

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nebido 1000 mg/4 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjonsvæske inneholder 250 mg testosteronundekanoat tilsvarende 157,9 mg testosteron.

Hver ampulle/hetteglass med 4 ml injeksjonsvæske inneholder 1000 mg testosteronundekanoat tilsvarende 631,5 mg testosteron.

Hjelpestoff med kjent effekt:

2000 mg benzylbenzoat per ampulle/hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til gul-/brunaktig oljeoppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Substitusjonsbehandling ved hypogonadisme hos menn, når testosteronmangel er bekreftet ved kliniske funn og biokjemiske prøver (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1 ampulle/hetteglass Nebido (svarer til 1000 mg testosteronundekanoat) injiseres hver 10. til 14. uke. Injeksjoner av denne hyppigheten er i stand til å vedlikeholde tilstrekkelige testosteronnivåer og fører ikke til akkumulasjon.

Behandlingsstart

Serumtestosteronnivåer skal måles før og under oppstart av behandlingen. Avhengig av serumtestosteronnivåene og kliniske symptomer kan intervallet mellom første og andre injeksjon reduseres til minimum 6 uker sett i forhold til det anbefalte intervall på 10-14 uker for vedlikeholdsbehandling. Med denne oppstartsdosen vil likevektsnivåer av testosteron oppnås raskere.

Vedlikehold og individuell behandling

Injeksjonsintervallet bør være innenfor de anbefalte 10-14 uker. Serumtestosteronnivåene bør overvåkes nøye under vedlikeholdsbehandlingen. Det anbefales å måle serumtestosteronnivåene regelmessig. Måling bør foretas ved slutten av et injeksjonsintervall, og kliniske symptomer bør vurderes. Serumnivåene bør ligge i den nederste tredjedel av normalområdet. Serumnivåer under normalområdet indikerer behov for kortere injeksjonsintervaller. Hvis serumnivåene er høye, kan forlengede injeksjonsintervaller vurderes.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Nebido er ikke indisert for bruk hos barn og ungdom, og har ikke blitt klinisk vurdert hos gutter under 18 år (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Begrensede data tyder på at det ikke er behov for dosejustering hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Bruk av Nebido er kontraindisert hos menn med tidligere eller nåværende levertumorer (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Til intramuskulær bruk.

Injeksjonene må administreres svært langsomt (over to minutter). Nebido er kun til intramuskulær injeksjon. Nebido skal injiseres dypt i setemuskel i henhold til vanlige forholdsregler for intramuskulær injeksjon. Spesiell forsiktighet må utvises for å unngå intravasal injeksjon (se pkt. 4.4 under "Bruk"). Innholdet i ampullen/hetteglasset skal injiseres intramuskulært umiddelbart etter åpning. (For ampullen se pkt. 6.6 "Åpning av ampullen").

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av Nebido er kontraindisert hos menn med:

- androgenavhengige karsinomer i prostata eller brystkjertelen
- tidligere eller nåværende levertumorer
- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene (listet opp i pkt. 6.1).

Bruk av Nebido er kontraindisert hos kvinner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nebido anbefales ikke til barn og ungdom.

Nebido bør kun brukes hvis hypogonadisme (hyper- og hypogonadotropin) har blitt påvist og hvis annen årsakssammenheng, som kan være ansvarlig for symptomene, har blitt utelukket før behandlingen starter. Testosteronmangel må være tydelig påvist ved kliniske tegn (regresjon av sekundære seksuelle karakteristika, forandring i kroppskomposisjonen, asteni, redusert libido, erektil dysfunksjon etc.) og stadfestet ved to separate blodtestosteronmålinger.

Eldre

Det er begrenset erfaring vedrørende sikkerhet og effekt ved bruk av Nebido hos pasienter over 65 år. Det er per i dag ingen konsensus om aldersspesifikke referanseverdier for testosteron. Det bør imidlertid tas hensyn til at fysiologiske serumnivåer av testosteron er lavere ved økende alder.

