

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nebido 1000 mg/4 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen millilitra injektionestettä sisältää 250 mg testosteroniundekanoaattia vastaten 157,9 mg testosteronia.

Jokainen ampulli/injektiopullo sisältää 4 ml injektionestettä, jossa on 1000 mg testosteroniundekanoaattia vastaten 631,5 mg testosteronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
2000 mg bentsyylibentsoaattia per ampulli/injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus: Kirkas, kellertävä öljyliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

Käyttöaiheet

Miehen hypogonadismiin testosteronikorvaushoito, kun testosteronin puute on varmistettu kliinisten merkkien ja biokemiallisten tutkimusten avulla (ks. kohta 4.4).

Annostus ja antotapa

Annostus

1 ampulli/injektiopullo Nebido-valmistetta (joka vastaa 1000 mg testosteroniundekanoaattia) annetaan injektioina 10–14 viikon välein, jolloin testosteronipitoisuus pysyy riittävän suurena eikä testosteronia kerry elimistöön.

Hoidon aloitus

Seerumin testosteronipitoisuus täytyy mitata ennen hoidon aloittamista sekä hoidon alkuvaiheessa. Seerumin testosteroniarvoista ja kliinisistä oireista riippuen ensimmäisten injektioiden välin voi lyhentää 6 viikkoon suositellun 10 – 14 viikon ylläpito-hoidon annosteluvälin sijaan. Aloittamalla hoito näin riittävä testosteronin vakaa tila saavutetaan nopeammin.

Ylläpitohoito ja yksilöllinen hoito

Injektioiden välin tulisi olla suositusten mukaisesti 10 – 14 viikkoa. Seerumin testosteronipitoisuuden huolellinen tarkkailu on tarpeen hoidon aikana. Seerumin testosteronipitoisuus on hyvä mitata säännöllisesti. Mittaus tulisi tehdä ennen uutta injektiota oireet huomioiden. Pitoisuuden tulisi olla normaalin viitealueen alimmalla kolmanneksella. Jos pitoisuus on normaalia pienempi, injektioiden väliä täytyy lyhentää. Jos pitoisuus on suuri, voidaan harkita injektioiden harventamista.

Erityisryhmät

Pediatriiset potilaat

Nebido-valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille, eikä sen käyttöä alle 18-vuotiailla pojilla ole kliinisesti tutkittu (ks. kohta 4.4).

lääkkäät potilaat

Saatavilla olevien vähäisten tietojen perusteella annosta ei tarvitse sovittaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty virallisia tutkimuksia. Nebido-valmistetta ei saa käyttää miehille, joilla on ollut tai on maksakasvaimia (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty virallisia tutkimuksia.

Antotapa

Injektiona lihakseen.

Injektiot tulee antaa hyvin hitaasti (yli kahden minuutin ajan). Nebido on tarkoitettu käytettäväksi ehdottomasti vain injektiona lihakseen. On huolehdittava siitä, että Nebido injisoidaan syväälle pakaralihakseen noudattaen lihakseen annosteluun liittyviä tavanomaisia varotoimia. Injisointia suoneen on erityisesti varottava (ks. kohta 4.4, annostelu). Ampullin/injektiopullon sisältö on injisoitava lihakseen välittömästi ampullin/injektiopullon avaamisen jälkeen. (Ampulli: ks. kohdasta 6.6. ohjeet ampullin avaamiseen turvallisesti).

Vasta-aiheet

Nebido-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos miehellä

- on androgeeneista riippuvainen eturauhassyöpä tai rintasyöpä
- on tai on ollut maksakasvain
- on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai yhdellekään apuaineelle (lueteltu kohdassa 6.1).

Nebido-valmisteen käyttö naisille on vasta-aiheista.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nebido-valmistetta ei suositella lapsille eikä nuorille.

