1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nebido 1000 mg/4 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable contient 250 mg d'undécanoate de testostérone, correspondant à 157,9 mg de testostérone.

Chaque ampoule / flacon de 4 ml de solution injectable contient 1000 mg d'undécanoate de testostérone, correspondant à 631,5 mg de testostérone.

Excipient à effet notoire :
2000 mg de benzoate de benzyle par ampoule/flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution huileuse limpide incolore à jaunâtre-brun.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Injecter une ampoule / un flacon de Nebido (correspondant à 1000 mg d'undécanoate de testostérone) toutes les 10 à 14 semaines. Des injections à cette fréquence permettent de maintenir des taux de testostérone suffisants et n'entraînent pas d'accumulation.

Début du traitement

Le taux de testostérone sérique doit être mesuré avant le début du traitement et au cours de la phase d'instauration. En fonction du taux de testostérone sérique et des symptômes cliniques, l'intervalle après la première injection peut être réduit à un minimum de 6 semaines au lieu de l'intervalle recommandé de 10 à 14 semaines pour le traitement d'entretien. Cette dose de charge permettra d'atteindre plus rapidement les concentrations sériques de testostérone suffisantes.

Suivi et individualisation du traitement

L'intervalle recommandé entre les injections est de 10 à 14 semaines. Un suivi attentif des taux de testostérone sérique est nécessaire au cours du traitement d'entretien. Il est conseillé de mesurer régulièrement le taux de testostérone sérique. Ces mesures doivent être réalisées à la fin de l'intervalle entre deux injections et en tenant compte des signes cliniques. Ces taux sériques doivent se situer dans le tiers inférieur des valeurs normales. Des taux sériques inférieurs à la normale indiquent la nécessité de réduire l'intervalle entre 2 injections. En cas de taux élevés, on peut envisager d'augmenter l'intervalle entre 2 injections.

Populations particulières

Population pédiatrique

Nebido n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent et n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les garçons de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Des données limitées ne suggèrent pas la nécessité d'adapter les doses chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation de Nebido est contre-indiquée en cas de tumeur hépatique ou d'antécédents de tumeur hépatique chez l'homme (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Mode d'administration
Voie intramusculaire.

Les injections doivent être administrées très lentement (pendant deux minutes). Nebido doit uniquement être injecté par voie intramusculaire. Il faut prêter attention à injecter Nebido profondément dans le muscle fessier en suivant les précautions d'usage pour les injections intramusculaires. Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter une injection intravasculaire (voir le paragraphe "Administration" en rubrique 4.4). Le contenu de l'ampoule / du flacon doit être administré immédiatement après ouverture (pour l'ampoule, voir en rubrique 6.6 les instructions pour l'ouverture sécurisée de l'ampoule).

4.3 Contre-indications

Nebido est contre-indiqué chez l'homme en cas de:

- cancer androgéno-dépendant de la prostate ou du sein chez l'homme
- présence ou antécédents de tumeurs hépatiques
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnées à la rubrique 6.1

L'utilisation de Nebido est contre-indiquée chez les femmes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L’utilisation de Nebido n’est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Le traitement par Nebido ne doit être débuté que si un hypogonadisme (hypo ou hypergonadotrophique) a été confirmé et si les autres étiologies pouvant être à l'origine de la symptomatologie ont été exclues. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie.

Patients âgés

L’expérience disponible concernant la sécurité et l’efficacité de Nebido utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n’existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l’âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l’âge doit être prise en compte.

Examen médical et tests de laboratoire

Examen médical
Avant d'instaurer un traitement par la testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écarter tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être effectuée selon les méthodes usuelles recommandées (toucher rectal et dosage du PSA - antigène spécifique de la prostate), au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par la testostérone et deux fois par an chez les sujets âgés et les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux). Il convient de tenir compte des recommandations locales en matière de surveillance de la sécurité du traitement de substitution de la testostérone.

Tests de laboratoire
Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s’assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.
Chez les patients recevant un traitement androgénique au long cours, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d’hémoglobine, hématocrite, fonction hépatique et bilan lipidique (voir rubrique 4.8).

En raison de la variabilité des résultats d’analyse entre les différents laboratoires, tous les dosages de testostérone doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.

Tumeurs

Les androgènes pourraient accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

Nebido doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lié à des métastases osseuses. Il est recommandé d'assurer un suivi régulier de la calcémie chez ces patients.

