1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nebido 1000 mg/4 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof met bekend effect:
2000 mg benzylbenzoaat per ampul/injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot geelachtig-bruine, olieachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testosteronsuppletietherapie bij hypogonadisme bij de man, 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

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

Onderhoud en individualisatie van de behandeling

Het injectie-interval moet binnen het aanbevolen bereik van 10 tot 14 weken blijven. Zorgvuldig toezicht op de serumtestosteronwaarden is vereist tijdens de onderhoudsbehandeling. Het is raadzaam regelmatig de serumtestosteronwaarden te meten. Aan het einde van een injectie-interval dienen de waarden te worden bepaald en klinische symptomen overwogen. 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 patienten

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 (over een duur van 2 minuten) worden toegediend. Nebido is alleen bestemd voor intramusculaire injectie. Men moet er voor zorgen Nebido diep in de gluteale spier in te spuiten na inachtneming van de gebruikelijke voorzorgen voor intramusculaire toediening. Er moet bijzondere zorgvuldigheid worden betracht om intravasale injectie te voorkomen (zie rubriek 4.4 onder ‘Toepassing’). De inhoud van de ampul / injectieflacon dient onmiddellijk na openen 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-ïndiceerd 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-ïndiceerd.

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 leeftijdspecifieke testosteronreferentiewaarden. Er moet echter rekening worden gehouden met het feit dat fysiologische testosteronspiegels in serum lager zijn naarmate de leeftijd toeneemt.

Medisch onderzoek en laboratoriumtesten

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. De lokale richtlijnen voor veiligheidsbewaking bij testosteronsubstitutietherapie moeten nageleefd worden.

Laboratoriumtesten
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, leverfunctietesten 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 een testosteronsuppletietherapie bij deze patiënten terughoudend toegepast worden.

Hartinsufficiëntie
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met neiging tot oedeem, bijvoorbeeld in het geval van een 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 die gekenmerkt worden 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 suppletietherapie. Daarom kan het nodig zijn om de dosis van de bloedglucoseverlagende middelen te verminderen.

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 de spierontwikkeling bij gezonde personen of voor het verhogen van de 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: cardiovasculaire (met fatale afloop in sommige gevallen), lever- en/of psychiatrische voorvallen. Misbruik van testosteron kan leiden tot afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen 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 (over een duur van twee minuten) worden geïnjecteerd. 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. De patiënt moet dan ook onder observatie gehouden worden tijdens en onmiddellijk na elke injectie om mogelijke tekenen en symptomen van pulmonale (olie) microembolie vroegtijdig op te sporen. De behandeling is meestal alleen ondersteunend, bijv. door toediening van extra zuurstof.

Er zijn vermoedelijke anafylactische reacties gerapporteerd na injectie van Nebido.

Informatie over de hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 2000 mg benzylbenzoaat 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 coumarine afgeleide orale anticoagulantia verhogen. Patiënten die orale anticoagulantia krijgen, moeten nauwlettend gevolgd worden, vooral aan het begin en het einde van de androgeenbehandeling. Een verhoogde controle van de protrombinetijd en INR-bepalingen wordt aanbevolen.

Insuline en andere antidiabetica:
Bij diabetici kunnen androgenen de glucosetolerantie verbeteren en de behoefte aan insuline of andere antidiabetica verminderen (zie rubriek 4.4). Daarom moeten patiënten met diabetes mellitus worden gemonitord, met name aan het begin of einde van de behandeling en met periodieke intervallen tijdens de behandeling met Nebido.

Gelijktijdig gebruik van testosteronvervangingstherapie en natrium/glucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) is in verband gebracht met een verhoogd risico op erytrocytose. Aangezien beide stoffen onafhankelijk van elkaar de hematocrietwaarden kunnen verhogen, is een cumulatief effect mogelijk (zie ook rubriek 4.4). Controle van de hematocriet- en hemoglobinewaarden wordt aanbevolen bij patiënten die beide behandelingen krijgen.

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 laboratoriumtesten: 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

Testosteronsuppletietherapie 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 effect 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.

Pulmonale micro-embolieën van olieachtige oplossingen kunnen in zeldzame gevallen leiden tot tekenen en symptomen zoals hoest, dyspneu, malaise, hyperhydrose, pijn in de borstkas, duizeligheid, paresthesie of syncope. Die reacties kunnen optreden tijdens of onmiddellijk na de injecties en zijn reversibel. In klinische studies (bij ≥ 1/10000 en < 1/1000 injecties) en in de postmarketingervaring (zie rubriek 4.4) zijn zelden gevallen gerapporteerd die volgens de firma of de melder vermoedelijk te wijten waren aan olieachtige pulmonale micro-embolieën.

