

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebido 1000 mg/4 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml bevat de oplossing voor injectie 250 mg testosteronundecanoaat wat overeenkomt met 157,9 mg testosteron.

Een ampul/injectieflacon met 4 ml oplossing voor injectie bevat 1000 mg testosteronundecanoaat wat overeenkomt met 631,5 mg testosteron.

Hulpstof(fen) met bekend effect

2000 mg benzylnbenzoaat per ampul/injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, gelige, olieachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testosteronsuppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén ampul/injectieflacon Nebido (overeenkomend met 1000 mg testosteronundecanoaat) wordt eens per 10 tot 14 weken geïnjecteerd. Injecties kunnen bij deze frequentie het testosteronniveau voldoende op peil houden en leiden niet tot accumulatie.

Aanvang van de behandeling

De serumtestosteronwaarden moeten voorafgaand aan en tijdens het instellen van de behandeling worden bepaald. Afhankelijk van de serumtestosteronwaarden en de klinische symptomen kan het interval tussen de eerste twee injecties worden teruggebracht tot minimaal 6 weken, ook al is het aanbevolen interval voor de onderhoudsbehandeling 10 tot 14 weken. Bij deze oplaaddosis worden de adequate steady-state-waarden van testosteron sneller bereikt.

Onderhoud en individualisering van de behandeling

Het injectie-interval moet binnen het aanbevolen bereik van 10 tot 14 weken blijven. Tijdens de onderhoudsbehandeling is nauwlettende controle van de serumtestosteronwaarden vereist. Het is raadzaam regelmatig de serumtestosteronwaarden te meten. Aan het einde van een injectie-interval dienen de waarden te worden bepaald en klinische symptomen bekeken. Deze serumwaarden moeten

in het onderste één derde deel van het normale bereik liggen. Serumwaarden onder het normale bereik zouden duiden op de noodzaak van een korter injectie-interval. Bij hoge serumwaarden kan een langer injectie-interval worden overwogen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Nebido is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten en is klinisch niet geëvalueerd bij mannelijke personen onder de 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Geriatrische patiënten

De beperkte gegevens wijzen er niet op dat een dosisaanpassing voor ouderen nodig is (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen formele studies uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het gebruik van Nebido bij mannen die een levertumor hebben of gehad hebben, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Voor intramusculair gebruik.

De injecties moeten zeer langzaam worden toegediend (gedurende twee minuten). Nebido is alleen bestemd voor intramusculaire injectie. Men moet er voor zorgen Nebido diep in de gluteale spier in te spuiten met inachtneming van de gebruikelijke voorzorgen voor intramusculaire toediening. Let er in het bijzonder op dat intravasale injectie wordt voorkomen (zie rubriek 4.4 onder 'Toepassing'). De inhoud van de ampul dient onmiddellijk na openen van de ampul/injectieflacon intramusculair geïnjecteerd te worden (voor de ampul zie rubriek 6.6 voor instructies om de ampul veilig te openen).

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van Nebido is gecontra-indiceerd bij mannen met:

- androgeenafhankelijk prostaatcarcinoom of mammacarcinoom
- bij eerdere of huidige levertumoren
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van Nebido bij vrouwen is gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nebido wordt niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten.

Nebido mag slechts worden gebruikt wanneer hypogonadisme (hyper- en hypogonadotroof) aangetoond is en een andere etiologie, verantwoordelijk gesteld voor de symptomen, uitgesloten is voordat de behandeling wordt gestart. Testosteroninsufficiëntie moet duidelijk aangetoond worden door klinische kenmerken (regressie van secundaire geslachtskenmerken, wijzigingen in de lichaamsbouw, asthenie, verminderd libido, erectiestoornissen, enz.) en bevestigd zijn door twee afzonderlijke testosteronbepalingen in het bloed.

Ouderen

Er is beperkte ervaring met de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Nebido bij patiënten ouder dan 65 jaar. Momenteel is er geen consensus over de leeftijdsspecifieke testosteron referentiewaarden. Er moet echter rekening worden gehouden met het feit dat fysiologisch serum testosteron niveaus lager zijn naarmate de leeftijd toeneemt.

