

## SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Nebido 1000 mg/4 ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine za injekciju sadržava 250 mg testosteron undekanoata što odgovara 157,9 mg testosterona.

Svaka ampula / bočica s 4 ml otopine za injekciju sadržava 1000 mg testosteron undekanoata što odgovara 631,5 mg testosterona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:  
2000 mg benzilbenzoata po ampuli / bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do žućkasto-smeđa uljna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesno liječenje testosteronom kod hipogonadizma u muškaraca kada je manjak testosterona potvrđen kliničkom slikom i biokemijskim testovima (vidjeti dio 4.4).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

1 ampula / bočica lijeka Nebido (odgovara 1000 mg testosteron undekanoata) injicira se svakih 10 do 14 tjedana. Injekcije koje se primjenjuju ovom učestalošću mogu održati odgovarajuću razinu testosterona i ne dovode do njegova nakupljanja u organizmu.

##### Početak liječenja

Razina testosterona u serumu mora se izmjeriti prije početka liječenja i tijekom početne primjene lijeka Nebido. Ovisno o razini testosterona u serumu i kliničkim simptomima, interval između prve i druge injekcije može se skratiti na 6 tjedana, ali ne više, u odnosu na preporučeni interval od 10 do 14 tjedana kod održavanja. S ovom udarnom dozom, dostatne serumske razine testosterona u stanju dinamičke ravnoteže se mogu postići brže.

## Održavanje i individualizacija liječenja

Interval između injekcija mora biti unutar preporučenog raspona intervala od 10 do 14 tjedana. Potrebno je pažljivo pratiti razinu testosterona u serumu tijekom održavanja liječenja. Preporučuje se redovito mjeriti razinu testosterona u serumu. Mjerenje se mora provoditi na kraju intervala između dvije injekcije, a u obzir treba uzeti i kliničke simptome. Razina testosterona u serumu mora biti unutar donje trećine normalnog raspona vrijednosti. Razina testosterona u serumu ispod normalnih vrijednosti ukazivala bi na potrebu skraćivanja intervala između injekcija. U slučaju visoke razine testosterona u serumu može se razmotriti produljenje intervala između injekcija.

## **Posebne populacije**

### Pedijatrijska populacija

Nebido nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata, te nije klinički ispitan u muškaraca ispod 18 godina (vidjeti dio 4.4).

### Stariji bolesnici

Ograničeni dostupni podaci ne upućuju na potrebu za prilagodbom doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Službena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu provedena. Primjena lijeka Nebido kontraindicirana je u muškaraca koji imaju ili su imali tumor jetre (vidjeti dio 4.3).

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Službena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedena.

## **Način primjene**

Za intramuskularnu primjenu.

Injekcije se moraju primijeniti vrlo polako (kroz dvije minute). Nebido se primjenjuje isključivo putem intramuskularne injekcije. Mora se paziti da se Nebido injicira duboko u glutealni mišić, uz primjenu uobičajenih mjera opreza koje su potrebne kod intramuskularne primjene lijeka. Posebno se mora paziti da se izbjegne injekcija u krvnu žilu (vidjeti dio 4.4, pod *Primjena*). Sadržaj ampule / bočice se mora injicirati intramuskularno odmah nakon njenog otvaranja (za ampulu vidjeti dio 6.6 za upute o sigurnom otvaranju ampule).

## **4.3 Kontraindikacije**

Primjena lijeka Nebido kontraindicirana je kod muškaraca koji:

- imaju o androgenu ovisan karcinom prostate ili muške dojke
- imaju ili su imali tumor jetre
- su preosjetljivi na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1)

Primjena lijeka Nebido kontraindicirana je u žena.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena lijeka Nebido ne preporučuje se u djece i adolescenata.

Nebido se smije primjenjivati samo kada je hipogonadizam (hiper- ili hipogonadotropni) dokazan, te ukoliko je druga etiologija koja bi mogla biti odgovorna za kliničke simptome isključena prije početka liječenja. Manjak testosterona u organizmu mora biti jasno izražen kliničkom slikom (regresija sekundarnih spolnih karakteristika, promjena u sastavu tijela, astenija, smanjenje libida, erektilna disfunkcija itd.), te potvrđen dvama odvojenima mjerenjima testosterona u krvi.

##### Starija populacija

Iskustvo u pogledu sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka Nebido u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno. Trenutno nema usuglašenog mišljenja o referentnim vrijednostima testosterona za određenu dob. Međutim potrebno je uzeti u obzir da se fiziološke razine testosterona u serumu snižavaju s povećanjem dobi.

