tumori induse de agenți carcinogenetici cunoscuți. Semnificația clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Studiile de fertilitate la rozătoare și la primate au evidențiat faptul că tratamentul cu testosteron poate afecta fertilitatea prin inhibarea spermatogenezei, de o manieră 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

3 ani.

Produsul trebuie utilizat imediat după deschiderea fiolei.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o fiolă de sticlă brună de 5 ml care conține 4 ml soluție injectabilă.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa

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

Medicamentul este de unică folosință; soluția neutilizată trebuie aruncată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Schering AG

Mullerstrasse 178, D-13342, Berlin, Germania

8. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

6205/2006/01

9.DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Autorizare - Februarie 2006

10.DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2005