Medisch onderzoek en laboratoriumbepalingen

Medisch onderzoek

Voordat testosteron wordt ingezet moet de patiënt een uitgebreid onderzoek ondergaan om het risico van een vooraf bestaand prostaatcarcinoom uit te sluiten. Zorgvuldig en regelmatig onderzoek van prostaatklier en borst moet worden uitgevoerd volgens de aanbevolen methodes (digitaal rectaal onderzoek en beoordeling van het serum-PSA): bij patiënten die een testosteronbehandeling krijgen minstens één maal per jaar en bij oudere patiënten of risicopatiënten (diegenen met klinische of familiale factoren) tweemaal per jaar. Lokale richtlijnen voor het controleren van de veiligheid gedurende testosteronsuppletie therapie dienen in overweging te worden genomen.

Laboratoriumbepalingen

De testosteronspiegel dient bij aanvang van de behandeling en met regelmatige intervallen tijdens de behandeling te worden gemonitord. Clinici dienen de dosering op individuele basis aan te passen om ervoor te zorgen dat eugonadale testosteronspiegels worden onderhouden.

Bij patiënten met langdurige androgeentherapie dienen de volgende laboratoriumparameters ook regelmatig te worden gecontroleerd: hemoglobine en hematocriet, leverfunctietests en het lipidenprofiel (zie rubriek 4.8).

Omwille van de variabiliteit van laboratoriumwaarden, dienen alle testosteronbepalingen in hetzelfde laboratorium te gebeuren.

Tumoren

Androgenen kunnen de progressie van subklinische prostaatkanker en goedaardige prostaathyperplasie versnellen.

Nebido moet terughoudend ingezet worden bij kankerpatiënten met een risico van hypercalciëmie (en hiermee gepaard gaande hypercalciurie) tengevolge van botmetastasen. Regelmatig onderzoek van de serumcalciumwaarden wordt bij deze patiënten aanbevolen.

Er zijn gevallen van goedaardige en kwaadaardige levertumoren gemeld bij gebruikers van hormonale stoffen, zoals androgenen. Als er ernstige bovenbuikklachten, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding optreden bij mannen die Nebido gebruiken, dient een levertumor te worden ingesloten bij de differentiële diagnose.

Hart-, lever- of nierinsufficiëntie

Bij patiënten die lijden aan ernstige hart-, lever- of nierinsufficiëntie of een ischemische hartziekte kan behandeling met testosteron ernstige complicaties veroorzaken, die gekenmerkt worden door oedeem met of zonder congestief hartfalen. In een dergelijk geval moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden.

Lever- of nierinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd om de doeltreffendheid en veiligheid van dit geneesmiddel aan te tonen bij patiënten met een verzwakte nier- of leverfunctie. Daarom moet testosteronsuppletie therapie bij deze patiënten terughoudend toegepast worden.

Hartinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met neiging tot oedeem, bijvoorbeeld in geval van ernstige hart-, lever- of nierinsufficiëntie of een ischemische hartziekte, aangezien de behandeling met

androgenen kan leiden tot verhoogde retentie van natrium en water. In geval van ernstige complicaties gekenmerkt door oedeem met of zonder congestief hartfalen, moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken en Nebido moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij mannen met hypertensie.

Bloedstollingsafwijkingen

Als algemene regel moeten de beperkingen van het gebruik van intramusculaire injecties bij patiënten met verworven of erfelijke bloedingsstoornissen steeds in acht worden genomen.

Van testosteron en testosteronderivaten is gemeld dat zij de activiteit van coumarine-derivaten verhogen (zie ook rubriek 4.5).

Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombofilie of risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), omdat er post-marketing studies en meldingen van trombotische voorvallen (bijvoorbeeld diep-veneuze trombose, longembolie of oculaire trombose) zijn bij deze patiënten gedurende testosterontherapie. Bij patiënten met trombofilie zijn gevallen van VTE gemeld, zelfs tijdens behandeling met anticoagulantia. Daarom moet het voortzetten van de testosteronbehandeling na een eerste trombotisch voorval zorgvuldig worden geëvalueerd. In het geval dat de behandeling voortgezet wordt, moeten aanvullende maatregelen worden genomen om het individuele risico op VTE te minimaliseren.

Andere aandoeningen

Nebido moet terughoudend gebruikt worden bij patiënten met epilepsie of migraine, aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren.

Een verbeterde gevoeligheid voor insuline kan optreden bij patiënten die met androgenen behandeld worden en die normale serumtestosteronwaarden bereiken als gevolg van de suppletie therapie.