Legeundersøkelse og laborietester

Legeundersøkelser

Før initiering av testosteron må alle pasientene gjennomgå en detaljert undersøkelse for å utelukke risikoen for pre-eksisterende prostatakreft. Det må skje en nøye og regelmessig overvåkning av prostatakjertelen og bryst i samsvar med anbefalte metoder (digital rektal undersøkelse og anslag av serum PSA) hos pasienter som får testosteronterapi. Dette må skje minst én gang årlig, og to ganger årlig hos eldre pasienter og risikopasienter (de med kliniske eller familiære faktorer). Det bør tas hensyn til lokale retningslinjer for sikkerhetsovervåking ved substitusjonsbehandling med testosteron.

Laborietester

Testosteronnivå skal overvåkes ved baseline og med regelmessige intervaller under behandlingen. Lege skal justere dosen individuelt for å sikre at eugonadale testosteronnivåer opprettholdes. Hos pasienter som får langvarig androgenbehandling skal følgende laborietestparametre også overvåkes regelmessig: hemoglobin og hematokrit, leverfunksjonstester og lipidprofil (se pkt. 4.8).

Pga. variabilitet i laborietestverdier bør alle testosteronmålinger foregå i det samme laboriet.

Tumorer

Androgener kan fremskynde utviklingen av subklinisk prostatakreft og benign prostatahyperplasi.

Nebido bør brukes med forsiktighet hos kreftpasienter med risiko for hyperkalsemi (og assosiert hyperkalsuri), pga. skjelettmetastaser. Det er anbefalt at kalsiumkonsentrasjonen i blod blir overvåket jevnlig hos disse pasientene.

Det er rapportert tilfeller av benigne og maligne levertumorer hos brukere av hormonpreparater som f.eks. androgener. Ved sterke smerter i øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn til intraabdominale blødninger hos menn som bruker Nebido, bør levertumor vurderes som differensialdiagnose.

Nedsatt hjerte-, lever- eller nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt hjerte-, lever- eller nyrefunksjon eller iskemisk hjertesykdom, kan behandling med testosteron forårsake alvorlige komplikasjoner, kjennetegnet ved ødem med eller uten kongestiv hjertesvikt. I slike tilfeller må behandlingen stanses umiddelbart.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det finnes ingen studier som påviser dette legemidlets sikkerhet og effekt hos pasienter med svekket nyre- eller leverfunksjon. Substitusjonsterapi med testosteron bør derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

Nedsatt hjertefunksjon

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponert for ødem, f.eks. ved tilfeller av alvorlig nedsatt hjerte-, lever- eller nyrefunksjon, eller iskemisk hjertesykdom, fordi behandling med androgener kan gi økt retensjon av natrium og vann. Ved tilfeller av alvorlige komplikasjoner kjennetegnet ved ødemer med eller uten kongestiv hjertesvikt, skal behandlingen stanses umiddelbart (se pkt. 4.8).

Testosteron kan forårsake økt blodtrykk og Nebido skal brukes med forsiktighet hos menn med hypertensjon.

Koagulasjonsforstyrrelser

Som en generell regel må man alltid være oppmerksom på begrensningen ved bruk av intramuskulære injeksjoner hos pasienter med ervervede eller medfødte blødningsforstyrrelser.

Det er rapportert at testosteron og derivater øker aktiviteten til kumarinderiverte perorale antikoagulanter (se også pkt. 4.5).

Testosteron skal brukes med forsiktighet hos pasienter med trombofili eller risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE), da studier og rapporter etter markedsføring har vist trombotiske hendelser (f.eks. dyp venetrombose, lungeemboli, venetrombose i øyet) hos disse pasientene under testosteronbehandling. Hos pasienter med trombofili er det rapportert om tilfeller av VTE selv under behandling med antikoagulanter. Av den grunn bør det vurderes nøye hvorvidt behandling med testosteron skal opprettholdes etter første trombotiske hendelse. Dersom behandlingen fortsettes, bør ytterligere tiltak igangsettes for å minimere den individuelle risikoen for VTE.

Andre tilstander

Nebido bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi og migrene, da disse tilstandene kan forverres.

