

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nebido (Небидо) 1000 mg/4ml, инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 250 mg testosterone undecanoate, съответстващ на 157,9 mg testoteronе.

Всяка ампула с 4 ml инжекционен разтвор съдържа 1000 mg testosterone undecanoate.

За помощни вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Прозрачен, жълтеникав маслен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Тестостерон заместваща терапия при хипогонадизъм у мъже, когато недостигът на тестостерон е потвърден с клинични данни и биохимични тестове (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

4.2 Дозировка и начин на употреба

За интрамускулно приложение.

За възрастни и мъже в напреднала възраст.

Една ампула Nebido (съответстваща на 1000 mg testosterone undecanoate) се инжектира на всеки 10 до 14 седмици. При такава честота на инжектиране могат да се поддържат достатъчни нива на тестостерон и не се стига до акумулиране.

Инжекциите трябва да бъдат правени много бавно. При поставянето на инжекцията трябва да се внимава, защото Nebido трябва да се инжектира дълбоко в седалищния мускул, като се спазват обичайните предпазни мерки за интрамускулно приложение. Трябва да се обърне специално внимание, за да се избегне инжектиране в съдовете. Съдържанието на ампулата трябва да се инжектира интрамускулно веднага след отварянето ѝ.

- Начало на лечението

Серумните нива на тестостерона трябва да бъдат измерени преди началото и по време на лечението.

В зависимост от серумните нива на тестостерона и клиничните симптоми интервалът след първата инжекция може да бъде намален до минимум 6 седмици в сравнение с препоръчания интервал от 10 до 14 седмици за поддържащо лечение. С тази доза е възможно по-бързо постигане на достатъчно стабилно състояние на нивата на тестостерон.

- Поддържащо лечение и индивидуализиране на терапията

Интервалът на инжектиране трябва да бъде в рамките на препоръчания от 10 до 14 седмици. По време на лечението се изисква внимателен мониторинг на серумните нива на тестостерон. Препоръчително е редовно да се измерват серумните нива на тестостерон. Измерванията трябва да се правят в края на интервала като се вземат предвид и клиничните симптоми. Тези серумни нива трябва да бъдат в рамките на долната трета от нормалния диапазон. Серумни нива по-ниски от нормалната стойност са показателни за необходимост от по-кратък интервал на инжектиране. В случай на високи серумни нива може да бъде обмислено удължаване на интервала на инжектиране.

Деца и Подрасващи

Nebido не е показан за употреба при деца и юноши и няма клинични наблюдения при момчета под 18 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

Употребата на Nebido е противопоказна при андрогенно зависим карцином на простатата или на млечната жлеза; тумори на черния дроб или анамнеза за такива; повишена чувствителност към лекарственото вещество или към някои от помощните съставки.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Nebido не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Nebido трябва да се използва само при доказан хипогонадизъм (хипер- и хипогонадотропен) и след като друга етиология, причина за симптомите, е била изключена преди започване на лечението. Недостигът на тестостерон трябва да бъде ясно доказан с клинични прояви (обратно развитие на вторични полови белези, промяна в телесната структура, астения, намалено либидо, еректилна дисфункция и т.н.) и потвърден от две отделни кръвни изследвания за определяне на тестостерон.

Има ограничен опит в употребата на Nebido при пациенти на възраст над 65 години. За момента няма консенсус относно възрастово специфичните референтните стойности на тестостерон. Трябва да се има предвид, обаче, че от физиологична гледна точка серумните нива на тестостерон се понижават с увеличаване на възрастта.

Медицински преглед

Преди започването на лечението с тестостерон, всички пациенти трябва да преминат през подробен преглед, за да се изключи риск от съществуващ рак на простатата. При пациенти, провеждащи лечение с тестостерон, трябва да се осъществява внимателно и редовно наблюдение на простатната жлеза и гърдите в съответствие с препоръчаните методи (дигитален ректален преглед и определяне на серумните нива на PSA) поне веднъж годишно, или два пъти годишно при по-възрастни пациенти, както и при рискови пациенти (тези с клинични и семейни рискови фактори). Освен лабораторните изследвания за определяне концентрациите на тестостерон при пациенти на продължително андрогенно лечение, трябва да бъдат периодично проследявани и следните лабораторни параметри: хемоглобин, хематокрит и функционални чернодробни тестове.