Bepaalde klinische symptomen (prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, gewichtstoename, verlengde of frequente erecties) kunnen wijzen op een overmatige blootstelling aan androgeen die een aanpassing van de dosis vereist.

Een reeds bestaande slaapapnoe kan worden versterkt.

Atleten die met testosteronsuppletie worden behandeld voor primair en secundair mannelijk hypogonadisme, moeten erop gewezen worden dat het geneesmiddel een actieve stof bevat die een positief resultaat kan opleveren bij dopingtests.

Androgenen zijn niet geschikt voor het bevorderen van spierontwikkeling bij gezonde personen of voor het verhogen van fysieke prestaties.

Nebido moet definitief gestopt worden wanneer symptomen van een overmatige blootstelling aan androgeen aanhouden of opnieuw optreden tijdens een behandeling met de aanbevolen dosering.

Misbruik en afhankelijkheid

Misbruik van testosteron is bekend en gebeurt meestal in doses hoger dan aanbevolen voor de goedgekeurde indicatie(s) en in combinatie met andere anabole androgene steroïden. Misbruik van testosteron en andere anabole androgene steroïden kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder: cardiovasculair (met fatale afloop in sommige gevallen), lever- en/of psychiatrische voorvallen. Misbruik van testosteron kan leiden tot afhankelijkheid en ontwenningssverschijnselen na significante dosisreductie of abrupte beëindiging van het gebruik. Het misbruik van testosteron en andere anabole androgene steroïden brengt ernstige gezondheidsrisico's met zich mee en moet worden ontmoedigd.

Toepassing

Zoals alle olieachtige oplossingen, moet Nebido alleen intramusculair en zeer langzaam worden geïnjecteerd (gedurende twee minuten). Pulmonaire micro-embolie van olieachtige oplossingen kan in zeldzame gevallen leiden tot symptomen zoals hoest, dyspnoe, malaise, hyperhidrose, pijn op de borst, duizeligheid, paresthesie en syncope. Deze reacties kunnen tijdens of direct na de injectie optreden en zijn reversibel. De patiënt dient daarom gedurende en direct na iedere injectie te worden geobserveerd om mogelijke tekenen en symptomen van pulmonaire olieachtige micro-embolie vroegtijdig te kunnen herkennen. De behandeling is meestal alleen ondersteunend, bijv. door toediening van extra zuurstof.

Er zijn anafylactische reacties gemeld na injecties met Nebido, die mogelijk gerelateerd zijn aan het geneesmiddel.

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat 2000 mg benzylnbenzoaat in elke 4 ml ampul/injectieflacon, overeenkomend met 500 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Van testosteron en derivaten is gemeld dat zij de activiteit van coumarinederivaten verhogen. Patiënten die orale anticoagulantia krijgen, moeten nauwlettend gevolgd worden, vooral aan het begin en het einde van de androgeenbehandeling. Een frequentere controle van de protrombinetijd en INR-bepalingen wordt aanbevolen.

Andere interacties

De gelijktijdige toediening van testosteron en ACTH of corticosteroïden kan de vorming van oedeem versterken; deze actieve stoffen dienen dus terughoudend toegediend te worden, vooral bij patiënten met een hart- of leverziekte en bij patiënten met aanleg voor oedeem. Interacties in laboratoriumonderzoeken: androgenen kunnen de thyroxinebindende globulinespiegels verlagen, met als gevolg een verlaging van de totale T4-serumconcentratie en een verhoging van de T3- en T4-resine-opname. De vrije schildklierhormoonconcentraties blijven echter onveranderd en er is geen klinisch bewijs voor een disfunctie van de schildklier.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Testosteronsuppletie therapie kan op reversibele wijze de spermatogenese verminderen (zie rubrieken 4.8 en 5.3).

Zwangerschap en borstvoeding

Nebido is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen en mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap of borstvoeding (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nebido heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor bijwerkingen in verband met het gebruik van androgenen, zie ook rubriek 4.4.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Nebido zijn acne en pijn op de plaats van injectie.

Een pulmonaire micro-embolie van olieachtige oplossingen kan in zeldzame gevallen leiden tot tekenen en symptomen zoals hoest, dyspnoe, malaise, hyperhidrosis, pijn op de borst, duizeligheid, paresthesie of syncope. Deze reacties kunnen gedurende of direct na injectie optreden en zijn reversibel. In klinische studies zijn zelden gevallen gemeld waarvan de fabrikant of de melder vermoedde dat zij duiden op olieachtige pulmonaire micro-embolie (frequentie tussen ≥ 10.000 en $\leq 1/1000$ injecties) en in post-marketing ervaringsdata (zie rubriek 4.4).