Økt insulinsensitivitet kan inntreffe hos pasienter som blir behandlet med androgener, og som oppnår normal testosteronkonsentrasjon i plasma etter substitusjonsterapi. Det kan derfor være nødvendig at dosen med blodglukosesenkende midler reduseres.

Visse kliniske tegn: irritabilitet, nervøsitet, vektøkning, forlengede eller hyppige ereksjoner kan indikere overdreven androgenisering og kreve at dosen blir justert.

Allerede eksisterende søvnapné kan forsterkes.

Idrettsmenn som får testosteronsubstitusjonsbehandling for primær og sekundær mannlig hypogonadisme, skal gjøres oppmerksom på at dette legemidlet inneholder et virkestoff, som kan gi en positiv reaksjon i dopingtester.

Androgener er ikke egnet til å fremme utviklingen av muskler hos friske personer eller til å øke fysisk yteevne.

Nebido skal seponeres permanent ved vedvarende symptomer på usedvanlig stor androgeneksponering, eller hvis slike symptomer kommer tilbake under behandling med den anbefalte dosen.

Legemiddelmisbruk og -avhengighet

Testosteron kan misbrukes, spesielt ved høyere doser enn anbefalt for godkjente indikasjoner og i kombinasjon med andre anabole-androgene steroider. Misbruk av testosteron og andre anabole-androgene steroider kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert kardiovaskulære hendelser (med dødelig utfall i enkelte tilfeller) og hepatiske og/eller psykiatriske hendelser. Misbruk av testosteron kan resultere i avhengighets- og seponeringssymptomer ved betydelig dosereduksjon eller brå avslutning av behandling. Misbruk av testosteron og andre anabole-androgene steroider medfører alvorlig helserisiko og skal frarådes.

Bruk

På samme måte som alle andre oljeoppløsninger, skal Nebido kun injiseres intramuskulært, og injeksjonen skal skje svært langsomt (over to minutter). Pulmonal mikroembolisme pga. oljeoppløsninger kan i sjeldne tilfeller føre til symptomer og reaksjoner som hoste, dyspné, uvelhet, hyperhidrose, brystmerter, svimmelhet, parestesier eller besvimelse. Disse reaksjonene kan oppstå under eller umiddelbart etter injeksjonen, og er reversible. Pasienten bør derfor observeres under og umiddelbart etter hver injeksjon slik at mulige symptomer og reaksjoner på pulmonal mikroembolisme pga. olje oppdages tidlig. Behandlingen er vanligvis symptomatisk, for eksempel ved å gi ekstra oksygen.

Mistenkte anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon av Nebido er rapportert.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2000 mg benzylenbenzoat per 4 ml ampulle/hetteglass. Dette tilsvarer 500 mg/ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Perorale antikoagulanter

Det er rapportert at testosteron og derivater øker aktiviteten til kumarinderiverte perorale antikoagulanter. Pasienter som får perorale antikoagulanter, krever tett overvåkning, særlig når androgener innføres eller seponeres. Det anbefales økt overvåkning av protrombinnivåer og INR-bestemmelser.

Andre interaksjoner

Samtidig administrasjon av testosteron og ACTH eller kortikosteroider kan øke risikoen for utvikling av ødemer. Som en følge av dette bør disse legemidlene administreres med forsiktighet, særlig til pasienter som lider av hjerte- eller leversykdommer, eller pasienter som er predisponerte til ødem.

Interaksjon med laboratorietester: androgener kan redusere nivået av tyroksinbindende globulin, og forårsake et fall i plasma T₄-konsentrasjoner og økt T₃- og T₄-resinopptak. Nivået med frie tyroidhormoner forblir imidlertid uforandret, og ingen kliniske bevis på svikt i skjoldbruskkjertelen er funnet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Substitusjonsbehandling med testosteron kan medføre reversibel redusert spermatogenese (se pkt. 4.8 og 5.3).

Graviditet og amming

Nebido er ikke indisert hos kvinner og må ikke brukes hos gravide og ammende kvinner, se pkt. 4.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nebido har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Når det gjelder bivirkninger assosiert med bruk av androgener, henvises det til pkt. 4.4. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med Nebido er akne og smerter på administrasjonsstedet.