Des cas de tumeurs hépatiques bénignes et malignes ont été rapportés chez des patients recevant un traitement hormonal comme les androgènes. En cas de douleurs abdominales sévères, d’augmentation de volume du foie, ou de signes d’hémorragie intra-abdominale chez les hommes traités par Nebido, une tumeur hépatique doit être considérée dans le diagnostic différentiel.

Insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale
Chez les patients atteints d’insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans d'insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Insuffisance hépatique ou rénale
Aucune étude n’a été réalisée pour démontrer l’efficacité et la tolérance de Nebido chez les patients souffrant d’insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, Nebido doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance cardiaque
Nebido doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés aux œdèmes, p. ex. en cas d’insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémique, car le traitement par des androgènes peut être associé à une rétention hydrosodée accrue. En cas de complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans d'insuffisance cardiaque congestive, le traitement doit être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.8).
La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, Nebido doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension.

Troubles de la coagulation
En règle générale, les restrictions à l’utilisation d’injections intramusculaires chez les patients ayant des troubles acquis ou héréditaires de la coagulation sanguine doivent être observées.
La testostérone et ses dérivés peuvent majorer l’activité des anticoagulants oraux dérivés de la coumarine (voir également la rubrique 4.5).
La testostérone doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de thrombophilie ou présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), car des cas d’événements thrombotiques ont été rapportés chez ces patients sous traitement par testostérone lors d’ études et de suivis post-commercialisation (par exemple : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose oculaire). Chez les patients atteints de thrombophilie, des cas de TEV ont été rapportés même sous traitement anticoagulant. Par conséquent, la poursuite du traitement par la testostérone après un premier événement thrombotique doit être évaluée attentivement. En cas de poursuite du traitement, d'autres mesures doivent être prises afin de réduire au maximum le risque de TEV.

Autres affections

Nebido doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et de migraine, leur état pouvant s’aggraver sous traitement.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez les patients traités par androgène et ayant des taux plasmatiques de testostérone normaux sous traitement. Par conséquent, une réduction de la dose des agents hypoglycémiants peut s’avérer nécessaire.

Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner de concentrations sériques d’androgènes trop importantes et nécessiter une adaptation posologique.

Une apnée du sommeil préexistante peut s’aggraver sous traitement.

Les athlètes recevant un traitement de substitution à la testostérone pour hypogonadisme masculin primaire ou secondaire doivent être informés que ce médicament contient une substance active susceptible d'entraîner une réaction positive lors de tests antidopages.

Les androgènes ne sont pas recommandés pour développer la masse musculaire des sujets en bonne santé, ni pour augmenter les capacités physiques.

Nebido doit être arrêté définitivement si des symptômes liés à des concentrations sériques d'androgènes trop importantes persistent ou réapparaissent en cours de traitement avec le schéma d'administration recommandé.

Abus médicamenteux et dépendance
La testostérone a fait l'objet d'utilisations abusives, généralement à des doses supérieures à celles recommandées dans l'indication approuvée et en association avec d'autres stéroïdes androgènes anabolisants. L'utilisation abusive de testostérone et d'autres stéroïdes androgènes anabolisants peut provoquer des effets indésirables graves incluant : des événements cardiovasculaires (avec issue fatale dans certains cas), hépatiques et/ou psychiatriques. L'utilisation abusive de testostérone peut entraîner une dépendance et des symptômes de sevrage en cas de réduction significative de la dose ou d'interruption brutale de l'utilisation. L'utilisation abusive de testostérone et d'autres stéroïdes androgènes anabolisants présente de graves risques pour la santé et doit être déconseillée.

Administration

Comme avec toutes les solutions huileuses, Nebido doit uniquement être injecté par voie intramusculaire et très lentement (pendant deux minutes). Une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleurs thoraciques, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et elles sont réversibles. Dès lors, il convient d'observer le patient pendant et immédiatement après chaque injection afin de pouvoir reconnaître au plus vite les possibles signes ou symptômes d'une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses. Le traitement est généralement symptomatique, par exemple par l'administration d'une oxygénothérapie.

Des cas suspectés de réactions anaphylactiques après l'injection de NEBIDO ont été rapportés.

Information sur les excipients
Ce médicament contient 2000 mg de benzoate de benzyle par 4 ml d'ampoule/flacon, équivalent à 500 mg/ml.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Anticoagulants oraux

La testostérone et ses dérivés peuvent majorer l'activité des anticoagulants oraux coumariniques. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent un suivi attentif, tout particulièrement au début et à l'arrêt du traitement par les androgènes. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR est recommandé.

