

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nebido 1000 mg/4 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 250 mg testosteronu undecylanu (*Testosteroni undecanoas*), co odpowiada 157,9 mg testosteronu.

Każda ampułka z 4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 mg testosteronu undecylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, żółtawy olejowy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Testosteronowa terapia zastępcza w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu jest potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedną ampulkę produktu Nebido (odpowiadającą 1000 mg testosteronu undecylanu) wstrzykuje się co 10 do 14 tygodni. Wstrzyknięcia wykonywane z taką częstością pozwalają utrzymać wystarczające stężenie testosteronu i nie prowadzą do kumulacji.

Rozpoczęcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia i we wstępnej jego fazie należy oznaczać stężenie testosteronu w osoczu. W zależności od stężenia testosteronu w osoczu i objawów klinicznych, pierwszy odstęp między wstrzyknięciami można skrócić do minimalnie 6 tygodni, przy zalecanych odstępach od 10 do 14 tygodni w leczeniu podtrzymującym. Po takiej dawce nasycającej można szybciej uzyskać wystarczające stężenie testosteronu w stanie stacjonarnym.

Leczenie podtrzymujące i indywidualizacja leczenia

Odstępy między wstrzyknięciami powinny się mieścić w zalecanych zakresie od 10 do 14 tygodni. Podczas leczenia podtrzymującego należy uważnie monitorować stężenia testosteronu w osoczu. Zaleca się regularne oznaczanie stężeń testosteronu w osoczu. Oznaczenia należy wykonywać pod koniec przerwy między wstrzyknięciami, oceniając objawy kliniczne. Stężenia testosteronu powinny się mieścić w dolnej jednej trzeciej zakresu normy. Stężenia poniżej zakresu normy wskazują na

potrzebę skrócenia przerwy między wstrzyknięciami. W przypadku wysokich stężeń w osoczu można rozważyć wydłużenie przerw.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Nebido nie należy stosować u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych klinicznych u mężczyzn w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących stosowania Nebido u pacjentów w podeszłym wieku wnioskuje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie Nebido jest przeciwwskazane u pacjentów z nowotworem wątroby występującym obecnie lub w przeszłości (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Sposób podawania

Podawanie domięśniowe

Wstrzyknięcia należy wykonywać bardzo powoli (ponad dwie minuty). Należy zadbać, aby wstrzykiwać Nebido głęboko do mięśnia pośladkowego, zachowując zwykłe środki ostrożności jak przy podawaniu domięśniowym. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby nie podać produktu donaczyniowo (patrz punkt 4.4). Zawartość ampułki powinna zostać wstrzyknięta domięśniowo natychmiast po jej otwarciu (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Nebido jest przeciwwskazane u mężczyzn z:

- rakiem gruczołu krokowego zależnego od androgenów oraz rakiem gruczołu sutkowego
- nowotworami wątroby występujących obecnie lub w przeszłości,
- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie produktu Nebido jest przeciwwskazane u kobiet.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania Nebido u dzieci i młodzieży.

Nebido należy stosować tylko wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia wykazano hipogonadyzm (hiper- lub hipogonadotropowy) i wykluczono inną etiologię objawów. Na niedobór testosteronu powinny jasno wskazywać objawy kliniczne (regresja drugorzędowych cech płciowych, zmiana budowy ciała, astenia, osłabienie libido, zaburzenia erekcji, itp.); należy go potwierdzić dwoma niezależnymi pomiarami stężenia testosteronu we krwi.

Doświadczenia ze stosowaniem Nebido u pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 65 lat, są ograniczone. Nie ustalono referencyjnych wartości stężenia testosteronu w różnym wieku. Należy jednak wziąć pod uwagę, że fizjologiczne stężenie testosteronu zmniejsza się wraz z wiekiem.

Badanie lekarskie

Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem, każdego pacjenta należy poddać szczegółowemu badaniu, aby wykluczyć raka gruczołu krokowego. U pacjentów leczonych testosteronem należy starannie i regularnie wykonywać badania gruczołu krokowego i sutków, zgodnie z zalecanym sposobem postępowania (badanie *per rectum*, oznaczanie PSA). Należy je przeprowadzać przynajmniej raz w roku, a u pacjentów w wieku podeszłym i obciążonych zwiększonym ryzykiem (czynniki kliniczne i rodzinne), dwa razy w roku. Należy wziąć pod uwagę krajowe wytyczne dotyczące monitorowania bezpieczeństwa podczas leczenia testosteronem.

