

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nebido 1000 mg/4 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 250 mg testosterón-undekanoátu, čo zodpovedá 157,9 mg testosterónu.

Každá ampulka/liekovka so 4 ml injekčného roztoku obsahuje 1 000 mg testosterón-undekanoátu čo zodpovedá 631,50 mg testosterónu.

Pomocná látka so známym účinkom:
2000 mg benzylbenzoátu v jednej ampulke/liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až žltkasto-hnedý olejový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Testosterónová substitučná liečba mužského hypogonadizmu v prípade potvrdenia nedostatku testosterónu na základe klinických prejavov a biochemických testov (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna ampulka/liekovka Nebida (zodpovedajúca 1 000 mg testosterón-undekanoátu) sa podáva injekčne každých 10 až 14 týždňov. Injekčná aplikácia s touto frekvenciou umožňuje udržať dostatočnú hladinu testosterónu a nespôsobuje jeho akumuláciu.

Začiatok liečby

Pred začiatkom a počas iniciácie liečby sa majú stanoviť hladiny testosterónu v sére. V závislosti od hladiny testosterónu v sére a klinických príznakov je možné prvý interval injekčnej aplikácie skrátiť na minimum, t.j. 6 týždňov v porovnaní s odporúčaným rozsahom 10 až 14 týždňov pre udržiavaciu liečbu. S touto počiatočnou dávkou je možné rýchlejšie dosiahnuť dostatočnú ustálenú hladinu testosterónu.

Udržiavacia liečba a individuálne prispôbenie liečby

Interval injekčnej aplikácie má byť v odporúčanom rozsahu 10 až 14 týždňov. Počas udržiavacej liečby sa vyžaduje dôkladné sledovanie hladiny testosterónu v sére. Odporúča sa vykonávať pravidelné merania hladiny testosterónu v sére. Merania treba vykonávať na konci intervalu injekčnej

aplikácie a po zvážení klinických príznakov. Tieto hladiny v sére majú byť v rámci dolnej tretiny normálneho rozsahu. Hladiny v sére pod normálnym rozsahom by indikovali potrebu kratšieho injekčného intervalu. V prípade vysokých hladín v sére je možné zvážiť predĺženie injekčného intervalu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Nebido nie je určené pre deti a dospievajúcich a nebol klinicky hodnotený u mužov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4).

Geriatrickí pacienti

Obmedzené údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania u starších pacientov (pozri časť 4.4)

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie. Použitie Nebida je kontraindikované u pacientov s existujúcimi nádormi pečene alebo ich výskytom v minulosti (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie.

Spôsob podávania

Na intramuskulárne použitie.

Injekcie sa musia podávať veľmi pomaly (viac ako dve minúty). Nebido sa podáva výlučne intramuskulárne. Pri injekčnej aplikácii Nebida hlboko do gluteálneho svalu je potrebné postupovať opatrne a dodržiavať zvyčajné preventívne opatrenia týkajúce sa intramuskulárnej aplikácie. Obzvlášť treba dávať pozor, aby nedošlo k intravazálnej injekčnej aplikácii (pozri „Podávanie“ v časti 4.4). Obsah ampulky/liekovky treba podávať intramuskulárne ihneď po jej otvorení (pokyny na bezpečné otvorenie ampulky sú uvedené v časti 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Použitie Nebida je kontraindikované u mužov s:

- androgén-dependentným karcinómom prostaty alebo mužskej prsnej žľazy,
- nádorom pečene (súčasným alebo prekonaným),
- precitlivenosťou na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 .

U žien je použitie Nebida kontraindikované.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nebido sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich.

Nebido sa má používať iba po preukázaní hypogonadizmu (hyper- a hypogonadotropného typu) a ak bola pred začatím liečby vylúčená iná etiológia zodpovedná za príznaky. Nedostatočná hladina testosterónu sa musí zreteľne preukázať klinickými príznakmi (potlačenie sekundárnych pohlavných znakov, zmena kompozície tela, asténia, znížené libido, erektilná dysfunkcia a podobne) a musia ju potvrdiť dve samostatné merania hladiny testosterónu v krvi.

Starší pacienti

U pacientov vo veku nad 65 rokov existujú iba obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou používania Nebida. V súčasnosti neexistuje zhoda názorov ohľadom referenčných hodnôt hladiny testosterónu v krvi podľa veku. Treba však vziať do úvahy, že fyziologicky sa hladina testosterónu v sére so zvyšovaním veku znižuje.