Er zijn anafylactische reacties gemeld na injecties met Nebido, die mogelijk gerelateerd zijn aan het geneesmiddel.

Androgenen kunnen de ontwikkeling van sub-klinische prostaatkanker en goedaardige prostaathyperplasie versnellen.

Tabel 1 hieronder geeft bijwerkingen weer gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies en gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$). De bijwerkingen werden vastgelegd in 6 klinische studies (n=422) en worden geacht tenminste mogelijk causaal gerelateerd te zijn aan Nebido.

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1, Relatieve frequenties van mannen met bijwerkingen gerangschikt naar de systeem/orgaanklassen van MedDRA, gebaseerd op de verzamelde gegevens van 6 klinische studies, n=422 (100,0%), d.w.z. n=302 hypogonadale mannen behandeld met i.m. injecties van 4 ml en n=120 behandeld met 3 ml testosteronundecanoaat 250 mg/ml

Orgaansysteem	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Polycytemie Hematocriet verhoogd* Aantal rode bloedcellen verhoogd* Hemoglobine verhoogd*		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename	Eetlust verhoogd Geglycosileerd hemoglobine verhoogd Hypercholesterolemie Triglyceriden in het bloed verhoogd Cholesterol in het bloed verhoogd	
Psychische stoornissen		Depressie Emotiestoornis Slapeloosheid Rusteloosheid	

Orgaansysteem	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
		Agressie Prikkelbaarheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Migraine Tremor	
Bloedvataandoeningen	Opvliegers	Hart- of vaataandoening Hypertensie Duizeligheid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchitis Sinusitis Hoest Dyspnoe Snurken Dysfonie	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Diarree Misselijkheid	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietest Aspartaat-aminotransferase verhoogd	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acne	Alopecia Erytheem Huiduitslag ¹ Pruritus Droge huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie Pijn in de ledematen Spieraandoeningen ² Stijfheid van het skeletspierstelsel Creatinefosfokinase in het bloed verhoogd	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Verminderde urinevorming Urineretentie Urinewegaandoening Nocturie Dysurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Verhoogd prostaat-specifiek antigeen Abnormaal prostaatonderzoek Benigne prostaathyperplasie	Intra-epitheliale neoplasie van de prostaat Prostaatinduratie Prostatitis Prostaataandoening Veranderingen in het libido Pijn in de testikels Borstinduratie Borstpijn Gynaecomastie Estradiol verhoogd Testosteron verhoogd	
Algemene	Verscheidene soorten	Vermoeidheid	

Orgaansysteem	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	reacties op de plaats van injectie ³	Asthenie Hyperhidrose ⁴	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			pulmonaire oliemicro-embolie**

* De betreffende frequentie is waargenomen bij het gebruik van testosteronbevattende producten.

** Frequentie is gebaseerd op het aantal injecties

De meest geschikte MedDRA term is gebruikt om een bepaalde bijwerking te beschrijven. Synoniemen en gerelateerde aandoeningen zijn niet beschreven, maar moeten ook in overweging worden genomen.

- 1 Huiduitslag inclusief huiduitslag met papels
- 2 Spieraandoeningen: spierkramp, spierverrekking en spierpijn
- 3 Verscheidene soorten reacties op de plaats van injectie: pijn, ongemak, jeuk, erytheem, hematoom, irritatie, reactie
- 4 Hyperhidrose: hyperhidrose en nachtelijk zweten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pulmonaire micro-embolie van olieachtige oplossingen kan in zeldzame gevallen leiden tot symptomen zoals hoest, dyspnoe, malaise, hyperhidrose, pijn op de borst, duizeligheid, paresthesie en syncope. Deze reacties kunnen tijdens of onmiddellijk na de injectie optreden en zijn reversibel. Gevallen waarin door het bedrijf of de melder vermoed werd dat het olieachtige pulmonaire micro-embolie betrof, zijn zelden gemeld in klinische studies (bij $\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$ injecties) en in post-marketingervaring (zie rubriek 4.4).