Nebido-valmistetta saa käyttää vain, jos hypogonadismi (hyper- ja hypogonadotrooppinen) on varmistettu ja muut syyt, jotka voisivat aiheuttaa hypogonadismin oireita, on suljettu pois ennen hoidon aloittamista. Testosteronin puute on selvästi osoitettava kliinisten löydösten avulla (toissijaisten sukupuoliominaisuuksien taantuminen, muutokset kehossa, astenia, libidon heikentyminen, erektiohäiriöt jne.) ja varmennettava kahdella erillisellä testosteronimäärityksellä verestä.

lääkkäät

Nebido-valmisteen käytön turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla on rajallisesti tietoa. Tällä hetkellä testosteronipitoisuuden ikäspesifisistä viitearvoista ei ole yksimielisyyttä. On kuitenkin huomioitava, että fysiologisesti testosteronin pitoisuus seerumissa laskee iän myötä.

Lääkärintutkimus ja laboratoriotestit

Lääkärintutkimus

Ennen testosteronihoidon aloittamista kaikki potilaat on tutkittava perusteellisesti eturauhassyövän poissulkemiseksi. Eturauhasen ja rintojen tilan säännöllinen ja huolellinen seuranta on suoritettava testosteronia saavia potilaita koskevien suositusten mukaisesti (eturauhasen tunnustelu ja seerumin PSA:n määrittäminen) vähintään kerran vuodessa tai kahdesti vuodessa, jos potilas on iäkäs tai jos hänellä on riskitekijöitä (kliinisiä tai perinnöllisiä). Paikalliset suositukset, jotka koskevat turvallisuuden seurantaan testosteronikorvaushoidon aikana, pitää ottaa huomioon.

Laboratoriotestit

Testosteronitaso on mitattava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana. Lääkärin tulee säätää annos yksilöllisesti testosteronin normaalin tason takaamiseksi.

Pitkäaikaista androgeenihoitoa saavilla potilailla on lisäksi seurattava säännöllisesti seuraavia laboratorioarvoja: hemoglobiini, hematokriitti, maksan toimintakokeet ja veren rasva-arvot (ks. kohta 4.8.).

Laboratorioarvojen vaihtelun vuoksi kaikki testosteronimääritykset tulisi suorittaa samassa laboratoriossa.

Kasvaimet

Androgeenit voivat kiihdyttää piilevän eturauhassyövän leviämistä ja eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua.

Nebido-valmistetta täytyy käyttää varovasti syöpäpotilailla luumetastaasien aiheuttaman hyperkalsemian (ja siihen liittyvän hyperkalsiurian) vuoksi. On suositeltavaa seurata säännöllisesti syöpäpotilaiden seerumin kalsiumpitoisuutta.

Hyvän- ja pahanlaatuisia maksakasvaimia on raportoitu hormonivalmisteita, kuten androgeeniyhdisteitä, käytävillä. Jos Nebido-valmistetta käytävillä miehillä ilmaantuu vaikeita ylävatsavaivoja, maksan suurenemista tai merkkejä vatsansisäisestä verenvuodosta, maksakasvaimen mahdollisuus tulee ottaa huomioon.

Sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Testosteronihoidon voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita potilailla, joilla on vaikea sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai joilla on iskeeminen sydänsairaus. Luonteenomaista näille komplikaatioille on edeema, johon voi liittyä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa hoito on lopetettava välittömästi.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia valmisteen tehosta ja turvallisuudesta munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilailla ei ole. Tästä johtuen testosteronikorvaushoitoa olisi käytettävä varovasti kyseisillä potilailla.

Sydämen vajaatoiminta

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas on altis turvotukselle, esim. jos potilaalla on vaikea sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai iskeeminen sydänsairaus, koska androgeenihoito saattaa lisätä natriumin ja veden kertymistä elimistöön. Jos vakavia komplikaatioita ilmenee hoito on lopetettava välittömästi. Luonteenomaista näille komplikaatioille on edeema, johon voi liittyä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Testosteroni voi nostaa verenpainetta ja Nebido-valmistetta on käytettävä varoen miehillä, joilla on korkea verenpaine.

Hyytymishäiriöt

On muistettava, että lihaksen sisäisten injektioiden käyttöön liittyvät rajoitukset potilailla, joilla on joko hankittu tai perinnöllinen verenvuotohäiriö, on aina huomioitava.

Testosteroni ja sen johdokset lisäävät kumariinista johdettujen oraalisten antikoagulanttien aktiivisuutta (ks. myös kohta 4.5).