Pulmonal mikroembolisme fra oljeoppløsninger kan i sjeldne tilfeller føre til symptomer og reaksjoner som hoste, dyspné, uvelhet, hyperhidrose, brystmerter, svimmelhet, parestesier eller besvimelse. Disse reaksjonene kan oppstå under eller umiddelbart etter injeksjonen, og er reversible. Tilfeller som firmaet eller rapportør mistenkte å være pulmonal mikroembolisme pga. olje, har vært rapportert i sjeldne tilfeller i kliniske studier (ved $\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$ injeksjoner), og etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Mistenkte anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon med Nebido er rapportert.

Androgener kan akselerere progresjonen av subklinisk prostatakreft og benign prostatahyperplasi.

I Tabell 1 under er bivirkningene klassifisert etter MedDRAs organklasser (MedDRA SOCs). Hyppigheten er basert på data fra kliniske studier og er definert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$). Bivirkningene ble registrert i 6 kliniske studier (n = 422) og ble vurdert som iallfall mulig relatert til bruk av Nebido.

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 1: Relativ hyppighet av bivirkninger hos menn klassifisert iht. MedDRAs organklasser basert på sammenslåtte data samlet fra 6 kliniske studier, N = 422 (100,0 %), dvs. N = 302 menn med hypogonadisme behandlet med intramuskulære injeksjoner på 4 ml, og N = 120 med 3 ml TU 250 mg/ml

Organklasser	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Polycytemi Økt hematokritt* Økt antall røde blodceller* Økt hemoglobin*		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning	Økt matlyst Økt glykosylert hemoglobin Hyperkolesterolemi Økte blodfettverdier Økt kolesterolnivå	
Psykiatriske lidelser		Depresjon Emosjonelle forstyrrelser Insomni Rastløshet Aggresjon Irritabilitet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Migrene Tremor	
Karsykdommer	Hetetokter	Kardiovaskulær sykdom Hypertensjon Svimmelhet	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thoraks og mediastinum		Bronkitt Sinusitt Hoste Dyspné Snorking Dysfoni	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré Kvalme	
Sykdommer i lever og galleveier		Unormale leverfunksjonsverdier Økt ASAT	

Organklasser	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Hud- og underhudssykdommer	Akne	Alopesi Erytem Utslett ¹ Pruritus Tørr hud	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Smerter i ekstremiteter Muskellidelse ² Stivhet i muskler og skjelett Økt kreatininfosfokinase	
Sykdommer i nyre og urinveier		Redusert urinflow Urinretensjon Urinveisplager Nokturi Dysuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Økt prostataspesifikt antigen Unormal prostata ved undersøkelse Godartet prostatahyperplasi	Prostatadysplasi Prostataindurasjon Prostatitt Prostatialidelse Libidoforstyrrelse Testikkelsmerter Harde bryst Brystsmerter Gynekomasti Økt østradiolnivå Økt testosteronnivå i blodet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ulike typer reaksjoner på administrasjonsstedet ³	Fatigue Asteni Hyperhidrose ⁴	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Pulmonal mikroembolisme pga. olje**

* Respektive frekvenser er observert i forbindelse med bruk av preparater som inneholder testosteron.

** Frekvens basert på antall injeksjoner.

Det mest passende MedDRA-uttrykket som brukes til å beskrive en bestemt reaksjon er angitt. Synonymer og relaterte tilstander er ikke listet, men bør også tas i betraktning.

- 1 Utslett, inkludert papuløst utslett
- 2 Muskellidelse: Muskelspasmer, muskelstrekking og myalgi
- 3 Ulike typer reaksjoner på administrasjonsstedet: Smerter på administrasjonsstedet, ubehag på administrasjonsstedet, pruritus på administrasjonsstedet, erytem på administrasjonsstedet, hematom på administrasjonsstedet, irritasjon på administrasjonsstedet, reaksjon på administrasjonsstedet
- 4 Hyperhidrose: Hyperhidrose og nattsvette

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pulmonal mikroembolisme fra oljeoppløsninger kan i sjeldne tilfeller føre til symptomer og reaksjoner som hoste, dyspné, uvelhet, hyperhidrose, brystmerter, svimmelhet, parestesier eller besvimelse. Disse reaksjonene kan oppstå under eller umiddelbart etter injeksjonen, og er reversible. Tilfeller som firmaet eller rapportør mistenkte å være pulmonal mikroembolisme pga. olje, har vært rapportert i sjeldne tilfeller i kliniske studier (ved $\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$ injeksjoner), og etter markedsføring (se pkt. 4.4).