Поради вариабилността на лабораторните стойности, всички измервания на тестостерона трябва да бъдат провеждани в една и съща лаборатория.

Тумори

Андрогените могат да ускорят процесите на субклинично проявен рак на простатата и доброкачествена хиперплазия на простатата.

Nebido трябва да се използва внимателно при пациенти с рак, поради риск от хиперкалцемия (и свързаната хиперкалциурия), която се дължи на костни метастази. При такива пациенти се препоръчва редовно наблюдение на серумните нива на калций.

Рядко се съобщава за доброкачествени и злокачествени тумори на черния дроб при пациенти, получаващи заместително тестостероново лечение.

Други състояния

При пациенти, страдащи от тежка сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност или ИБС, лечението с тестостерон може да причини сериозни усложнения, характеризиращи се с оток, със или без конгестивна сърдечна недостатъчност. В такъв случай лечението трябва незабавно да се прекрати. Няма проведени изпитвания за доказване ефикасността и безопасността на този продукт при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Следователно тестостерон заместващата терапия при тези пациенти трябва да бъде прилагана внимателно.

По принцип ограниченията в използването на интрамускулни инжекции при пациенти с придобито или наследствено увреждане на кръвосъсирването трябва винаги да се съблюдают.

Nebido трябва да се използва внимателно при пациенти с епилепсия и мигрена, тъй като тези състояния могат да се усложнят.

Повишена чувствителност към инсулина може да се появи при пациенти, лекувани с андрогени, които при заместващо лечение възстановяват нормалните плазмени концентрации на тестостерон. Сигурни клинични прояви като раздразнителност, безпокойство, повишаване на телното, продължителна или честа ерекция могат да бъдат показателни за прекомерно използване на андрогени, изискващо регулиране на дозата.

Предхождаща апнея по време на сън може да се засили.

Спортисти-мъже, при които се провежда тестостерон заместваща терапия, поради прояви на първичен и вторичен хипогонадизам, трябва да бъдат уведомени, че този продукт съдържа лекарствено вещество, което може да даде положителен резултат при анти допинг тестове.

Андрогените не са подходящи за повишаване на мускулната маса при здрави индивиди или за повишаване на физическата работоспособност.

Nebido трябва да бъде преустановен, ако симптомите на прекомерна андрогенна употреба персistirат или се появят отново по време на лечение при съблюдаване на препоръчаната схема за лечение.

Приложение

Nebido трябва да бъде инжектиран интрамускулно. Опитът показва, че краткотрайните реакции (дразнене, предизвикващо кашляне, пристъпи на кашлица, респираторен дистрес), които се появяват в редки случаи по време на или непосредствено след инжектирането на мастни разтвори, могат да бъдат избегнати като разтворът се инжектира изключително бавно.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Орални антикоагуланти

За тестостерона и неговите производни е известно, че повишават активността на оралните антикоагуланти.

Пациентите, получаващи орални антикоагуланти, следва да бъдат под постоянно наблюдение, особено в началото и края на андрогенното лечение. Препоръчва се непрекъснато наблюдение на протромбиновото време и INR определяне.

Други взаимодействия

Едновременния прием на тестостерон с аденокортикотропен хормон или кортикостероиди може да ускори образуването на оток; следователно тези лекарствени вещества трябва да бъдат прилагани внимателно, особено при пациенти със сърдечно или чернодробно заболяване или при пациенти, предразположени към отоци.

Взаимодействие с лабораторните тестове: Андрогените могат да намалят нивата на тироксин-свързващия глобулин, което води до намаляване серумните нива на общите T4 и повишен резинов прием от T3 и T4. Нивата на свободния тироиден хормон обаче остават непроменени и няма клинично доказателство за нарушена тироидна функция.

4.6 Бременност и кърмене

Nebido не се препоръчва за употреба от жени и не трябва да бъде прилаган при бременни или кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nebido няма влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Най-често наблюдаваната нежелана реакция е болка в областта на инжектирането (10%).