Oprócz laboratoryjnych oznaczeń stężeń testosteronu, u pacjentów leczonych długoterminowo androgenami, należy okresowo kontrolować następujące parametry laboratoryjne: hemoglobinę, hematokryt i testy czynnościowe wątroby (patrz punkt 4.8).

Z powodu zmienności wyników laboratoryjnych, wszystkie pomiary stężenia testosteronu należy przeprowadzać w tym samym laboratorium.

Nowotwory

Androgeny mogą przyspieszyć progresję utajonego raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Nebido u pacjentów z rakiem, którzy są zagrożeni hiperkalcemią (i następczą hiperkalcynurią) z powodu przerzutów do kości. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia wapnia w osoczu u tych pacjentów.

Stwierdzono przypadki łagodnych i złośliwych nowotworów wątroby u pacjentów otrzymujących androgenne substancje hormonalne. W przypadku wystąpienia poważnych dolegliwości w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub wystąpienia objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej u mężczyzn przy stosujących Nebido, należy rozważyć wykonanie diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia nowotworu wątroby.

Inne stany

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, wątroby lub nerek oraz z chorobą niedokrwinną serca, leczenie testosteronem może powodować poważne powikłania w postaci obrzęków, przebiegających z lub bez zastoinowej niewydolności serca. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie. Nie prowadzono badań, które miałyby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo tego produktu u chorych z upośledzoną funkcją nerek lub wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność stosując testosteronową terapię zastępczą u tych pacjentów.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do obrzęków, gdyż leczenie androgenami może spowodować zwiększenie retencji sodu (patrz punkt 4.8).

Należy zawsze pamiętać o ograniczeniach stosowania wstrzyknięć domięśniowych u pacjentów z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Nebido u pacjentów z padaczką i migreną, ponieważ może dojść do zaostrzenia tych stanów.

U pacjentów leczonych androgenami, u których po terapii zastępczej dochodzi do normalizacji stężeń testosteronu w osoczu, może nastąpić poprawa wrażliwości na insulinę.

Niektóre objawy kliniczne takie, jak: drażliwość, nerwowość, zwiększenie masy ciała, przedłużone lub częste erekcje, mogą wskazywać na nadmierną ekspozycję na androgeny, wymagającą zmiany dawkowania.

Może dojść do nasilenia wcześniej istniejącego bezdechu sennego.

Sportowców leczonych substytucyjnie testosteronem z powodu pierwotnego lub wtórnego hipogonadyzmu męskiego, należy poinformować, że ten produkt zawiera substancję czynną, która może dawać dodatni wynik w testach antydopingowych.

Androgeny nie są odpowiednim środkiem do przyspieszania rozwoju mięśni u osób zdrowych ani do wzmacniania sprawności fizycznej.

Jeżeli objawy nadmiaru androgenów utrzymują się lub nawracają podczas stosowania zalecanych dawek, należy całkowicie odstawić produkt Nebido.

Sposób podawania

Jak wszystkie roztwory olejowe, produkt Nebido należy wstrzykiwać domięśniowo i bardzo powoli (ponad dwie minuty). Mikrozatory tętnicy płucnej wywołane roztworem olejowym mogą rzadko prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: kaszel, duszność, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, parestezje, omdlenie. Reakcje te mogą pojawić się podczas wykonywania wstrzyknięcia lub bezpośrednio po nim i mają charakter odwracalny. Dlatego też pacjent podczas wykonywania oraz bezpośrednio po każdym wstrzyknięciu powinien być monitorowany na wypadek wczesnego rozpoznania bądź wystąpienia objawów mikrozatorów tętnicy płucnej. Leczenie jest zazwyczaj wspomagające, np. przez dodatkowe podanie tlenu.

Po podaniu produktu Nebido obserwowano reakcje anafilaktyczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Stwierdzono, że testosteron i jego pochodne zwiększają aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych. Pacjenci otrzymujący doustne leki przeciwzakrzepowe wymagają ścisłego monitorowania, zwłaszcza na początku i na końcu leczenia androgenami. Zaleca się częstsze określanie czasu protrombinowego oraz INR.