Lekárske vyšetrenie a laboratórne testy

Lekárske vyšetrenia

Pred začiatkom liečby testosterónom musia všetci pacienti podstúpiť podrobné vyšetrenie, aby sa vylúčilo riziko preexistujúceho karcinómu prostaty. U pacientov liečených testosterónom treba dôkladne a pravidelne sledovať prostatu a prsníky v súlade s odporúčanými metódami (palpačné rektálne vyšetrenie a stanovenie hodnoty PSA v sére) aspoň raz ročne, u starších a rizikových pacientov (s klinickými alebo rodinnými faktormi) dvakrát ročne. Do úvahy sa majú vziať miestne odporúčania pre sledovanie bezpečnosti náhradnej liečby testosterónom.

Laboratórne testy

Hladina testosterónu sa má sledovať na začiatku liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby. Lekári majú upravovať dávkovanie individuálne, aby sa zaručilo udržiavanie eugonadálnych hladín testosterónu. U pacientov podstupujúcich dlhodobú liečbu androgénmi tiež treba pravidelne sledovať nasledujúce laboratórne parametre: hemoglobín a hematokrit, pečeňové testy a lipidový profil (pozri časť 4.8).

Z dôvodu kolísania laboratórnych hodnôt treba všetky merania testosterónu vykonávať v rovnakom laboratóriu.

Nádory

Androgény môžu urýchľovať rozvoj subklinického karcinómu prostaty a benígnej hyperplázie prostaty.

Nebido treba používať opatrne u onkologických pacientov ohrozených hyperkalcémiou (a pridruženou hyperkalcémiou) z dôvodu metastáz v kostiach. U týchto pacientov sa odporúča vykonávať pravidelné sledovanie koncentrácií vápnika v sére.

U užívateľov hormonálnych liečiv typu androgénnych látok sa hlásili prípady benígnych a malígnych nádorov pečene. Ak sa u používateľov Nebida vyskytnú závažné ťažkosti v hornej časti brucha, zväčšenie pečene alebo znaky vnútrobrušného krvácania, v diferenciálnej diagnóze sa má rátať s možnosťou nádoru pečene.

Srdcová nedostatočnosť, nedostatočnosť pečene alebo obličiek

U pacientov trpiacich závažnou insuficienciou srdca, pečene alebo obličiek alebo s ischemickou chorobou srdca môže liečba testosterónom spôsobiť závažné komplikácie charakterizované vznikom edému s možným kongestívnym zlyhaním srdca. V takom prípade sa musí liečba okamžite ukončiť.

Nedostatočnosť pečene alebo obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo pečene sa doteraz nevykonali žiadne štúdie za účelom preukázania účinnosti a bezpečnosti tohto lieku. U týchto pacientov preto treba testosterónovú substitučnú liečbu používať obozretne.

Srdcová nedostatočnosť

U pacientov predisponovaných na edémy, napríklad v prípade závažnej insuficiencie srdca, pečene alebo obličiek alebo v prípade ischemickej choroby srdca, je potrebná opatrnosť, pretože liečba androgénmi môže zvýšiť retenciu sodíka a vody. V prípade vážnych komplikácií charakterizovaných

vznikom edému s kongestívnym zlyhaním srdca alebo bez neho sa liečba musí okamžite ukončiť (pozri časť 4.8).

Testosterón môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, preto sa má Nebido používať u mužov s hypertenziou opatrne.

Poruchy zrážanlivosti krvi

Vo všeobecnosti platí, že u pacientov so získanou alebo vrodenu krvávacou poruchou je potrebné dodržiavať obmedzenia týkajúce sa používania intramuskulárnych injekcií.

Testosterón a jeho deriváty podľa skúseností zvyšujú účinok perorálnych antikoagulantov typu kumarínových derivátov (pozri časť 4.5).

Testosterón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s trombofiliou alebo rizikovými faktormi pre venózy tromboembolizmus (VTE), keďže sa u týchto pacientov v skúšaniach a hláseniach po uvedení lieku na trh vyskytli počas liečby testosterónom trombotické príhody (napr. trombóza hlbokých žíl, pľúcna embólia, očná trombóza). U trombofilných pacientov boli hlásené prípady VTE aj počas antikoagulačnej liečby, preto sa má starostlivo zhodnotiť pokračovanie liečby testosterónom po prvej trombotickej príhode. V prípade pokračovania liečby sa majú prijať ďalšie opatrenia na minimalizáciu individuálneho rizika VTE.