Testosteronia on käytettävä varoen potilailla, joilla on trombofili, koska markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja raporteissa on näillä potilailla todettu tromboottisia tapahtumia testosteronihoidon aikana.

Muut tilat

Epilepsiaa ja migreeniä sairastavien potilaiden on käytettävä Nebido-valmistetta varoen, sillä se saattaa pahentaa näitä sairauksia.

Insuliiniherkkyys saattaa lisääntyä potilailla, joilla plasman testosteronipitoisuus normalisoituu androgeenihoidon ansiosta.

Tietyt kliiniset oireet, kuten ärtyisyys, hermostuneisuus, painonlisäys ja pidentyneet tai lukuisat erektiot, voivat olla merkki liiallisesta androgeenivaikutuksesta. Annosta on tällaisissa tapauksissa muutettava.

Valmisteen käyttö saattaa pahentaa jo ennen hoidon aloitusta esiintynyttä uniapneaa.

Urheilijoiden, joiden primaarista tai sekundaarista hypogonadismia hoidetaan testosteronikorvaushoidolla, on otettava huomioon, että lääkevalmisteen vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtesteissä positiivisen löydöksen.

Androgeenit eivät sovi terveiden ihmisten lihasten kasvattamiseen tai fyysisen suorituskyvyn parantamiseen.

Nebido-valmisteen käyttö on lopetettava, jos androgeenin yliannostukseen liittyvät oireet jatkuvat tai ilmenevät hoidon aikana uudelleen käytettäessä suositeltuja annoksia.

Annostelu

Kuten kaikki öljyliuokset, Nebido on injisoitava vain lihakseen ja hyvin hitaasti (yli kahden minuutin ajan). Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, pahoinvointia, liikkahikoilua, rintakipua, huimausta, tuntohäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektion aikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat ohimeneviä. Tämän takia potilasta on tarkkailtava kunkin injektion aikana ja heti sen jälkeen, jotta tunnistetaan varhaisessa vaiheessa mahdolliset merkit ja oireet öljyliuoksen aiheuttamasta keuhkojen mikroembolisaatiosta. Hoito on yleensä supportiivista, esimerkiksi lisähapen antamista.

Nebido-injektion annon jälkeisiä epäiltyjä anafylaktisia reaktioita on raportoitu.

Tietoa apuaineista

Tämä valmiste sisältää 2000 mg bentsyylibentsoaattia per 4 ml ampulli/injektiopullo, joka vastaa 500 mg/ml.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Oraaliset antikoagulantit

Testosteroni ja sen johdokset lisäävät kumariinista johdettujen oraalisten antikoagulanttien aktiivisuutta. Oraalisia antikoagulantteja käyttäviä potilaita on seurattava tarkkaan varsinkin androgeenihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa. Protrombiiniaikaa ja INR-tasoa suositellaan seurattavaksi useammin.

Muut yhteisvaikutukset

Testosteronin ja ACTH:n tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi lisätä turvotusriskiä. Tämän vuoksi näiden lääkevalmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, varsinkin sydän- tai maksasairauksien yhteydessä sekä potilailla, joilla on turvotusta.

Vaikutukset laboratoriotesteihin: Androgeenit saattavat pienentää tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuutta, mikä aiheuttaa seerumin T₄-pitoisuuden pienenemisen ja lisää T₃- ja T₄-hormonien sitoutumista resiiniin. Vapaiden kilpirauhashormonien pitoisuudet eivät kuitenkaan muutu eikä kliinistä kilpirauhasen toiminnan häiriintymistä ole osoitettu.

Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Testosteronikorvaushoito voi palautuvasti vähentää spermatogeneesiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Raskaus ja imetys

Nebido-valmistetta ei ole tarkoitettu naisten hoitoon eikä raskaana olevien tai imettävien naisten tule sitä käyttää (ks. kohta 4.3).

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nebido-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Androgeenien käyttöön liittyvät haittavaikutukset, ks. myös kohta 4.4.

Nebido-hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat akne ja kipu pistoskohdassa.

Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, huonovointisuutta, liimahikoilua, rintakipua, huimausta, tuntohäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektion aikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat palautuvia. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu harvoin tapauksia ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), joiden raportoija tai yritys on epäillyt olleen öljyliuoksen aiheuttamia keuhkojen mikroembolisaatioita. Tällaisia tapauksia on ilmennyt myös tuotteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Nebido-injektion annon jälkeen on raportoitu epäiltyjä anafylaktisia reaktioita.

Androgeenit voivat kiihdyttää piileväoireisen eturauhassyövän ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kehittymistä.

Taulukossa 1 on yhteenveto haittavaikutuksista MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimustuloksiin ja ne on määritetty yleisiksi ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaisiksi ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ja harvinaisiksi ($\geq 1/10\ 000$,

<1/1 000). Haittavaikutukset kirjattiin 6 kliinisessä tutkimuksessa (N = 422), ja ne arvioitiin ainakin mahdollisesti Nebido-valmisteeseen liittyviksi.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukko 1. Luokiteltu miehillä esiintyvien haittavaikutusten tiheyden perusteella – yhdistetyt tiedot 6 kliinisestä tutkimuksesta, N = 422 (100 %) eli 302 hypogonadismia sairastavaa miestä, jotka saivat hoitona 4 ml:n injektioita lihakseen ja 120 miestä, annoksena 3 ml testosteroniundekanoaattia 250 mg/ml

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100 – < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000 – < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Veri ja imukudos	Polysytemia hematokriittiarvojen suureneminen* punasolujen määrän suureneminen* hemoblobiiniarvojen suureneminen*		
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	painonnousu	suurentunut ruokahalu glykosyloitu hemoglobiini suurentunut hyperkolesterolemia veren triglyseridiarvojen suureneminen veren kolesteriarvojen suureneminen	
Psykkiset häiriöt		masennus tunne-elämän häiriö unettomuus levottomuus agressiivisuus ärtyisyys	
Hermosto		päänsärky migreeni vapina	
Verisuonisto	kuumataallot	sydän- ja verisuonitauti hypertensio huimaus	
Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina		bronkiitti sinuiitti yskä hengenahdistus kuorsaaminen dysfonia	
Ruoansulatuselimistö		ripuli pahoinvointi	
Maksa ja sappi		poikkeavat maksan toiminta-arvot kohonnut ASAT	
Ihon ja ihonalainen kudos	akne	alopesia eryteema ihottuma ¹ pruritus	

		kuiva iho	
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelkipu raajan kipu lihasoireet ² jäykkyys veren kreatiini-fosforiiniarvojen suureneminen	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsan kulun huonontuminen virtsaampi virtsatieoireet tihentynyt virtsaamistarve yöllä dysuria	
Sukupuolielimet ja rinnat	prostata spesifisen antigeenin määrän suureneminen eturauhasen tutkimustulos poikkeava hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu	eturauhasen intraepiteliaalinen neoplasia eturauhasen kovettuma eturauhas tulehdus eturauhasen häiriöt libidon muutokset kiveskipu rinnan kovettuma rintojen kipu gynekomastia estradioliarvojen suureneminen testosteroniarvojen suureneminen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	erilaiset pistospaikan reaktiot ³	väsytys heikkous liikahikoilu ⁴	
Vammat ja myrkytykset			öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolia**

* esiintymistiheys on havaittu testosteronin sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä.

** esiintymistiheys perustuu injektioiden lukumäärään

Sopivinta MedDRA-termiä on käytetty kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta. Synonyymejä ja haittavaikutuksiin liittyviä tiloja ei ole lueteltu, mutta ne pitäisi myös ottaa huomioon

¹ Ihottuma, mukaan lukien papulaarinen ihottuma

² Lihasoireet: lihaskouristukset, lihasvenähdys ja myalgia

³ Erilaiset pistospaikan reaktiot: kipu, epämiellyttävä tunne, kutina, punoitus, hematooma ja ärsytys

⁴ Liikahikoilu ja yöhikoilu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, huonovointisuutta, liikahikoilua, rintakipua, huimausta, tuntehäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektioaikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat palautuvia. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu harvoin tapauksia ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), joiden raportointi tai yritys on epäillyt olleen öljyliuoksen aiheuttamia keuhkojen

mikroembolisaatioita. Tällaisia tapauksia on ilmennyt myös tuotteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi hermostuneisuutta, vihamielisyyttä, uniapneaa, erilaisia ihoreaktioita, mukaan lukien seborreaa, lisääntynyt karvojen kasvu, erektioiden tihentymistä ja hyvin harvoissa tapauksissa ihon ja silmien keltaisuutta on raportoitu testosteronia sisältävien valmisteiden käytön aikana.