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene, har det vært rapportert nervøsitet, fiendtlighet, søvnapné, ulike hudreaksjoner som seboré, økt hårvekst, hyppige ereksjoner og, i svært sjeldne tilfeller gulsott under behandling med testosteronpreparater.

Behandling med høye doser testosteronpreparater vil normalt reversibelt avbryte eller redusere spermatogenesisen og dermed redusere testiklenes størrelse. Testosteronsubstitusjonsbehandling av hypogonadisme kan i sjeldne tilfeller forårsake vedvarende, smertefulle ereksjoner (priapisme). Høye doser eller langvarig administrering av testosteron vil av og til øke forekomsten av vannretensjon og ødem.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det kreves ingen spesielle terapeutiske tiltak utover seponering eller dosereduksjon av legemidlet etter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Androgener, 3-oksoandrosten (4) derivater, ATC-kode: G03B A03

Testosteronundekanoat er en ester av det naturlige forekommende androgenet testosteron. Den aktive formen, testosteron, dannes ved spalting av sidekjeden.

Testosteron er det viktigste androgenet hos menn og syntetiseres hovedsakelig i testiklene og i mindre omfang i binyrebarken.

Testosteron er ansvarlig for utviklingen av maskuline karakteristika under fosterstadiet, i tidlig barndom og i puberteten, og senere for vedlikehold av de maskuline fenotype- og androgenavhengige funksjonene (f.eks. spermatogenese, aksessoriske kjønnskjertler). Det utfører også funksjoner, f.eks. i hud, muskler, skjelett, nyrer, lever, benmarg og sentralnervesystem.

Avhengig av målorganet er testosterons aktivitetsspekter i hovedsak androgent (f.eks. prostata, seminale vesikler, epididymis) eller proteinanabolsk (muskel, ben, hematopoiese, nyrer, lever).

I noen organer oppstår effekten av testosteron etter perifer omforming av testosteron til østradiol som så bindes til østrogenreseptorer i målcellekjernen, f.eks. hypofyse-, fett-, hjerne-, ben- og testikkel-Leydig-celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nebido er et depotpreparat av testosteronundekanoat som administreres intramuskulært, og omgår dermed førstepassasjeeffekten ("first-pass"). Etter intramuskulær injeksjon av testosteronundekanoat som oljeoppløsning, frisettes produktet gradvis fra depotet og spaltes nesten fullstendig til testosteron og undekansyre av serumesteraser. En økning i serumnivåene av testosteron til over de basale verdiene kan måles allerede én dag etter administrering.

Steady-state

Etter den første intramuskulære injeksjonen av 1000 mg testosteronundekanoat til hypogonadale menn, oppnås gjennomsnittlige C_{max}-verdier på 38 nmol/l (11 ng/ml) etter 7 dager. Den andre dosen ble gitt 6 uker etter den første injeksjonen, og maksimale testosteronkonsentrasjoner på cirka 50 nmol/l (15 ng/ml) ble nådd. Et konstant doseintervall på 10 uker ble opprettholdt i løpet av de neste 3 injeksjonene, og steady-state ble oppnådd mellom tredje og femte injeksjon. Gjennomsnittlige C_{max}- og C_{min}-verdier av testosteron ved steady-state var henholdsvis cirka 37 (11 ng/ml) og 16 nmol/l (5 ng/ml). Median intra- og interindividuelle variasjoner (variasjonskoeffisient, %) av C_{min}-verdier var henholdsvis 22 % (område: 9-28 %) og 34 % (område: 25-48 %).