Ďalšie stavy

Nebido treba používať opatrne u pacientov s epilepsiou a migrénou, pretože môže spôsobiť zhoršenie týchto stavov.

U pacientov liečených androgénmi, u ktorých sa po substitučnej liečbe dosiahla normálna koncentrácia testosterónu v plazme, môže dôjsť k zlepšeniu citlivosti na inzulín. Preto môže byť potrebné znížiť dávkovanie hypoglykemických liekov.

Niektoré klinické príznaky, ako napríklad podráždenosť, nervozita, prírastok hmotnosti, dlhotrvajúce alebo časté erekcie, môžu signalizovať nadmernú dávku androgénu vyžadujúcu jej upravenie.

Môže dôjsť k zhoršeniu spánkového apnoe.

Športovcov podstupujúcich testosterónovú substitučnú liečbu pri primárnom alebo sekundárnom mužskom hypogonadizme treba upozorniť, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri antidopingových testoch.

Androgény nie sú vhodné na zvyšovanie svalového rozvoja u zdravých jedincov ani na zvyšovanie fyzických schopností.

Ak príznaky nadmernej dávky androgénov pretrvávajú alebo ak sa znova objavia počas liečby odporúčanými dávkami, Nebido treba natrvalo vysadiť.

Zneužívanie drog a závislosť

Testosterón je predmetom zneužívania, zvyčajne pri dávkach vyšších, ako sa odporúča pre schválenú indikáciu (indikácie) a v kombinácii s inými anabolickými androgénnymi steroidmi. Zneužívanie testosterónu a iných anabolických androgénnych steroidov môže viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane kardiovaskulárnych (v niektorých prípadoch s fatálnymi následkami), pečeňových a/alebo psychiatrických príhod. Zneužívanie testosterónu môže mať za následok závislosť a abstinenčné príznaky po významnom znížení dávky alebo náhlom ukončení liečby. Zneužívanie testosterónu a iných anabolických androgénnych steroidov predstavuje vážne zdravotné riziká a je potrebné sa mu vyhnúť.

Podávanie

Tak ako všetky olejové roztoky, aj Nebido sa musí vpichovať prísne intramuskulárne a veľmi pomaly (viac ako dve minúty). Pulmonálna mikroembólia spojená s aplikáciou olejových roztokov môže v zriedkavých prípadoch viesť k znakom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, nevoľnosť, hyperhidróza, bolesť v hrudníku, závrat, parestézia alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas aplikácie alebo ihneď po aplikácii a sú reverzibilné. Pacienta je preto potrebné počas injekcie a krátko po nej pozorovať s cieľom umožniť skoré rozpoznanie možných znakov a príznakov pulmonárnej mikroembólie spojenej s aplikáciou olejových roztokov. Liečba je zvyčajne podporná, napr. doplnkovým podaním kyslíka.

Po podaní Nebida sa hlásili suspektné anafylaktické reakcie.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 2000 mg benzylbenzoátu v každej 4 ml ampulke/liekovke, čo zodpovedá 500 mg/ml.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Testosterón a jeho deriváty podľa skúseností zvyšujú účinok perorálnych antikoagulancií typu kumarínových derivátov. Pacienti užívajúci perorálne antikoagulanciá vyžadujú pozorné sledovanie, najmä na začiatku a konci liečby androgénmi. Odporúča sa častejšie sledovanie protrombínového času a určovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR).

Iné interakcie

Súbežné podávanie testosterónu s ACTH alebo kortikosteroidmi môže zvýšiť tvorbu edémov, a preto treba tieto liečivá podávať obozretne, najmä u pacientov s ochoreniami srdca a pečene alebo u pacientov s predispozíciou na vznik edému.

Interakcie, ktoré môžu ovplyvniť výsledky laboratórnych testov: Androgény môžu znižovať hladinu globulínu viažuceho tyroxín, čo následne spôsobuje zníženie celkovej hladiny T4 v sére a zvýšenú absorpciu T3 a T4 na živicu. Hladiny voľných hormónov štítnej žľazy však zostávajú nezmenené a neexistuje žiadny klinický dôkaz poruchy činnosti štítnej žľazy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita a dojčenie

Nebido nie je určený pre ženy a nesmú ho používať tehotné alebo dojčiace ženy, pozri časť 4.3.