Hoito suurilla testosteronianoksilla yleensä keskeyttää spermatogeneesin tai vähentää sitä palautuvasti, mikä pienentää kivesten kokoa. Hypogonadismin vuoksi annettu testosteronin korvaushoito voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa pitkittyneitä, kivuliaita erektioita (priapismi). Suuret annokset tai pitkäaikainen testosteronihoito saattaa joskus lisätä nesteiden kertymistä ja turvotusta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

Yliannostus

Yliannostus ei vaadi erityisiä hoitotoimenpiteitä, vaan lääkityksen keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen riittää yleensä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit, 3-oksiandrosteeni-(4)-johdokset

ATC-koodi: G03B A03

Testosteroniundekanoaatti on luonnon testosteronin esteri. Aktiivinen testosteroni muodostuu testosteroniundekanoaatin sivuketjun pilkkoutuessa.

Testosteroni on miehen tärkein sukupuolihormoni, jota syntyy lähinnä kiveksissä ja pieniä määriä myös lisämunaaiskuoressa.

Testosteroni vaikuttaa maskuliinisten piirteiden ilmenemiseen sikiökehityksen, varhaislapsuuden ja puberteetin aikana sekä sen jälkeen maskuliinisen fenotyypin ja androgeenista riippuvaisten toimintojen (kuten spermatogeneesin ja lisäsukupuolirauhasten toiminnan) säilymiseen. Se osallistuu myös esimerkiksi ihon, lihaksen, luuston, munuaisten, maksan, luuytimen ja keskushermoston elintoimintoihin.

Testosteronin vaikutukset ovat kohde-elimen mukaan yleensä joko androgeeniset (esim. eturauhanen, rakkularauhaset, lisäkives) tai proteiinianaboliset (lihas, luu, hematopoiesi, munuaisten, maksa).

Testosteroni vaikuttaa joihinkin elimiin vasta muututtuaan perifeerisissä kudoksissa estradioliksi. Estradioli sitoutuu kohdesolun – kuten aivolisäke-, rasva- tai luusolun tai kivesten Leydigin solujen – tuman estrogeenireseptoreihin.

Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nebido on testosteroniundekanoaattia sisältävä depotvalmiste, joka injisoidaan lihakseen ja siten vältetään alkureitin (first-pass) aineenvaihdunta. Testosteroniundekanoaatti vapautuu lihakseen injisoidusta öljyliuoksesta vähitellen, ja seerumin esteraasit pilkkovat sen lähes kokonaan testosteroniksi ja undekaanihapoksi. Seerumin testosteronipitoisuuden nousu on mitattavissa jo vuorokauden kuluttua injektioista.

Vakaa tila

Seitsemän vuorokauden kuluttua hypogonadiselle miehelle lihakseen annetusta ensimmäisestä, 1000 mg testosteroniundekanoaattia sisältävästä injektioista keskimääräinen C_{max} oli 38 nmol/l (11 ng/ml). Kun toinen annos annettiin 6 viikkoa ensimmäisen injektion jälkeen saavutettu testosteronin huippupitoisuus oli noin 50 nmol/l (15 ng/ml). Seuraavat kolme antokertaa olivat säännöllisesti 10 viikon välein ja vakaa tila saavutettiin kolmannen ja viidennen antokerran välillä. Testosteronin keskimääräiset C_{max} ja C_{min} arvot vakaassa tilassa olivat noin 37 nmol/l (11 ng/ml) ja 16 nmol/l (5 ng/ml). C_{min} arvon mediaani on potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu (variaatiokerroin, %) oli 22 % (vaihteluväli: 9–28 %) ja 34 % (vaihteluväli: 25–48 %).