Посочените по-долу нежелани реакции са наблюдавани при клинични проучвания и са с предполагаема връзка с Nebido (според the HARTS Body System и Dictionary Term system):

Система	Честота* (>1/100, < 1/10)
Храносмилателна	Диария
Костно-мускулна	Болка в краката, артралгия
Нервна	Замаяност, повишено изпотяване, главоболие
Дихателна	Дихателни нарушения
Кожа и придатъци	Акне, болка в гърдите, гинекомастия, сърбеж, кожни нарушения
Урогенитална	Болка в тестисите, простатни нарушения
Общи смущения и състояния на мястото на приложение	Подкожен хематом на мястото на инжектиране

*) Поради малкия брой на случаите по време на проучванията, честотата на всяко съобщено нежелано събитие с предполагаема случайна връзка се отнася поне към категорията на често срещаните събития (>1/100).

В литературата се съобщава за следните нежелани реакции от продукти, съдържащи тестостерон:

Система	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки случаи на полицитемия (еритроцитоза)
Смущения в метаболизма и храненето	Повишаване на теглото, електролитни промени (задържане на натрий, хлор, калий, калций, неорганичен фосфат и вода) при висока доза и/или продължително лечение
Костно-мускулна система	Мускулни крампи
Нервна система	Нервност, враждебност, депресия
Дихателна система	Апнея по време на сън
Хепато-билиарни нарушения	В много редки случаи жълтеница и отклонения във функционалните чернодробни изследвания
Кожа и придатъци	Могат да се появят различни кожни реакции, включително акне, себорея и оплешивяване (алопеция)
Полова система и гърди	Промени в либидото, повишена честота на ерекция при големи дози тестостерон често има обратими прекъсване или спиране на сперматогенезата, и в тази връзка намаляване размерите на тестисите; тестостерон заместващата терапия при хипогонадизъм може в редки случаи да причини постоянни болезнени ерекции (приапизъм), аномалии на простатата, рак на простатата **, обструкция на пикочните пътища
Общи смущения и състояния на мястото на приложение	Високи дози или продължителен прием на тестостерон понякога повишава появата на задържане на вода и оток; могат да се появят алергични реакции

***) Данните за рак на простатата във връзка с лечението с тестостерон са неубедителни.

4.9 Предозиране

Не са необходими специални терапевтични мерки, освен прекъсване на лечението с лекарствения продукт или намаляване на дозата след предозиране.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Андрогени, 3-оксоандростен (4) производни

АТС код: G03B A03

Testosterone undecanoate е естер на естествения андроген - тестостерон. Активната форма, тестостерон, се получава от разцепване на страничната верига.

Тестостерон е най-важният андроген при мъжете, синтезиран главно в тестисите и в малка степен в надбъбечната кора.

Тестостерон е причината за изразяването на мъжките полови белези при зародиша, ранното детство и пубертентото развитие и след това за поддържане на мъжкия фенотип, както и андроген-зависимите функции (т.е. сперматогенеза, допълнителни полови жлези). Има и други функции, напр. в кожата, мускулите, костите, бъбреците, черния дроб, костния мозък и ЦНС.

В зависимост от таргетния орган, спектърът на действие на тестостерона е главно андрогенен (т.е. простата, семенните торбички, епидидимис) или протеинно – анаболен (мускули, кости, хематопоеза, бъбреци, черен дроб).

Ефектът на тестостерона върху някои органи се увеличава след периферно превръщане на тестостерона в естрадиол, който след това се свързва с естрогенните рецептори в ядрото на таргетните клетки, т.е. хипофиза, мастна тъкан, мозък, кости, тестикуларните Лайдигови клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

• Абсорбация

Nebido представлява депо-продукт на testosterone undecanoate за интрамускулно приложение и поради това при него не се наблюдава first-pass ефект. След мускулна инжекция на testosterone undecanoate като мастен разтвор, съединението постепенно се освобождава от депото и почти изцяло се преобразува от серумните естерази до тестостерон и ундеканова киселина. Повешение на серумните нива на тестостерон над основните стойности може да се забележи един ден след приема.