Insuline et autres médicaments anti-diabétiques :
Les androgènes peuvent améliorer la tolérance au glucose et réduire les besoins en insuline ou autres médicaments anti-diabétiques chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4). Les patients atteints de diabète doivent donc faire l'objet d'une surveillance, en particulier au début ou à la fin du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement par (nom du produit).

L'utilisation concomitante d'un traitement de substitution à base de testostérone et d'inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) a été associée à une augmentation du risque d'érythrocytose. Les deux substances pouvant chacune provoquer indépendamment une augmentation du taux d'hématocrite, un effet cumulatif est possible (voir également rubrique 4.4). Une surveillance des taux d'hématocrite et d'hémoglobine est recommandée chez les patients recevant ces deux traitements.

Autres interactions

L'administration concomitante de testostérone et d'ACTH ou de corticoïdes peut majorer le risque de survenue d'œdèmes. Par conséquent, ces médicaments doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les patients présentant une pathologie cardiaque ou hépatique ou des facteurs de risques d'œdèmes.

Tests de laboratoire : les androgènes peuvent diminuer les taux de thyroxin-binding globulin, entraînant une réduction des taux sériques de T4 totale et une augmentation du captage sur résine de la T3 et de la T4. Néanmoins, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent inchangés, sans manifestation clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Un traitement de substitution à la testostérone peut réduire la spermatogénèse de manière réversible (voir rubriques 4.8 et 5.3).

Grossesse et allaitement

Nebido n'est pas indiqué chez la femme et ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nebido n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation d'androgènes, voir aussi rubrique 4.4.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant un traitement par Nebido sont l'acné et les douleurs au site d'injection.

Une microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, induire des signes et des symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleur thoracique, étourdissements, paresthésie ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après les injections et elles sont réversibles. Des cas suspectés, par la firme ou par la personne qui les a notifiés, de représenter une microembolie pulmonaire huileuse ont été rarement rapportés dans les études cliniques (pour ≥ 1/10000 et < 1/1000 injections) ainsi qu'au cours de l'expérience post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Des cas suspectés de réactions anaphylactiques après l'injection de NEBIDO ont été rapportés.
Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate de stade infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

Le tableau 1 ci-dessous reporte les effets indésirables rapportés avec Nebido selon le système de classification par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les fréquences sont basées sur des données d'essais cliniques et sont définies comme fréquentes (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquentes (≥ 1/1000, < 1/100) et rares (≥ 1/10000, < 1/1000). Les effets indésirables ont été enregistrés dans 6 études cliniques (N=422) et un lien de causalité avec Nebido est suspecté.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Tableau 1: Fréquences relatives d'hommes avec réactions indésirables, classées selon le système de classification par classes de systèmes d'organes MedDRA, basées sur les données recueillis de 6 essais cliniques, N=422 (100,0%), c'est-à-dire N=302 hommes hypogonadiques traités avec des injections IM de 4 ml et N=120 avec 3 ml d'undécanoate de testostérone 250 mg/ml

Classes de systèmes d'organes	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1000, <1/100)**	**Rare** (≥ 1/10000, < 1/1000
Affections hématologiques et du système lymphatique	Polycytémie Hématocrite augmenté* Augmentation de la numération des globules rouges* Hémoglobine augmentée*		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	Augmentation de l'appétit Hémoglobine glycosylée augmentée Hypercholestérolémie Triglycérides sanguins augmentés Cholesterol sanguin augmenté	
Affections psychiatriques		Dépression Désordres émotionnels Insomnie Agitation Aggressivité Irritabilité	
Affections du système nerveux		Céphalées Migraine Tremblements	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Troubles cardiovasculaires Hypertension Vertiges	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchite Sinusite Toux Dyspnée Ronflement Dysphonie	Micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses**
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Nausées	
Affections hépatobiliaires		Tests de la fonction hépatique anormaux Aspartate aminotransférase augmentée	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Acné	Alopécie Erythème Rash [1] Prurit Sécheresse de la peau	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie Douleur des extrémités Trouble musculaire [2] Raideur musculo-squelettique Creatine phosphokinase sanguine augmentée	
Affections du rein et des voies urinaires		Débit urinaire diminué Rétention urinaire Troubles des voies urinaires Nocturie Dysurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Antigène spécifique de la prostate augmenté Examen de la prostate anormal Hyperplasie bénigne de la prostate	Dysplasie prostatique Induration de la prostate Prostatite Trouble prostatique Modification de la libido Douleurs testiculaires Induration mammaire Douleur mammaire Gynécomastie Estradiol augmenté Testostérone sanguine augmentée	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Divers types de réactions au site d'injection [3]	Fatigue Asthénie Hyperhidrose [4]	

* La fréquence relative a été observée par rapport à l'utilisation des produits contenant de la testostérone.