Fertilita

Substitučná liečba testosterónom môže reverzibilne redukovať spermatogézu (pozri časti 4.8 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nebido nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ohľadom nežiaducich účinkov, spojených s užívaním androgénov, prosím pozri tiež časť 4.4.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami počas liečby Nebidom boli akné a bolesť v mieste vpichu.

Pulmonálna mikroembólia spojená s aplikáciou olejových roztokov môže v zriedkavých prípadoch viesť k znakom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, nevoľnosť, hyperhidróza, bolesť v hrudníku, závrat, parestézia alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas aplikácie alebo ihneď po aplikácii a sú reverzibilné. Prípady podozrenia spoločnosti alebo hlásiaceho na pulmonálnu olejovú mikroembóliu boli ojedinele zaznamenané v klinických štúdiách ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ injekcií) rovnako ako aj v post-marketingovom sledovaní (pozri časť 4.4).

Po podaní Nebida boli hlásené suspektné anafylaktické reakcie.

Androgény môžu urýchliť progresiu subklinického karcinómu prostaty a benígnej hyperplázie prostaty.

V tabuľke 1 nižšie sa uvádzajú nežiaduce reakcie (adverse drug reactions, ADRs) podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie sú založené na údajoch z klinického skúšania a sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). ADRs boli zaznamenané v 6 klinických štúdiách (n=422) a boli prinajmenšom považované za nežiaduce reakcie s možnou príčinnou súvislosťou s podaním Nebida .

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1: Frekvencia mužov s ADRs, usporiadaná podľa MedDRA SOC – založené na zhromaždených údajoch zo šiestich klinických skúšaní, n=422 (100,0 %), t.j. n=302 mužov s hypogonadizmom, liečených 4 ml i.m. injekciami a n=120 mužov liečených 3 ml TU (testosterón-undekanoátu) 250 mg/ml

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).
Poruchy krvi a lymfatického systému	Polycytémia Zvýšený hematokrit* Zvýšený počet červených krviniek* Zvýšený hemoglobín*		
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť	
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená telesná hmotnosť	Zvýšená chuť do jedla Zvýšená hladina glykozylovaného hemoglobínu Hypercholesterolémia Zvýšená hladina triglyceridov v krvi Zvýšená hladina cholesterolu v krvi	
Psychické poruchy		Depresia Emotívne poruchy Nespavosť Nepokoj Agresivita Podráždenosť	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Migréna Tras	
Poruchy ciev	Nával horúčavy	Kardiovaskulárna porucha Hypertenzia	

		Závrat	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchitída Sinusitída Kašeľ Dýchavica Chrápanie Dysfónia	
Poruchy gastro-intestinálneho traktu		Hnačka Nevoľnosť	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálne funkčné pečeňové testy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné	Alopécia Sčervenenie kože Vyrážka ¹ Pruritus Suchá koža	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Bolesť v končatine Poruchy svalov ² Muskuloskeletárna stuhnutosť Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	
Poruchy obličiek a močových ciest		Znížené množstvo moču Zadržiavanie moču Poruchy močových ciest Noktúria Dyzúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu Abnormálny výsledok vyšetrenia prostaty Benígna hyperplázia prostaty	Dysplázia prostaty Indurácia prostaty Prostatitída Poruchy prostaty Porucha libida Bolesť semenníkov Indurácia prsníkov Bolesť prsníkov Gynekomastia Zvýšená hladina estradiolu Zvýšená hladina testosterónu v krvi	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Rozličné druhy reakcií v mieste vpichu ³	Únava Asténia Hyperhidróza ⁴	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Plúcna olejová mikroembólia**

* Uvedená frekvencia bola pozorovaná vo vzťahu k používaniu liekov obsahujúcich testosterón

** Frekvencia založená na počte injekcií.

Na popis určitej nežiaducej reakcie sa uvádza najvhodnejší termín MedDRA (verzia 11.0). Synonymá a pridružené stavy nie sú uvedené, ale musia sa takisto vziať do úvahy.