Jakautuminen

Miehen seerumissa noin 98 % testosteronista on sitoutuneena sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin. Vain vapaa testosteroni lienee biologisesti aktiivista. Kun testosteronia annettiin iäkkäille miehille infuusiona laskimoon, testosteronin eliminaation puoliintumisaika oli noin yksi tunti ja jakautumistilavuus näytti olevan noin 1,0 l/kg.

Biotransformaatio

Testosteroniundekanoaatista pilkkoutuva testosteroni metaboloituu ja erittyy samoin kuin endogeeninen testosteroni. Undekaanihappo käy läpi beetaoksidation kuten muutkin alifaattiset karboksyylihapot. Testosteronin pääasialliset aktiiviset metaboliitit ovat estradioli ja dihydrotestosteroni.

Eliminaatio

Suuri osa testosteronista metaboloituu maksassa ja sen ulkopuolella. Radioaktiivisesti merkitystä testosteroniannoksesta noin 90 % päättyy virtsaan glukuroni- ja rikkihappokonjugaatteina ja 6 % ulosteeseen enterohepaattisen kierron jälkeen. Virtsaan erittyy mm. androsteronia ja etiokolanolonia. Depotvalmisteen lihaksen sisäisen annon jälkeen vapautumisnopeudelle ominainen puoliintumisaika on 90 ± 40 vuorokautta.

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole tullut esille muita kuin Nebido-valmisteen hormoniprofiilin mukaisia vaikutuksia.

In vitro -tutkimuksissa, joissa on käytetty käänteismutaatiomallia (Amesin testi) tai hamsterin munasarjoja, on todettu ettei testosteroni ole mutageeninen. Koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu androgeenihoidon ja tiettyjen syöpien välinen yhteys. Rotilla tehtyjen tutkimusten tuloksista on ollut nähtävissä eturauhassyövän ilmaantuvuuden kasvu testosteronihoidon jälkeen.

Sukupuolihormonien tiedetään edesauttavan tiettyjen tunnettujen karsinogeenien vaikutuksesta kehittyviin kasvaimiin. Havainnon kliininen merkitys on epäselvä.

Jyrsijöillä ja kädellisillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa on todettu, että testosteronihoito saattaa heikentää hedelmällisyyttä vähentäen spermatogeneesiä annosriippuvaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet

Bentsyylibentsoaatti, puhdistettu risiiniöljy

Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kestoaika

5 vuotta

Valmiste on käytettävä välittömästi ampullin/injektiopullon avaamisen jälkeen.

Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ampulli

5 ml ruskea lasiampulli (tyypin I lasia), jossa on 4 ml injektioneestettä.

Pakkauskoko: 1 x 4 ml.

Injektiopullo

6 ml ruskea injektio­pullo (tyypin I lasia), jossa on 4 ml injektioneestettä. Injektiopullo on suljettu ETFE-kalvolla päällystetyllä harmaalla bromobutyylitulpalla ja suojasinetillä.

Pakkauskoko: 1 x 4 ml.

Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kylmässä säilytettynä tämän öljypohjaisen liuoksen ominaisuudet voivat tilapäisesti muuttua (esim. suurempi viskositeetti, sameus). Jos valmistetta on säilytetty kylmässä, injektio­liuos tulee saattaa huoneen tai kehon lämpötilaan ennen käyttöä.

Injektioneeste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja injektio­liuos käytetään vain jos se on kirkas ja partikkeliton.

Valmiste on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten ja käyttämättä jäänyt injektioneeste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ampulli

OPC-ampullien (OPC = One-Point-Cut) käsittelyohjeet:

Ampullin kärkeen on merkitty värillisellä pisteellä katkaisukohta, joten ampullin kaulaa ei tarvitse viilata poikki. Varmista ennen ampullin avaamista, että kaikki neste ampullin yläosasta on valunut sen alaosaan. Käytä avaamiseen molempia käsiä siten, että pidät yhdellä kädellä ampullin

alaosasta samalla kun painat toisella kädellä ampullia yläosasta poispäin värillä merkitystä kohdasta.



Injektiopullo

Injektiopullo on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullon sisältö on välittömästi injisoitava lihakseen kun injektioneste on vedetty ruiskuun. Poista muovitulppa (A) mutta älä poista metallirengasta (B) tai suojasinettiä (C).



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17857

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.11.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.2018