##### Liječnički pregled i laboratorijski testovi

###### *Liječnički pregled*

Prije početka primjene testosterona svi bolesnici moraju biti detaljno pregledani kako bi se isključio rizik da postoji rak prostate. Prostata i dojke moraju se pažljivo i redovito pregledavati, a u skladu s preporučenim metodama (digito-rektalni pregled te određivanje PSA u serumu), u bolesnika koji se liječe testosteronom najmanje jedanput godišnje, a dvaput godišnje u starijih bolesnika i onih u kojih postoji određeni rizik (oni koji imaju kliničke ili obiteljske faktore rizika). Treba uzeti u obzir lokalne smjernice o praćenju sigurnosti tijekom nadomjesnog liječenja testosteronom.

###### *Laboratorijski testovi*

Razine testosterona moraju se odrediti prije početka liječenja i pratiti u redovitim vremenskim razmacima tijekom liječenja. Liječnici moraju prilagoditi dozu pojedinom bolesniku kako bi se osiguralo održavanje eugonadalnih razina testosterona.

U bolesnika koji primaju dugotrajnu terapiju androgenima također je potrebno redovito pratiti sljedeće laboratorijske parametre: hemoglobin i hematokrit, testove jetrene funkcije i lipidni profil (vidjeti dio 4.8).

Zbog promjenjivosti u laboratorijskim vrijednostima, sva mjerenja testosterona se moraju obaviti u istom laboratoriju.

##### Tumori

Androgeni mogu ubrzati progresiju supkliničkog raka prostate i benigne hiperplazije prostate.

Nebido se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji boluju od raka a kod kojih postoji rizik od nastanka hiperkalcemije (te popratne hiperkalciurije) uslijed koštanih metastaza. U ovih bolesnika preporučuje se redovito pratiti koncentraciju kalcija u serumu.

Zabilježeni su slučajevi benignih i malignih tumora jetre u osoba koje su primale hormone kao što su androgeni. Ako se u muškaraca koji koriste Nebido jave teške smetnje u gornjem dijelu abdomena, povećanje jetre ili znakovi intraabdominalnog krvarenja, u diferencijalnu dijagnozu mora se uzeti u obzir tumor jetre.

### Srčana, jetrena ili bubrežna insuficijencija

U bolesnika koji boluju od teške srčane, jetrene ili bubrežne insuficijencije ili ishemijske bolesti srca liječenje testosteronom može uzrokovati teške komplikacije koje su karakterizirane edemom s ili bez kongestivnog zatajenja srca. U tim slučajevima liječenje se mora odmah prekinuti.

#### *Jetrena ili bubrežna insuficijencija*

Nisu provedena klinička ispitivanja kako bi se pokazale djelotvornost i sigurnost ovog lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Zbog toga se u tih bolesnika nadomjesno liječenje testosteronom mora primjenjivati uz oprez.

#### *Srčana insuficijencija*

Nužan je oprez u bolesnika s predispozicijom za pojavu edema, npr. u slučaju teške srčane, jetrene ili bubrežne insuficijencije ili ishemijske bolesti srca, jer liječenje androgenima može dovesti do povećanog zadržavanja natrija i vode. U slučaju teških komplikacija karakteriziranih edemom s ili bez kongestivnog zatajenja srca, liječenje se mora odmah prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Testosteron može uzrokovati povišenje krvnog tlaka pa se Nebido mora primjenjivati s oprezom u muškaraca s hipertenzijom.

#### *Poremećaji zgrušavanja*

Općenito pravilo je da se uvijek treba držati ograničenja koja vrijede za uporabu intramuskularnih injekcija u bolesnika sa stečenim ili nasljednim poremećajima krvarenja. Zabilježeno je da testosteron i njegovi derivati povećavaju aktivnost oralnih antikoagulanasa derivata kumarina (vidjeti također dio 4.5).

Testosteron se treba koristiti s oprezom u bolesnika s trombofilijom ili faktorima rizika od venske tromboembolije (VTE), s obzirom na ispitivanja i prijave trombotičkih događaja (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza u oku) nakon stavljanja lijeka u promet u ovih bolesnika za vrijeme terapije testosteronom. U bolesnika s trombofilijom prijavljeni su slučajevi VTE-a, čak i pri antikoagulacijskom liječenju te je stoga potrebno pažljivo procijeniti nastavak liječenja testosteronom nakon prvog trombotičkog događaja. U slučaju nastavka liječenja, potrebno je poduzeti dodatne mjere kako bi se minimizirao individualni rizik od VTE-a.