¹ Vyrážka vrátane papulárneho exantému

² Porucha svalov: svalové spazmy, napätie svalov a svalová bolesť

- ³ Rozličné druhy reakcií v mieste vpichu: Bolesť v mieste vpichu, diskomfort v mieste vpichu, pruritus v mieste vpichu, erytém v mieste vpichu, hematóm v mieste vpichu, podráždenie v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu
- ⁴ Hyperhidróza: Hyperhidróza a nočné potenie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pulmonálna mikroembólia spojená s aplikáciou olejových roztokov môže v zriedkavých prípadoch viesť k znakom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, nevoľnosť, hyperhidróza, bolesť v hrudníku, závrat, parestézia a synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas aplikácie alebo ihneď po aplikácii a sú reverzibilné. V klinických skúšaníach, ako aj v rámci sledovania po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$ aplikácií) prípady, o ktorých sa spoločnosť alebo ohlasovateľ domnievali, že predstavujú pulmonálnu mikroembóliu spojenú s aplikáciou olejových roztokov (pozri časť 4.4).

Počas liečby liekmi s obsahom testosterónu sa okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií hlásila nervozita, nevraživosť, spánkové apnoe, rozličné kožné reakcie vrátane seborey, zvýšený rast ochlpenia, zvýšená frekvencia erekcií, a vo veľmi zriedkavých prípadoch žltacka.

Liečba vysokými dávkami liekov s obsahom testosterónu zvyčajne reverzibilne prerušuje alebo redukuje spermatogézu, čím znižuje veľkosť semenníkov. Substitučná liečba hypogonadizmu testosterónom môže v zriedkavých prípadoch vyvolať pretrvávajúce, bolestivé erekcie (priapizmus). Podávanie vysokých dávok testosterónu alebo dlhodobá liečba testosterónom niekedy zvyšujú výskyt zadržiavania vody a edémov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Po predávkovaní nie sú potrebné žiadne špeciálne terapeutické opatrenia okrem ukončenia liečby týmto liekom alebo zníženia dávky lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, androgény
ATC kód: G03BA03

Testosterón-undekanoát je ester prirodzene sa vyskytujúceho androgénu, testosterónu. Účinná forma, testosterón, sa tvorí odštiepením postranného reťazca.

Testosterón predstavuje najdôležitejší mužský androgén, ktorý sa tvorí hlavne v semenníkoch a v určitom malom množstve v kôre nadobličiek.

Testosterón je zodpovedný za prejav maskulínnej charakteristiky počas vývoja plodu, raného detstva a pubertálneho vývoja a následne za zachovanie mužského fenotypu a androgén-dependentných funkcií (napríklad spermatogéza, prídavné pohlavné žľazy). Vykonáva aj ďalšie funkcie napríklad v koži, vo svaloch, v kostre, obličkách, pečeni, kostnej dreni a CNS.

V závislosti od cieľového orgánu je spektrum činností testosterónu hlavne androgénne (napr. prostata, semenníky, nadsemenníky) a proteínovo-anabolické (svaly, kosti, hematopoéza, obličky, pečeň).

Účinky testosterónu v niektorých orgánoch sa zvyšujú po periférnej premene testosterónu na estradiol, ktorý sa následne naviaže na estrogénové receptory v jadre cieľovej bunky, napr. hypofýzy, tuky, mozgu, kosti a Leydigových bunkách v semenníkoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nebido je intramuskulárne podávaný depotný prípravok s obsahom testosterón-undekanoátu, a preto u neho nedochádza k first-pass efektu. Po intramuskulárnej injekčnej aplikácii testosterón-undekanoátu vo forme olejového roztoku sa zlúčenina postupne uvoľňuje z miesta podania a takmer úplne sa rozštiepi sérovými esterázami na testosterón a kyselinu undecylénovú. Jeden deň po podaní je možné pozorovať zvýšenie hladiny testosterónu v sére nad bazálne hodnoty.

Ustálené stavy

Po prvej intramuskulárnej injekčnej aplikácii 1 000 mg testosterón-undekanoátu mužom trpiacim hypogonadizmom sa po siedmich dňoch dosiahli priemerné hodnoty $C_{\max}$ 38 nmol/l (11 ng/ml). Druhá dávka bola podaná šesť týždňov po prvej injekčnej aplikácii a dosiahli sa maximálne koncentrácie testosterónu približne 50 nmol/l (15 ng/ml). Počas nasledujúcich troch podaní bol udržiavaný konštantný dávkovací interval 10 týždňov a ustálené stavy sa dosiahli medzi tretím a piatym podaním. Priemerné hodnoty $C_{\max}$ a $C_{\min}$ hladiny testosterónu v ustálenom stave boli približne 37 nmol/l (11 ng/ml) resp. 16 nmol/l (5 ng/ml). Medián intra- a interindividuálnej variability (variálny koeficient, %) hodnôt $C_{\min}$ bol 22 % (rozsah: 9-28 %) resp. 34 % (rozsah: 25-48 %).