Naast de bovengenoemde bijwerkingen zijn nervositeit, vijandigheid, slaapapnoe, diverse huidreacties waaronder seborroe, toegenomen haargroei, verhoogde frequentie van erecties en in zeer zeldzame gevallen geelzucht gemeld bij behandeling met testosteronbevattende preparaten.

Therapie met hoge doses testosteronpreparaten onderbreekt of vermindert gewoonlijk op reversibele wijze de spermatogenese en verkleint daarbij de testikels. Testosteronsuppletie therapie van hypogonadisme kan in zeldzame gevallen aanhoudende, pijnlijke erecties veroorzaken (priapisme). Door hooggedoseerd testosteron of testosteron dat over langere termijn wordt toegediend, kunnen vochtretentie en oedeem vaker voorkomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Na overdosering zijn geen speciale therapeutische maatregelen noodzakelijk, behalve het beëindigen van de behandeling met het geneesmiddel of dosisreductie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: androgenen, 3-oxo-androsteen(4)derivaten
ATC-code: G03BA03

Testosteronundecanoaat is een ester van het natuurlijke androgeen, testosteron. De actieve vorm, testosteron, wordt gevormd door afsplitsing van de zijketen.

Testosteron is het belangrijkste androgeen van de man, dat hoofdzakelijk in de testikels en in geringe mate in de bijnierschors wordt gesynthetiseerd.

Testosteron is verantwoordelijk voor de expressie van de mannelijke kenmerken gedurende de ontwikkeling in de foetale periode, de vroege kinderjaren en de puberteit en daarna voor het handhaven van het mannelijke fenotype en de androgeenafhankelijke functies (bijv. spermatogenese, secundaire geslachtsklieren). Het vervult ook functies in bijv. de huid, de spieren, het skelet, de nieren, de lever, het beenmerg en het CZS.

Afhankelijk van het doelorgaan is het werkingsspectrum van testosteron voornamelijk androgeen (bijv. prostaat, zaadblaasjes, epididymis) of eiwitanabool (spieren, bot, hematopoëse, nieren, lever). In sommige organen treden de effecten van testosteron op na perifere conversie van testosteron naar estradiol, dat zich dan aan oestrogenreceptoren in de kern van de doelcel bindt, bijv. de hypofyse, vet, hersenen, bot en testiculaire Leydig-cellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nebido is een intramusculair toegediend depotpreparaat van testosteronundecanoaat en omzeilt op deze wijze het first-pass-effect. Na een intramusculaire injectie met testosteronundecanoaat als olieachtige oplossing wordt de stof geleidelijk vrijgegeven uit het depot en wordt het door serumesterasen nagenoeg volledig gesplitst in testosteron en undecaanzuur. Eén dag na toediening kan al een verhoging van de serumwaarden van testosteron boven de basale waarden worden waargenomen.

Steady-state-condities

Na de eerste intramusculaire injectie van 1000 mg testosteronundecanoaat bij hypogonadale mannen werden gemiddelde C_{\max} -waarden van 38 nmol/l (11 ng/ml) bereikt na 7 dagen. De tweede dosis werd 6 weken na de eerste injectie toegediend en maximale testosteronconcentraties van ongeveer 50 nmol/l (15 ng/ml) werden bereikt. Een constant dosisinterval van 10 weken werd aangehouden gedurende de 3 volgende toedieningen en tussen de 3^e en 5^e toediening werden steady-state-condities bereikt. Gemiddelde C_{\max} - en C_{\min} -waarden van testosteron bij steady-state waren respectievelijk ongeveer 37 nmol/l (11 ng/ml) en 16 nmol/l (5 ng/ml). De mediane intra- en interindividuele variabiliteiten (variatiecoëfficiënt, %) van C_{\min} -waarden bedroegen respectievelijk 22% (bereik: 9-28%) en 34% (bereik: 25-48%).

Distributie

In het serum van mannen wordt ongeveer 98% van het circulerende testosteron gebonden aan geslachtshormoon bindend globuline (SHBG) en albumine. Alleen de vrije testosteronfractie wordt als biologisch actief beschouwd. Na intraveneuze infusie van testosteron bij oudere mannen bedroeg de eliminatie-halfwaardetijd van testosteron ongeveer één uur en werd een schijnbaar distributievolume van ongeveer 1,0 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Testosteron dat door estersplitsing van testosteronundecanoaat wordt gegenereerd, wordt op dezelfde manier gemetaboliseerd en uitgescheiden als endogeen testosteron. Het undecaanzuur wordt gemetaboliseerd door β -oxidatie op dezelfde manier als andere alifatische carboxylzuren. De belangrijkste actieve metabolieten van testosteron zijn estradiol en dihydrotestosteron.