### Druga stanja

U bolesnika s epilepsijom i migrenom Nebido se mora primjenjivati uz oprez, jer se ta stanja uslijed primjene lijeka Nebido mogu pogoršati.

U bolesnika koji su liječeni androgenima i kod kojih je postignuta normalna koncentracija testosterona u plazmi nakon nadomjesnog liječenja može se javiti pojačana osjetljivost na inzulin. Stoga, može biti potrebno sniziti dozu hipoglikemika.

Određeni klinički znakovi koji mogu upućivati na prekomjerno izlaganje androgenima i koji zahtijevaju modificiranje doze jesu: razdražljivost, nervoza, porast težine, produljene ili učestale erekcije.

Već postojeća apneja u snu može biti potencirana.

Sportaše koji su nadomjesno liječeni testosteronom zbog primarnog i sekundarnog hipogonadizma mora se informirati da lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju u anti-doping testovima.

Androgeni nisu primjereni za pojačanje mišićnoga razvoja u zdravih pojedinaca ili za jačanje tjelesne sposobnosti.

Ako simptomi prekomjernog izlaganja androgenima perzistiraju ili se ponovo jave tijekom liječenja preporučenim dozama, Nebido se mora trajno ukinuti.

#### Zloupotreba lijeka i ovisnost

Testosteron je predmet zloupotrebe, tipično pri višim dozama od preporučenih za odobrenu indikaciju i u kombinaciji s drugim anaboličkim androgenim steroidima. Zloupotreba testosterona i drugih anaboličkih androgenih steroida može dovesti do ozbiljnih nuspojava uključujući: kardiovaskularne (s fatalnim ishodom u pojedinim slučajevima), hepatičke i/ili psihijatrijske događaje. Zloupotreba testosterona može dovesti do ovisnosti i simptoma ustezanja nakon značajnog sniženja doze ili iznenadnog prekida primjene. Zloupotreba testosterona i drugih anaboličkih androgenih steroida povezana je s ozbiljnim zdravstvenim rizicima te se mora spriječiti.

#### Primjena

Kao i sve uljne otopine, Nebido se mora injicirati striktno intramuskularno i vrlo polako (kroz dvije minute). Plućna mikroembolija nakon primjene uljnih otopina može u rijetkim slučajevima dovesti do pojave znakova i simptoma kao što su kašalj, dispneja, malaksalost, hiperhidroza, bol u prsištu, omaglica, parestezija ili sinkopa. Ove reakcije mogu se pojaviti za vrijeme ili neposredno nakon injekcije i reverzibilne su. Stoga je potrebno nadzirati bolesnika za vrijeme i neposredno nakon svake injekcije kako bi se omogućilo rano prepoznavanje mogućih znakova i simptoma plućne mikroembolije uljnim otopinama. Liječenje je obično suportivno, npr. primjena kisika.

Prijavljena je sumnja na anafilaktičke reakcije nakon injekcije lijeka Nebido.

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 2000 mg benzilbenzoata u jednoj ampuli / bočici od 4 ml, što odgovara 500 mg/ml.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Oralni antikoagulansi

Zabilježeno je da testosteron i njegovi derivati povećavaju aktivnost oralnih antikoagulansa derivata kumarina. Bolesnici koji uzimaju oralne antikoagulanse zahtijevaju pažljivo praćenje, posebice na početku ili na kraju liječenja androgenima. Preporučuje se pojačano praćenje protrombinskog vremena te INR vrijednosti.

#### Druge interakcije

Istodobna primjena testosterona s ACTH ili kortikosteroidima može povećati nastanak edema. Zbog toga je potreban oprez kod istodobnog davanja tih djelatnih tvari, posebice u bolesnika koji boluju od srčanih ili jetrenih bolesti ili u bolesnika kod kojih postoji predispozicija za nastanak edema.

Interakcije kod laboratorijskih testova: androgeni mogu smanjiti razine globulina koji veže tiroksin što dovodi do smanjene razine ukupnog T4 u serumu i povećanog vezanja na smolu T3 i T4. Međutim, razine slobodnog tiroidnog hormona ostaju nepromijenjene i ne postoje klinički znakovi disfunkcije štitne žlijezde.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Plodnost

Nadomjesno liječenje testosteronom može reverzibilno smanjiti spermatogenezu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

### Trudnoća i dojenje

Nebido nije indiciran za primjenu u žena i ne smije se primjenjivati u trudnica ili dojilja (vidjeti dio 4.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nebido nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Za nuspojave povezane s primjenom androgena, pogledajte i dio 4.4.