Inne interakcje

Jednoczesne podawanie testosteronu z hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) lub kortykosteroidami może nasilać powstawanie obrzęków; z tego względu należy zachować ostrożność podając te substancje czynne, zwłaszcza u pacjentów z chorobami serca i wątroby albo skłonnością do obrzęków.

Interakcje w badaniach laboratoryjnych: androgeny mogą zmniejszać stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, prowadząc do zmniejszenia stężeń całkowitego T4 i zwiększonego wychwytu T3 i T4 na żywicy. Jednak stężenia wolnych hormonów tarczycy mogą pozostać niezmienione i nie występują kliniczne objawy zaburzeń czynności tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Testosteronowa terapia zastępcza odwracalnie hamuje spermatogenezę (patrz punkt 4.8 oraz punkt 5.3).

Ciąża i karmienie piersią

Nebido nie jest wskazany do stosowania u kobiet i nie wolno go stosować u kobiet w ciąży lub matek karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nebido nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zapoznając się z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem androgenów, należy odnieść się także do punktu 4.4.

Podczas leczenia produktem Nebido najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: trądzik oraz ból w miejscu wstrzyknięcia.

Mikrozatory tętnicy płucnej wywołane olejowym roztworem mogą rzadko prowadzić do takich objawów jak: kaszel, duszność, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, parestezje lub omdlenie. Reakcje te mogą pojawić się podczas wykonywania wstrzyknięcia lub bezpośrednio po nim i mają charakter odwracalny. W badaniach klinicznych (w $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ wstrzyknięć), jak również po wprowadzeniu produktu do obrotu występowały sytuacje, w których firma lub osoba zgłaszająca podejrzewała rozpoznanie mikrozatoru tętnicy płucnej wywołanego roztworem olejowym (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Po podaniu produktu Nebido obserwowano reakcje anafilaktyczne.

Androgeny mogą przyspieszać progresję utajonego raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją grup układowo-narządowych zgodnie z terminologią MedDRA (MedDRA SOC's) zgłaszane dla Nebido. Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie danych z badań klinicznych i zdefiniowano jako Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$. Działania niepożądane pochodzą z sześciu badań klinicznych (N=422) i zostały ocenione jako przynajmniej możliwie związane przyczynowo ze stosowaniem produktu Nebido.

Tabela 1, Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją grup układowo-narządowych zgodnie z terminologią MedDRA SOC's zebrane na podstawie danych z sześciu badania kliniczne, N=422 (100,0%), tj. mężczyźni z niedoczynnością gonad leczeni za pomocą domięśniowych wstrzyknięć 4 ml (N=302) oraz 3 ml (N=120) roztworu TU 250 mg/ml.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Polycytemia	Zwiększony hematokryt Zwiększona liczba erytrocytów Zwiększone stężenie hemoglobiny
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja nadwrażliwości

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała	Zwiększenie apetytu Zwiększone stężenie hemoglobiny glikozylowanej Hipercholesterolemia Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi
Zaburzenia psychiczne		Depresja Zaburzenia emocjonalne Bezsennaś Niepokój Agresja Drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Migrena Drżenie
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Zaburzenia sercowo-naczyniowe Nadciśnienie Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie oskrzeli Zapalenie zatok Kaszel Duszność Chrapanie Dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Łysienie Rumień Wysypka ¹ Świąd Sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Ból kończyn Zaburzenia mięśniowe ² Sztywność mięśni szkieletowych Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zmniejszony wpływ moczu Zatrzymanie moczu Zaburzenie czynności układu moczowego Oddawanie moczu w nocy Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zwiększone stężenie swoistego antygenu sterczowego Nieprawidłowy wynik badania gruczołu krokowego Łagodny rozrost gruczołu krokowego	Śródnabłonkowa dysplazja gruczołu krokowego Stwardnienie gruczołu krokowego Zapalenie gruczołu krokowego Zaburzenie czynności gruczołu krokowego Zmiany libido Ból jąder Stwardnienie piersi Ból piersi Ginekomastia Zwiększone stężenie estradiolu Zwiększone stężenie testosteronu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Różne rodzaje reakcji w miejscu wstrzyknięcia ³	Zmęczenie, znużenie Astenia Nadmierne pocenie się ⁴

W celu opisanie określonych działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA. Nie wymieniono synonimów i ich stanów pokrewnych, ale należy również wziąć je pod uwagę.