** La fréquence est basée sur le nombre d'injections

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire une certaine réaction indésirable est listé. Les synonymes ou maladies associées ne sont pas listés, mais doivent aussi être pris en compte.

1 Rash incluant rash papuleux
2 Trouble musculaire : spasmes musculaires, tension musculaire et myalgie
3 Divers types de réactions au site d'injection: douleurs, gêne, prurit, érythème, hématome, irritation, réaction.
4 Hyperhidrose: hyperhidrose et sueurs nocturnes

Description des effets indésirables sélectionnés

Une microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, induire des signes et des symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleur thoracique, étourdissements, paresthésie ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après les injections et elles sont réversibles. Des cas suspectés, par la firme ou par la personne qui les a notifiés, de représenter une microembolie pulmonaire huileuse ont été rarement rapportés dans les études cliniques (pour ≥ 1/10000 et < 1/1000 injections) ainsi qu'au cours de l'expérience post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, nervosité, hostilité, apnée du sommeil, diverses réactions cutanées incluant séborrhée, augmentation de la pilosité, fréquence augmentée des érections et dans de très rares cas jaunisse ont été rapportés sous traitement avec des préparations contenant de la testostérone.

Le traitement avec des doses élevées de testostérone interrompt ou réduit de façon fréquente et réversible la spermatogénèse, réduisant ainsi la taille des testicules; le traitement de substitution à la testostérone de l'hypogonadisme peut dans de rares cas provoquer des érections persistantes et douloureuses (priapisme). L'administration à forte dose ou à long terme de testostérone augmente de façon occasionnelle les cas de rétention d'eau et d'œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via
Belgique:
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune mesure thérapeutique autre que l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose n'est nécessaire après un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : androgènes, dérivés du 3-oxoandrostène (4)
Code ATC : G03BA03

L'undécanoate de testostérone est un ester d'un androgène naturel, la testostérone. La forme active, la testostérone, est formée par clivage de la chaîne latérale.

La testostérone est le principal androgène chez l'homme. Elle est principalement synthétisée au niveau des testicules et, en faibles quantités, au niveau du cortex surrénalien.

La testostérone est responsable de l'expression des caractères sexuels masculins au cours du développement fœtal, de la petite enfance et de la puberté et du maintien ultérieur du phénotype masculin et des fonctions androgéno-dépendantes (par exemple la spermatogenèse, les glandes sexuelles accessoires). Elle remplit également d'autres fonctions, par exemple au niveau de la peau, des muscles, du squelette, des reins, du foie, de la moelle osseuse et du système nerveux central.

En fonction de l'organe cible, le spectre d'activité de la testostérone est principalement androgénique (par exemple prostate, vésicules séminales, épididyme) ou anabolisant protidique (muscles, os, hématopoïèse, reins, foie).

Les effets de la testostérone sur certains organes cibles ne se manifestent qu'après conversion au niveau périphérique de la testostérone en œstradiol, qui se lie alors aux récepteurs nucléaires des estrogènes des cellules cibles, par exemple, dans l'hypophyse, le tissu adipeux, le cerveau, l'os et les cellules de Leydig des testicules.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Nebido est une préparation retard d'undécanoate de testostérone administrée par voie intramusculaire et ainsi ne subit pas l'effet de premier passage hépatique. Après injection intramusculaire d'undécanoate de testostérone sous forme de solution huileuse, le composant est progressivement libéré et est presque entièrement clivé par les estérases sériques en testostérone et en acide undécanoïque. Une augmentation des taux sériques de testostérone au-delà des valeurs basales peut s'observer dès le lendemain de l'administration.

Etat d'équilibre

Après la première injection intramusculaire de 1000 mg d'undécanoate de testostérone chez des hommes souffrant d'hypogonadisme, des valeurs moyennes de C_{max} de 38 nmol/l (11 ng/ml) ont été obtenues après 7 jours. La seconde dose a été administrée six semaines après la première injection et des concentrations maximales en testostérone de l'ordre de 50 nmol/l (15 ng/ml) étaient atteintes. Un intervalle d'administration constant de dix semaines a été maintenu pour les trois injections suivantes et l'état d'équilibre a été atteint entre la 3ème et la 5ème injection. Les valeurs moyennes de C_{max} et de C_{min} à l'équilibre ont été d'environ 37 nmol/l (11 ng/ml) et 16 nmol/l (5 ng/ml) respectivement. La variabilité intra et inter-individuelle médiane (coefficient de variation, %) des valeurs de C_{min} a été respectivement de 22 % (9-28 %) et de 34 % (25-48 %).