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene lijeka Nebido su akne i bol na mjestu injiciranja. Plućna mikroembolija nakon primjene uljnih otopina može u rijetkim slučajevima dovesti do pojave znakova i simptoma kao što su kašalj, dispneja, malaksalost, hiperhidroza, bol u prsištu, omaglica, parestezija ili sinkopa. Ove reakcije mogu se pojaviti za vrijeme ili neposredno nakon injekcije i reverzibilne su. Slučajevi za koje se sumnja, od strane kompanije ili prijavitelja, da bi mogli biti plućna mikroembolija uljnom otopinom prijavljeni su rijetko u kliničkim ispitivanjima ( $u \geq 1 / 10\ 000$  i  $< 1 / 1000$  injekcija) kao i u periodu nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4).

Prijavljena je sumnja na anafilaktičke reakcije nakon injekcije lijeka Nebido.

Androgeni mogu ubrzati progresiju supkliničkog raka prostate i benigne hiperplazije prostate.

Niže u Tablici 1 nuspojave na Nebido su prikazane po organskim sustavima prema MedDRA-i. Učestalost se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja i definirana je kao često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ). Nuspojave su zabilježene u 6 kliničkih ispitivanja ( $N=422$ ) i smatra se da su barem moguće uzročno-posljedično povezane s primjenom lijeka Nebido.

Tablični prikaz nuspojava

*Tablica 1: Kategorizirana relativna učestalost muškaraca s nuspojavama, po organskim sustavima prema MedDRA-i, na temelju zbirnih podataka sakupljenih iz 6 kliničkih ispitivanja,  $N=422$  (100,0%), odnosno  $N=302$  muškarca s hipogonadizmom liječena intramuskularnim injekcijama od 4 ml i  $N=120$  muškaraca s hipogonadizmom liječenih intramuskularnim injekcijama od 3 ml s 250 mg/ml testosteron undekanoata.*

<b>Organski sustav</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rijetko (<math>\geq 1/10000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Policitemija Povišen hematokrit* Povišen broj crvenih krvnih stanica* Povišen hemoglobin*		
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>		Preosjetljivost	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Povećana tjelesna težina	Pojačan apetit Povišen glikozilirani hemoglobin Hiperkolesterolemija Povišeni trigliceridi u krvi Povišen kolesterol u krvi	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Depresija Emocionalni poremećaj Nesanica Nemir Agresija Razdražljivost	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja Migrena Tremor	
<b>Krvnožilni poremećaji</b>	Navala vrućine	Kardiovaskularni poremećaj Hipertenzija Omaglica	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		Bronhitis Sinusitis Kašalj Dispneja Hrkanje Disfonija	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		Proljev Mučnina	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		Poremećen nalaz pretraga jetrene funkcije Porast vrijednosti aspartat aminotransferaze	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Akne	Alopecija Eritem Osip <sup>1</sup> Pruritus Suha koža	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Artralgija Bol u ekstremitetima Mišićni poremećaj <sup>2</sup>	

		Mišićno-koštana ukočenost Povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		Smanjen protok mokraće Retencija urina Poremećaj mokraćnog sustava Nokturija Dizurija	
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Povišena razina prostata specifičnog antigena Abnormalni nalaz pregleda prostata Benigna hiperplazija prostata	Displazija prostata Induracija prostata Prostatitis Poremećaj prostata Poremećaj libida Bol u testisima Induracija dojki Bol u dojkama Ginekomastija Povišen estradiol Povišen testosteron u krvi	
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Različite vrste reakcija na mjestu primjene injekcije <sup>3</sup>	Umor Astenija Hiperhidroza <sup>4</sup>	
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			Plućna mikroembolija nakon primjene uljnih otopina**

\* Odgovarajuća učestalost uočena je kod primjene lijekova koji sadrže testosteron.

\*\* Učestalost se temelji na broju injekcija.

Za opis pojedine nuspojave naveden je najprikladniji pojam prema MedDRA-i. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedeni, ali ih također treba uzeti u obzir.