¹ Wysypka, w tym wysypka grudkowa

² Zaburzenia mięśniowe: skurcz mięśnia, uszkodzenie mięśnia oraz ból mięśniowy

³ Różne rodzaje reakcji w miejscu wstrzyknięcia: ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwaki w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia

⁴ Nadmierne pocenie się: nadmierne pocenie się oraz poty nocne

Mikrozatory tętnicy płucnej wywołane roztworem olejowym mogą, rzadko, prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: kaszel, duszność, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, parestezje, omdlenie. Reakcje te mogą pojawić się podczas wykonywania wstrzyknięcia lub bezpośrednio po nim i mają charakter odwracalny. W badaniach klinicznych (w $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ wstrzyknięć), jak również po wprowadzeniu produktu do obrotu występowały sytuacje, w których firma lub osoba zgłaszająca podejrzewała rozpoznanie mikrozatoru tętnicy płucnej wywołanego roztworem olejowym (patrz punkt 4.4 **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**).

Podczas stosowania innych produktów zawierających testosteron, poza wyżej wymienionymi działaniami niepożądanymi, odnotowano również: nerwowość, wrogość, bezdech senny, różne reakcje skórne, w tym łojotok, zwiększenie częstości erekcji oraz bardzo rzadko żółtaczkę.

Leczenie dużymi dawkami testosteronu prowadzi często do przemijającego zahamowania lub zmniejszenia spermatogenezy, skutkiem czego jest zmniejszenie rozmiaru jąder. Testosteronowa terapia zastępcza w leczeniu upośledzonej czynności hormonalnej jąder (hipogonadyzm) może rzadko powodować długotrwałe, bolesne erekcje (priapizm). Duże dawki lub długoterminowe podawanie testosteronu sporadycznie prowadzi do zatrzymania wody w organizmie oraz wystąpienia obrzęków.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania nie stosuje się szczególnego postępowania leczniczego oprócz odstawienia produktu lub zmniejszenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Androgeny, pochodne 3-oksoandrostenu (4)
Kod ATC: G03BA03

Undecylan testosteronu jest estrem naturalnie występującego androgenu – testosteronu. Forma czynna, testosteron, powstaje przez odszczepienie łańcucha bocznego.

Testosteron jest najważniejszym androgenem u mężczyzn, syntetyzowanym głównie w jądrach i w niewielkim stopniu, w korze nadnerczy.

Testosteron jest odpowiedzialny za ekspresję męskich cech w czasie rozwoju płodowego, we wczesnym dzieciństwie i w okresie pokwitania, a tym samym za utrzymanie fenotypu męskiego i funkcji zależnych od androgenów (np. spermatogenezy, dodatkowych gruczołów płciowych). Działa też np. w skórze, mięśniach, szkieletcie, nerkach, wątrobie, szpiku kostnym i ośrodkowym układzie nerwowym.

Zależnie od narządu docelowego, spektrum działania testosteronu jest głównie androgenne (np. gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, najądrze) lub białkowo-anaboliczne (mięśnie, kości, hematopoeza, nerki, wątroba).

Działanie testosteronu w niektórych narządach występuje po obwodowej konwersji testosteronu do estradiolu, który wówczas wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrze komórki docelowej, np. przysadki, tkanki tłuszczowej, mózgu, kości i komórki Leydiga w jądrze.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nebido jest podawanym domięśniowo produktem testosteronu undecylanu o przedłużonym uwalnianiu (forma depot), a zatem nie zachodzi efekt pierwszego przejścia. Po domięśniowym wstrzyknięciu olejowego roztworu testosteronu undecylanu, związek ten jest stopniowo uwalniany i niemal całkowicie rozkładany przez esterazy osocza na testosteron i kwas undecylenowy. Zwiększenie stężeń testosteronu w osoczu powyżej wartości wyjściowych można zaobserwować jeden dzień po podaniu.