Distribúcia

V sére mužov je približne 98 % cirkulujúceho testosterónu naviazaného na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) a albumín. Iba voľná frakcia testosterónu sa považuje za biologicky aktívnu. Po intravenózne infúzii testosterónu starším mužom bol počas vylučovania testosterónu približne jedna hodina a zistil sa zdanlivý objem distribúcie približne 1,0 l/kg.

Biotransformácia

Testosterón, ktorý sa tvorí odštiepením esteru z testosterón-undekanoátu, sa metabolizuje a vylučuje rovnakým spôsobom ako endogénny testosterón. Kyselina undecylénová sa metabolizuje β -oxidáciou rovnakým spôsobom ako ostatné alifatické karboxylové kyseliny. Hlavnými aktívnymi metabolitmi testosterónu sú estradiol a dihydrotestosterón.

Eliminácia

Testosterón podlieha rozsiahlemu hepatálnemu a extrahepatálnemu metabolizmu. Po podaní rádioaktívne označeného testosterónu sa približne 90 % rádioaktivity objaví v moči ako konjugáty kyseliny glukorónovej a sírovej a 6 % sa objaví v stolici po enterohepatálnej cirkulácii. Medzi urologické lieky patrí androsterón a etiocholanolón. Po intramuskulárnej aplikácii tohoto depotného prípravku dosahuje rýchlosť uvoľňovania počas 90 $\pm$ 40 dní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie neodhalili iné účinky než tie, ktoré je možné vysvetliť na základe hormonálneho profilu Nebida.

Pri testostérone sa in vitro použitím reverzného mutačného modelu (Amesov test) alebo buniek vaječníkov škrečkov zistilo, že nemá mutagénne účinky. V pokusoch na laboratórnych zvieratách sa

zistila súvislosť medzi liečbou androgénmi a určitými karcinómami. Experimentálne údaje z pokusov na potkanoch preukázali po liečbe testosterónom zvýšený výskyt karcinómu prostaty.

O pohlavných hormónoch je známe, že podporujú rast niektorých nádorov vyvolaných známymi karcinogénmi. Klinická platnosť tohto pozorovania nie je známa.

Štúdie plodnosti hlodavcov a primátov ukázali, že liečba testosterónom môže v závislosti od dávky znížiť plodnosť z dôvodu potlačenia spermatogenézy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylbenzoát
ricínový olej rafinovaný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Tento liek sa musí použiť ihneď po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka

5 ml ampulky zo skla hnedej farby (typ I) s objemom náplne 4 ml.
Veľkosť balenia: 1 x 4 ml

Liekovka

6 ml liekovky zo skla hnedej farby (typ I) so šedou brómbutylovou injekčnou zátkou (potiahnutá ETFE fóliou) a viečkom s obrubou s objemom náplne 4 ml.
Veľkosť balenia: 1 x 4 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky druhy balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri chladných teplotách skladovania sa môžu dočasne zmeniť vlastnosti tohto roztoku na báze oleja (napríklad vyššia viskozita, zakalenie). Ak sa liek uchováva pri chladnej teplote, pred použitím sa má uviesť na izbovú alebo telesnú teplotu.

Roztok na intramuskulárnu injekčnú aplikáciu treba pred použitím vizuálne skontrolovať. Používať sa môžu iba číre roztoky bez akýchkoľvek častíc.

Tento liek je určený iba na jedno použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Ampulka

Poznámky o zaobchádzaní s OPC (One-Point-Cut) ampulkou:

Aby sa na otvorenie ampulky nemusel použiť pilník, je na jej hrdle pod farebným bodom označená ryha. Pred otvorením zabezpečte, aby tekutina z vrchnej časti ampulky stiekla dolu do spodnej časti ampulky. Na otvorenie použite obe ruky; jednou rukou držte spodnú časť ampulky a druhou rukou odlomte vrchnú časť smerom dozadu od farebného bodu.



Liekovka

Liekovka je len na jedno použitie. Obsah liekovky sa má podať intramuskulárne okamžite po natiahnutí do striekačky. Po odstránení plastového viečka (A) neodstraňujte kovový prstenec (B) ani skrutkovacie viečko (C).



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal Pharmaceuticals GmbH & Co.KG
Philipp-Ott-Straße 3
51373 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0144/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. júna 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. júla 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025