<sup>1</sup> Osip uključujući papularni osip

<sup>2</sup> Mišićni poremećaj: mišićni spazmi, istegnuće mišića i mialgija

<sup>3</sup> Različite vrste reakcija na mjestu primjene injekcije: bol, nelagoda, svrbež, eritem, hematoma, iritacija, reakcija na mjestu primjene injekcije

<sup>4</sup> Hiperhidroza: hiperhidroza i noćno znojenje

#### Opis pojedinih nuspojava

Plućna mikroembolija nakon primjene uljnih otopina može u rijetkim slučajevima dovesti do pojave znakova i simptoma kao što su kašalj, dispneja, malaksalost, hiperhidroza, bol u prsištu, omaglica, parestezija ili sinkopa. Ove reakcije mogu se pojaviti za vrijeme ili neposredno nakon injekcije i reverzibilne su. Slučajevi za koje se sumnja, od strane kompanije ili prijavitelja, da bi mogli biti plućna mikroembolija uljnom otopinom prijavljeni su rijetko u kliničkim ispitivanjima (kod  $\geq 1 / 10\,000$  i  $< 1 / 1000$  injekcija) te također u periodu nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4).



Uz gore navedeno, kod liječenja lijekovima koji sadrže testosteron, prijavljene su i sljedeće nuspojave: nervoza, neprijateljsko držanje, apneja u snu, različite kožne reakcije uključujući seboreju, pojačani rast dlaka, povećana učestalost erekcija i u vrlo rijetkim slučajevima žutica.

Liječenje visokim dozama lijekova koji sadrže testosteron često reverzibilno prekida ili smanjuje spermatogenezu, te posljedično smanjuje veličinu testisa; u rijetkim slučajevima nadomjesno liječenje testosteronom bolesnika s hipogonadizmom može izazvati dugotrajne, bolne erekcije (prijaizam). Primjena visokih doza ili dugotrajna primjena testosterona povremeno uzrokuje češću pojavu zadržavanja vode i edema.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nakon predoziranja nisu potrebne nikakve posebne terapijske mjere osim prekida liječenja lijekom Nebido ili smanjenja njegove doze.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: androgeni, derivati 3-okso-androstena (4)

ATK oznaka: G03BA03

Testosteron undekanoat ester je prirodni androgen, testosterona. Aktivni oblik, testosteron, nastaje cijepanjem postraničnog lanca.

Testosteron je najvažniji androgen u muškaraca, većinom se sintetizira u testisima i u manjoj mjeri u kori nadbubrežne žlijezde.

Testosteron je odgovoran za ekspresiju muških karakteristika tijekom fetalne dobi, ranog djetinjstva i pubertetskog razvoja, a nakon toga za održavanje muškog fenotipa i funkcija koje ovise o androgenima (npr. spermatogeneza, pomoćne spolne žlijezde). Testosteron također ima funkcije primjerice u koži, mišićima, kosturu, bubregu, jetri, koštanoj srži i središnjem živčanom sustavu.

Ovisno o ciljnom organu, djelovanje testosterona većinom je androgeno (npr. prostata, sjemenski mjehurić, epididimis) ili proteinsko – anaboličko (mišići, kost, hematopoeza, bubreg, jetra).

Učinak testosterona u nekim organima javlja se nakon periferne konverzije testosterona u estradiol koji se onda veže na receptore estrogena u jezgri ciljnih stanica npr. hipofizi, masnom tkivu, mozgu, kostima i Leydigovim stanicama testisa.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nebido je depo preparat testosteron undekanoata koji se primjenjuje intramuskularno te zbog toga nema učinka prvoga prolaza kroz jetru. Nakon intramuskularne injekcije testosteron undekanoata kao uljne otopine, spoj se postupno otpušta iz depoa i gotovo se u potpunosti cijepa pomoću esteraza u serumu na testosteron i undekanoatnu kiselinu. Povećanje razine testosterona u serumu iznad osnovnih vrijednosti može se mjeriti već prvoga dana nakon primjene.

#### Uvjeti stanja dinamičke ravnoteže

Nakon prve intramuskularne injekcije 1000 mg testosteron undekanoata u hipogonadalnih muškaraca srednja vrijednost  $C_{max}$  od 38 nmol/l (11 ng/ml) postignuta je nakon 7 dana. Druga doza primijenjena je 6 tjedana nakon prve injekcije te su dosegnute maksimalne koncentracije testosterona od oko 50 nmol/l (15 ng/ml). Tijekom sljedeće 3 injekcije održan je konstantan interval između doza od 10 tjedana a uvjeti stanja dinamičke ravnoteže su dosegnuti između 3. i 5. injekcije. Srednje vrijednosti  $C_{max}$  i  $C_{min}$  testosterona u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su oko 37 (11 ng/ml) i 16 nmol/l (5 ng/ml). Medijan intraindividualne i interindividualne varijabilnosti (koeficijent varijacije, %)  $C_{min}$  vrijednosti iznosio je 22% (raspon 9 – 28%) i 34% (raspon 25-48%).