Distribution

Chez l'homme, environ 98 % de la testostérone circulante dans le sérum se trouve sous forme liée à la SHBG (*sex hormone binding globulin*) et à l'albumine. Seule la fraction libre de la testostérone est considérée comme biologiquement active. Après perfusion intraveineuse de testostérone à des hommes âgés, la demi-vie d'élimination de la testostérone était d'environ une heure, avec un volume de distribution apparent de l'ordre de 1,0 l/kg.

Biotransformation

La testostérone, obtenue par clivage de la liaison ester de l'undécanoate de testostérone est métabolisée et excrétée de la même manière que la testostérone endogène. L'acide undécanoïque est métabolisé par β-oxydation de la même manière que les autres acides carboxyliques aliphatiques. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone.

Elimination

La testostérone subit un métabolisme hépatique et extra-hépatique important. Après administration de testostérone marquée, environ 90 % de la radioactivité se retrouvent dans les urines sous forme de conjugués d'acide sulfurique et glucuronique et 6 % dans les selles après circulation entérohépatique. Les métabolites urinaires de ce médicament sont notamment l'androstérone et l'étiocholanolone. Après administration intramusculaire de cette formulation retard, la vitesse de libération se caractérise par une demi-vie de 90 ± 40 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques n'ont pas révélé d'autres effets que ceux pouvant être expliqués par le profil hormonal de Nebido.

La testostérone s'est révélée non mutagène *in vitro* selon le modèle des mutations réverses (test d'Ames) ou des cellules ovariennes de hamster. Lors d'études chez l'animal, un lien entre le traitement par les androgènes et certains cancers a été observé. Des données expérimentales chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate après traitement par la testostérone.

Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. La signification clinique de cette dernière observation n'est pas connue.

Les études de fertilité chez les rongeurs et les primates ont montré que le traitement par la testostérone est susceptible de diminuer la fertilité par suppression de la spermatogenèse proportionnellement à la dose.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de benzyle
Huile de ricin raffinée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Le médicament doit être utilisé immédiatement après 1ère ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule

Ampoules en verre brun (type I) de 5 ml, contenant un volume de remplissage de 4 ml.
Taille du conditionnement : 1 x 4 ml.

Flacon

Flacon en verre brun (de type I) de 6 ml contenant un volume de remplissage de 4 ml, muni d'un bouchon gris en bromobutyle (recouvert d'un film d'ETFE) scellé par une capsule.
Taille du conditionnement : 1 x 4 ml

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A des températures de conservation au froid, les propriétés de cette solution à base d'huile peuvent changer temporairement (par exemple, viscosité plus élevée, nébulosité). Si le produit est conservé à une température froide, il faut le mettre à la température ambiante ou à la température du corps avant de l'utiliser.

Inspecter visuellement la solution pour injection intramusculaire avant utilisation et ne l'utiliser que si la solution est limpide et exempte de particules.

Ce médicament est strictement à usage unique et tout reste de solution non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

Ampoule

Remarques concernant l'ouverture de l'ampoule OPC ('One-Point-Cut'):
L'ampoule dispose d'un point de repérage coloré qui permet d'ouvrir l'ampoule sans devoir limer le col. Avant d'ouvrir l'ampoule, assurez-vous qu'il ne reste plus de solution dans la partie supérieure de l'ampoule. Utilisez les deux mains pour l'ouverture; tenez la partie inférieure de l'ampoule dans une main et utilisez l'autre main pour casser la partie supérieure dans la direction opposée au point coloré.



Flacon

Le flacon est strictement à usage unique. Le contenu du flacon doit être injecté par voie intramusculaire, immédiatement après avoir été prélevé dans la seringue. Après avoir enlevé la capsule en plastique (A), n'enlevez pas l'anneau métallique (B) ni la capsule scellant le flacon (C).



7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Grunenthal SA /NV,
Lenneke Marelaan 8,
1932 St-Stevens-Woluwe,
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE266384 (ampoule)
BE437132 (flacon)
Luxembourg : 2007060006 (03689805)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 septembre 2004
Date de dernier renouvellement : 22 décembre 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation:01/2026