Състояния на устойчиво равновесие

След първата мускулна инжекция на 1000 mg testosterone undecanoate на мъже с хипогонадизъм, средни C_{max} стойности от 38 nmol/L (11 ng/mL) се постигат след 7 дни. Втората доза се прилага 6 седмици след първата инжекция и се достигат максимални

концентрации на тестостерон от около 50 nmol/L (15 ng/mL). Поддържа се постоянен интервал на дозиране от 10 седмици по време на следващите 3 приложения и състояния на устойчиво равновесие се достигат между 3^{-то} и 5^{-то} приложение. Средните C_{max} и C_{min} стойности на тестостерон в състояние на устойчиво равновесие са съответно около 37 (11 ng/mL) и 16 nmol/L (5 ng/mL). Средната интра- и интер-индивидуална вариабилност (коефициент на отклонение, %) на C_{min} стойностите е съответно 22% (диапазон: 9-28%) и 34% (диапазон: 25-48%).

• *Разпределение*

В серума на мъжете около 98% от циркулиращия тестостерон е свързан със секс-хормон свързващия глобулин (SHBG) и албумин. Само свободната част от тестостерона се смята за биологично активна. След венозни вливания на тестостерон на по-възрастни мъже, времето на полуживот на отделяне на тестостерона е приблизително един час при обем на разпределение от около 1.0 l/kg.

• *Метаболизъм*

Тестостеронът, който се произвежда при отделянето на естер от testosterone undecanoate, е подложен на процеси на метаболизиране и отделяне, които не се различават от тези при естествения тестостерон. Ундекановата киселина се метаболизира чрез β -оксидация по същия начин като други алифатни карбоксилни киселини. Основните активни метаболити на тестостерона са естрадиол и дихидротестостерон.

• *Елиминиране*

Тестостеронът претърпява значителен чернодробен и извън-чернодробен метаболизъм. След прилагането на маркиран с радиоизотопи тестостерон е установено, че около 90% от радиоактивността се появява в урината като съединения на глюкокороновата и сярната киселина и 6% се появява във фекалиите след преминаване през ентерохепаталната циркулация. Лекарствените продукти в урината включват андростерон и етиохоланолон. След интрамускулно приложение на тази депо форма нормата на отделяне се характеризира с време на полу-живот от 90 ± 40 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните изпитвания не са показали наличие на други въздействия освен тези, които могат да бъдат обяснени с хормоналния профил на Nebido.

Установено е, че тестостеронът не е мутагенен *in vitro*, като е използван модела на обратна мутация (теста на Ames) или яйцеклетки на хамстер. Връзка между лечението с андрогени и определени ракови заболявания е открита в изпитвания върху лабораторни животни. Експериментални данни при плъховете показват увеличена честота на рак на простатата след лечение с тестостерон.

Известно е, че половите хормони подпомагат развитието на определени тумори, предизвикани от известни карциногенни агенти. Клиничното значение на последните наблюдения не е определено.

Изпитванията върху фертилитета при гризачи и примати са показали, че лечението с тестостерон може да намали фертилитета като подтискат сперматогенезата по начин, зависещ от дозата.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Benzyl benzoate, castor oil, refined

6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се прилага с други продукти, тъй като липсват изпитвания за съвместимост.

6.3 Срок на годност

5 години.

Лекарственият продукт трябва да бъде използван веднага след отваряне.

6.4 Специални условия за съхранение

Не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

5 ml ампули от кехлибарено стъкло (тип I), съдържащи количество с обем от 4 ml.

Съдържание на опаковката: 1 x 4 ml

6.6 Препоръки при употреба/боравене

Разтворът за интрамускулно инжектиране трябва да се провери визуално преди употреба и само бистри разтвори, без частици, трябва да се използват.

Предназначен е само за еднократна употреба и остатъкът от неизползвано количество трябва да се изхвърли.

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SCHERING AG,

13342 – Berlin, Germany

8 ПРОИЗВОДИТЕЛ

SCHERING AG,

13342 – Berlin, Germany

9 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

06.07.2004 г.