#### Distribucija

U serumu muškaraca oko 98% cirkulirajućeg testosterona vezano je na globulin koji veže spolne hormone (SHBG, od engl. *sex hormone binding globulin*) i albumin. Samo se slobodna frakcija testosterona smatra biološki aktivnom. Nakon intravenske infuzije testosterona u starijih muškaraca, poluvrijeme eliminacije testosterona iznosilo je oko 1 sat, a prividni volumen distribucije oko 1,0 l/kg.

#### Biotransformacija

Testosteron koji nastaje cijepanjem estera iz testosteron undekanoata metabolizira se i izlučuje istim putem kao i endogeni testosteron. Undekanoatna kiselina metabolizira se  $\beta$ -oksidacijom na isti način kao i druge alifatske karboksilne kiseline. Glavni aktivni metaboliti testosterona su estradiol i dihidrotestosteron.

#### Eliminacija

Testosteron se opsežno metabolizira putem jetre i ekstrahepatalno. Nakon primjene radiooznačenoga testosterona, oko 90% radioaktivnosti pojavljuje se u mokraći kao konjugati glukuronske i sulfatne kiseline, a 6% pojavljuje se u stolici nakon prolaska kroz enterohepatičnu cirkulaciju. Oblici lijeka koji se nađu u mokraći uključuju androsteron i etikolanolon. Nakon intramuskularne primjene ovog depo preparata brzina oslobađanja karakterizirana je poluvremenom od  $90 \pm 40$  dana.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Toksikološka ispitivanja nisu pokazala druge učinke od onih koji se mogu objasniti na temelju hormonskog profila lijeka Nebido.

Nije zapaženo da testosteron ima mutageni učinak *in vitro* koristeći reverzibilan mutacijski model (Amesov test) ili stanice jajnika hrčka. Povezanost između androgenog liječenja i određenih vrsta raka zapažena je u ispitivanjima na laboratorijskim životinjama. Eksperimentalni podaci u štakora pokazali su povećanu učestalost raka prostate nakon liječenja testosteronom.

Poznato je da spolni hormoni potiču razvoj nekih vrsta tumora koji su inducirani poznatim karcinogenim agensima. Klinički značaj te činjenice nije poznat.

Ispitivanja plodnosti u glodavaca i primata pokazala su da liječenje testosteronom može oštetiti plodnost suprimirajući spermatogenezu ovisno o primijenjenoj dozi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

benzilbenzoat  
pročišćeno ricinusovo ulje

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

Lijek se mora primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Ampula

Smeđa staklena ampula (staklo tip I) od 5 ml koja sadrži 4 ml otopine.  
Veličina pakiranja: 1 x 4 ml.

#### Bočica

Smeđa staklena bočica (staklo tip I) od 6 ml sa sivim bromobutilnim čepom (omotan ETFE folijom) i rubnim zatvaračem, koja sadrži 4 ml otopine.  
Veličina pakiranja: 1 x 4 ml.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Pri niskim temperaturama čuvanja, svojstva ove uljne otopine mogu se privremeno promijeniti (npr. veća viskoznost, zamućenje). Ako se čuva pri niskoj temperaturi, lijek se mora zagrijati na sobnu ili tjelesnu temperaturu prije primjene.

Prije primjene otopina za intramuskularnu injekciju mora se vizualno pregledati te se smije primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu te se neiskorištena otopina mora zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## Ampula

*Upute za rukovanje sa zarezanom ampulom:*

Ispod obojene točke na ampuli postoji prethodno zarezan dio zbog čega se ne treba zarezivati vrat ampule. Prije otvaranja, pazite da svu otopinu iz gornjeg dijela ampule prelijete u donji dio. Koristite obje ruke za otvaranje; dok držite donji dio ampule jednom rukom, drugom otkinite gornji dio ampule u smjeru suprotnom od obojene točke.



## Bočica

Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Sadržaj bočice treba injicirati intramuskularno odmah nakon uvlačenja u štrcaljku. Nakon uklanjanja plastičnog čepa (A), nemojte uklanjati metalni prsten (B) ili rubni zatvarač (C).



## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-728666888

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

29.08.2014./ 04.04.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30.08.2024.