Eliminatie

Testosteron ondergaat een uitgebreid hepatisch en extrahepatisch metabolisme. Na toediening van radioactief gelabeld testosteron verschijnt ongeveer 90% van de radioactiviteit in de urine als

glucuronzuur- en zwavelzuurconjugaten en verschijnt 6% in de feces na het doorlopen van de enterohepatische cyclus. De afbraakproducten van het geneesmiddel in de urine zijn onder andere androsteron en etiocholanolon. Na intramusculaire toediening van deze depotformulering wordt de vrijgiftesnelheid gekenmerkt door een halfwaardetijd van 90 ± 40 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies hebben geen andere effecten aan het licht gebracht dan degene die verklaard kunnen worden op basis van het hormoonprofiel van Nebido.

Testosteron bleek *in vitro* niet mutageen te zijn bij gebruik van het omgekeerd mutatiemodel (Ames-test) of hamsterovariumcellen. In studies op laboratoriumdieren werd een verband gevonden tussen een androgeenbehandeling en sommige kankers. Onderzoeksgegevens bij ratten hebben verhoogde incidenties van prostaatkanker na behandeling met testosteron getoond.

Het is bekend dat geslachtshormonen de ontwikkeling van bepaalde door bekende carcinogene stoffen geïnduceerde tumoren in de hand werken. De klinische betekenis van deze laatste waarneming is niet bekend.

Fertiliteitsonderzoeken bij knaagdieren en primaten hebben aangetoond dat een behandeling met testosteron de vruchtbaarheid kan reduceren door dosisafhankelijke onderdrukking van de spermatogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylbenzoaat
Ricinusolie, geraffineerd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar
Dit geneesmiddel moet onmiddellijk na de eerste opening gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul

Bruine, glazen (type I) ampullen van 5 ml, met een vulvolume van 4 ml.
Verpakkingsgrootte: 1 x 4 ml

Injectieflacon

Bruine, glazen (type I) injectieflacon van 6 ml, met grijze broombutyl (met ETFE gecoate) injectiestop en gerande dop, met een vulvolume van 4 ml.
Verpakkingsgrootte: 1 x 4 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij lage bewaartemperaturen kunnen de eigenschappen van deze oplossing op oliebasis mogelijk tijdelijk veranderen (bijvoorbeeld hogere viscositeit, vertroebeling). Indien bewaard bij een lage temperatuur, dient het product op kamer- of lichaamstemperatuur gebracht te worden voor gebruik.

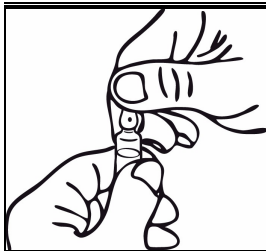
De oplossing voor intramusculaire injectie moet voor gebruik visueel onderzocht worden en alleen heldere oplossingen, vrij van deeltjes, mogen gebruikt worden.

Het geneesmiddel is alleen bestemd voor éénmalig gebruik en alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Ampul

Over het gebruik van de OPC ('One-Point-Cut') ampul:

Onder de gekleurde punt op de ampul bevindt zich een voorgesneden markering, waardoor het niet nodig is om de nek te vijlen. Zorg vóór het openen dat eventuele oplossing in het bovenste deel van de ampul weggevloeid is naar het onderste deel. Gebruik bij het openen beide handen; terwijl u het onderste deel van de ampul in de ene hand vasthoudt, gebruikt u de andere hand om het bovenste deel van de ampul af te breken in de richting die van de gekleurde punt afwijkt.



Injectieflacon

De injectieflacon is uitsluitend voor éénmalig gebruik. De inhoud van een injectieflacon dient direct na het optrekken in de injectiespuit intramusculair te worden geïnjecteerd. Na het verwijderen van de plastic dop (A), de metalen ring (B) of de geribbelde dop (C) niet verwijderen.



7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V.
Energieweg 1
3641 RT MIJDRECHT
Tel.: 0297 280 666

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 30794

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

04 januari 2005/25 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 8 juli 2009

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 02 maart 2020