Distribusjon

I serum hos menn er ca. 98 % av det sirkulerende testosteronet bundet til kjønnsormonbindende globulin (SHBG) og albumin. Kun den frie fraksjonen av testosteron anses å være biologisk aktiv. Etter intravenøs infusjon av testosteron til eldre menn, var eliminasjonshalveringstiden for testosteron cirka en time, og et tilsynelatende fordelingsvolum på 1,0 liter/kg ble fastsatt.

Biotransformasjon

Testosteron som genereres fra testosteronundekanoat som en følge av esterspaltning, metaboliseres og utskilles på samme måte som endogent testosteron. Undekanosyren metaboliseres ved β -oksidasjon på samme måte som andre alifatiske karboksylsyrer. De vesentlige aktive metabolittene av testosteron er østradiol og dihydrotestosteron.

Eliminasjon

Testosteron gjennomgår omfattende hepatisk og ekstrahepatisk metabolisme. Etter administrering av radiomerket testosteron gjenfinnes ca. 90 % av radioaktiviteten i urinen i form av glukuronsyre- og svovelsyreforbindelser, og 6 % gjenfinnes i feces etter å ha gjennomgått enterohepatisk sirkulasjon. Substanser som kan påvises i urinen er androsteron og etiokolanolon. Etter intramuskulær injeksjon av dette depotproduktet, karakteriseres frigjøringshastigheten av en halveringstid på 90 ± 40 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier har ikke vist andre effekter enn de som kan forklares ut fra hormonprofilen til Nebido.

Testosteron har blitt funnet å være ikke-mutagen *in vitro* ved bruk av den reverserende mutasjonsmodellen (Ames test) eller ved bruk av ovarieceller fra hamster. Det er blitt funnet en

forbindelse mellom androgen behandling og visse krefttyper ved studier på laboratoriedyr. Forsøksdata hos rotter har vist økt forekomst av prostatakraft etter behandling med testosteron.

Kjønns hormoner er kjent for å lette utviklingen av visse tumorer som er induert av kjente karsinogener. Det er ikke stadfestet sammenheng mellom disse funn og den faktiske risiko hos mennesker.

Fertilitetsstudier hos gnagere og primater har vist at behandling med testosteron kan svekke fruktbarheten ved å undertrykke spermatogenesisen på en doseavhengig måte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Benzylbenzoat
Lakserolje, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

5 år

Legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampulle

5 ml brune glassampuller (type I), som inneholder et fyllvolum på 4 ml.
Pakningsstørrelse: 1 x 4 ml.

Hetteglass

6 ml brune hetteglass (type I) med grå injeksjonspropp av bromobutyl (kledd med ETFE-folie) og hette, som inneholder et fyllvolum på 4 ml.

Pakningsstørrelse: 1 x 4 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved lave oppbevaringstemperaturer kan egenskapene til denne oljebaserte oppløsningen midlertidig endre seg (f.eks. høyere viskositet, mer uklar). Ved lave oppbevaringstemperaturer bør legemidlet tempereres til rom- eller kroppstemperatur før bruk.

Oppløsningen til intramuskulær injeksjon skal inspiseres visuelt før bruk, og kun klare oppløsninger uten partikler må brukes.

Legemidlet er kun til engangsbruk, og ikke anvendt oppløsning bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Ampulle

Åpning av ampullen (OPC-One Point-Cut):

Det er risset inn en strek på ampullen under det fargede merket, for å slippe å file der ampullen skal knekkes. Pass på at all oppløsning er i nedre del av ampullen før åpning. Bruk begge hender til å åpne. Hold nedre del av ampullen i én hånd og bruk den andre hånden til å bryte av toppen av ampullen, i retning vekk fra det fargede merket.



Hetteglass

Hetteglasset er kun til engangsbruk. Innholdet i hetteglasset skal injiseres intramuskulært umiddelbart etter at det er trukket opp i sprøyten. Fjern plastikkhetten (A), men ikke metallringen (B) eller proppen (C).



7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-2635

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2004

Dato for siste fornyelse: 25. november 2008

10. OPPDATERINGSDATO

06.01.2023