Er werden vermoedelijke anafylactische reacties gemeld na injectie van Nebido.

Androgenen kunnen de progressie van subklinische 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 (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100) en zelden (≥ 1/10000, < 1/1000). De bijwerkingen werden vastgelegd in 6 klinische studies (N=422) en worden geacht tenminste mogelijk causaal gerelateerd te zijn aan Nebido.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1: Relatieve frequenties van mannen met bijwerkingen gerangschikt naar de systeem/orgaanklassen van MedDRA, gebaseerd op de verzamelde gegevens van zes 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

Systeem/orgaan-klassen	**Vaak (≥ 1/100, < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10000, < 1/1000)**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Polycytemie Verhoogde hematocriet* Verhoogd aantal rode bloedlichaampjes* Verhoogd hemoglobine*		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename	Verhoogde eetlust Verhoogd geglycosileerd hemoglobine Hypercholesterolemie Verhoogde triglyceriden in het bloed Verhoogd cholesterol in het bloed	
Psychische stoornissen		Depressie Emotiestoornis Slapeloosheid Rusteloosheid Agressie Prikkelbaarheid	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Migraine Tremor	
Bloedvataandoeningen	Opvliegers	Hart- of vataandoening Hypertensie Duizeligheid	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchitis Sinusitis Hoest Dyspnoe Snurken Dysfonie	Pulmonale micro-olie-embolie**
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Diarree Misselijkheid	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctietest Verhoogd aspartaat-aminotransferase	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acne	Alopecia Erytheem Huiduitslag[1] Pruritus Droge huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie Pijn in de ledematen Spieraandoening[2] Stijfheid van het skeletspierstelsel Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Verminderde urinedebiet Urineretentie Urinewegaandoening Nocturie Dysurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Verhoogd prostaat-specifiek antigeen Abnormaal prostaatonderzoek Benigne prostaathyperplasie	dysplasie van de prostaat Prostaatinduratie Prostatitis Prostaataandoening Veranderingen in het libido Pijn in de testikels Borstinduratie Borstpijn Gynaecomastie Verhoogd estradiol Verhoogd testosteron in het bloed	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Verschillende soorten reacties op de plaats van injectie[3]	Vermoeidheid Asthenie Hyperhidrose[4]	

* Respectieve frequentie is waargenomen in verband met het gebruik van testosteron bevattende 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 Spieraandoening: spierkramp, spierverrekking en spierpijn
3 Verschillende soorten reacties op de plaats van injectie: pijn, ongemak, jeuk, erytheem, hematoom, irritatie, reactie
4 Hyperhidrose: hyperhidrose en nachtelijk zweten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pulmonale micro-embolieën van olieachtige oplossingen kunnen in zeldzame gevallen leiden tot tekenen en symptomen zoals hoest, dyspneu, malaise, hyperhidrose, pijn in de borstkas, duizeligheid, paresthesie of syncope. Die reacties kunnen optreden tijdens of onmiddellijk na de injecties en zijn reversibel. In klinische studies (bij ≥ 1/10000 en < 1/1000 injecties) en in de postmarketingervaring (zie rubriek 4.4) zijn zelden gevallen gerapporteerd die volgens de firma of de melder vermoedelijk te wijten waren aan olieachtige pulmonale micro-embolieën.

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. Testosteronsuppletietherapie 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
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 oestrogeenreceptoren 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 3e en 5e 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 ß-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 $\pm$ 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

Bij gebrek aan 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 bromobutyl (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 koude bewaartemperaturen kunnen de eigenschappen van deze op olie gebaseerde oplossing tijdelijk veranderen (bijv. hogere viscositeit, troebelheid). Als het product koel wordt bewaard, moet het voor gebruik op kamertemperatuur of lichaamstemperatuur worden gebracht.

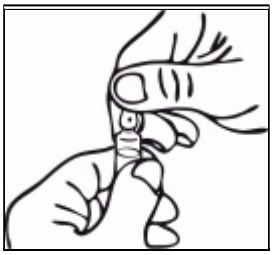
De oplossing voor intramusculaire injectie moet voor gebruik visueel onderzocht worden en alleen heldere oplossingen, vrij van deeltjes, mogen gebruikt worden.

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 afwijst.



Injectieflacon

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



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

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

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

België: BE266384 (ampul)
BE437132 (injectieflacon)
Luxemburg: 2007060006 (03689805)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2004
Datum van laatste verlenging: 22 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2026