Stan stacjonarny

Po pierwszym wstrzyknięciu domięśniowym 1000 mg testosteronu undecylanu u mężczyzn z hipogonadyzmem, średnie wartości C_{max} wynoszące 38 nmol/l (11 ng/ml) uzyskano po siedmiu dniach. Drugą dawkę podano sześć tygodni po pierwszym wstrzyknięciu, osiągając maksymalne stężenia testosteronu około 50 nmol/l (15 ng/ml). Przy następnych trzech dawkach utrzymywano stałe odstępy między wstrzyknięciami wynoszące 10 tygodni, uzyskując stan stacjonarny między trzecią a piątą dawką. Średnie wartości C_{max} i C_{min} testosteronu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio około 37 nmol/l (11 ng/ml) i 16 nmol/l (5 ng/ml). Mediana zmienności śród- i międzyosobniczej (współczynnik zmienności, %) wartości C_{min} wynosiła odpowiednio 22% (zakres: 9% – 28%) i 34% (zakres: 25% – 48%).

Dystrybucja

W surowicy u mężczyzn, około 98% testosteronu jest związane z globuliną wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) i albuminą. Tylko wolna frakcja testosteronu jest uważana za biologicznie czynną. Po dożylnym wlewie testosteronu u mężczyzn w podeszłym wieku okres półtrwania testosteronu wynosił w przybliżeniu jedną godzinę, a pozorną objętość dystrybucji ustalono na około 1,0 l/kg.

Metabolizm

Testosteron uzyskany w wyniku rozkładu estru testosteronu undecylanu jest metabolizowany w taki sam sposób jak testosteron endogeny. Kwas undecylenowy jest metabolizowany na drodze β -oksydacji w taki sam sposób jak inne alifatyczne kwasy karboksylowe. Głównymi czynnymi metabolitami testosteronu są estradiol i dihydrotestosteron.

Wydalenie

Testosteron podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu i pozawątrobowemu. Po podaniu testosteronu (znakowanego izotopem radioaktywnym), około 90% aktywności pojawia się w moczu w postaci związków sprzężonych z kwasem glukoronowym i siarkowym, a około 6% w kale, po przejściu krążenia jelitowo-wątrobowego. Do substancji czynnych w moczu należą androsteron i etiocholanon. Po domięśniowym podaniu formy depot szybkość uwalniania charakteryzuje się okresem półtrwania 90 ± 40 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych nie ujawniono innego działania niż to, które można wyjaśnić na podstawie profilu hormonalnego produktu Nebido.

Stwierdzono, że testosteron nie jest mutageny *in vitro* przy zastosowaniu modelu odwrotnej mutacji (test Ames) lub komórek jajnikowych chomika. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono związek między leczeniem androgenami a występowaniem określonych raków. Dane z eksperymentów na szczurach wykazały zwiększoną zapadalność na raka gruczołu krokowego po leczeniu testosteronem.

Wiadomo, że hormony płciowe ułatwiają rozwój pewnych nowotworów indukowanych przez znane czynniki rakotwórcze. Znaczenie kliniczne tych ostatnich obserwacji nie jest znane. Badania nad płodnością u gryzoni i naczelnych wykazały, że leczenie testosteronem może zaburzać płodność przez hamowanie spermatogenezy w sposób zależny od dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzylu benzoesan

Olej rycynowy, oczyszczony (do stosowania pozajelitowego)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności

6.3 Okres ważności

5 lat

Produkt należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka 5 ml ze szkła oranżowego (typu I) zawierająca 4 ml roztworu.

Wielkość opakowania: 1 x 4 ml.

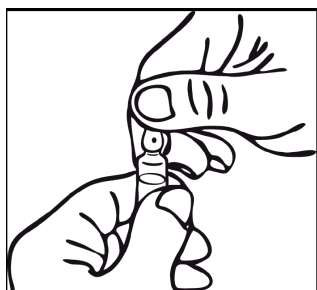
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych przed użyciem należy skontrolować wzrokowo; można stosować tylko roztwory nie zawierające cząsteczek stałych.

Produkt jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wskazówki dotyczące przygotowania/otwierania ampułki OPC (One-Point-Cut):

Na szyjce ampułki znajduje się kolorowy punkt, który znajduje się poniżej nacięcia w miejscu otwarcia ampułki. Przed otwarciem należy upewnić się, że roztwór z górnej części ampułki spłynął do dolnej części. Do otwarcia ampułki należy użyć obu rąk przytrzymując jedną ręką dolną część ampułki natomiast drugą ręką należy odłamać górną część ampułki w kierunku od koloru punktu.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
Müllerstr. 178
D-13353 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11740

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27.07.2005/14.12.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20.04.2012r.