

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Nebido**

1000 mg/ 4 ml, injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 250 mg testosteroni undecanoas, což odpovídá 157,9 mg testosteronum.

Jedna ampulka se 4 ml injekčního roztoku obsahuje 1000 mg testosteroni undecanoas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, nažloutlý, olejový roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Testosteron k substituční léčbě u mužského hypogonadismu, kde byl deficit testosteronu potvrzen klinickým a biochemickým vyšetřením (viz bod 4.4).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna ampulka Nebida (odpovídající 1000 mg testosteron undekanoátu) se aplikuje jednou za 10 až 14 týdnů. Tato frekvence injekcí postačuje k udržení dostatečných hladin testosteronu a nevede k jeho akumulaci.

#### - *Zahájení léčby*

Před zahájením a v úvodu léčby je třeba stanovit sérové hladiny testosteronu. V závislosti na sérových hladinách testosteronu a klinických příznacích lze interval mezi prvními dvěma injekcemi na rozdíl od doporučeného udržovacího intervalu 10 až 14 týdnů zkrátit na minimálních 6 týdnů. Touto úvodní dávkou lze rychleji docílit dostatečných rovnovážných hladin testosteronu.

#### - *Udržovací léčba a individualizace terapie*

Intervaly mezi injekcemi by měly být v doporučeném rozmezí 10 až 14 týdnů. Při udržovací terapii je nezbytné pečlivé sledování sérových hladin testosteronu. Doporučovány jsou pravidelné kontroly sérových hladin testosteronu. Odběry je třeba provádět na konci intervalu mezi injekcemi a s ohledem na klinické příznaky. Sérové hladiny testosteronu by měly být v dolní třetině referenčního rozmezí. Sérové hladiny pod dolní hranicí normy naznačují nutnost zkrácení intervalu mezi injekcemi. V případě vysokých sérových hladin je třeba zvážit prodloužení intervalu mezi injekcemi.

### Speciální populace

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Nebido není určen pro děti ani dospívající a nebyl u mužů mladších 18 let klinicky hodnocen (viz bod 4.4).

#### *Starší osoby*

Omezené údaje nenaznačují, že by bylo potřeba upravovat dávkování u starších osob (viz bod 4.4)

#### *Pacienti s poškozením funkce jater*

Nebyly provedeny žádné formální studie u pacientů s poškozením funkce jater. Užití Nebida je u mužů, kteří měli v minulosti nebo právě mají jaterní nádory, kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Pacienti s poškozením funkce ledvin*

Nebyly provedeny žádné formální studie u pacientů s poškozením funkce ledvin.

### Způsob podání

K intramuskulárnímu podání.

Injekce se musí aplikovat velmi pomalu. Nebido je pouze k intramuskulárnímu podání. Je třeba dbát na to, aby byla injekce Nebida aplikována hluboko do hýžděového svalu, v souladu s obvyklými postupy při aplikaci intramuskulárních injekcí. Zvláštní pozornost je třeba věnovat zamezení intravazální injekce (viz bod 4.4 pod „Podání“). Obsah ampulky se aplikuje intramuskulárně bezprostředně po jejím otevření (viz bod 6.6 s návodem jak bezpečně otevřít ampuli).

### **4.3 Kontraindikace**

Užití Nebida je kontraindikováno u mužů s:

- androgen-dependentním karcinomem prostaty nebo mužské mléčné žlázy
- dříve prodělanými nebo přítomnými nádory jater
- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Použití Nebida u žen je kontraindikováno.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Nedoporučuje se používat Nebido k léčbě dětí a dospívajících.

Přípravek Nebido by měl být užíván pouze v případě průkazu hypogonadismu (hyper- a hypogonadotropního), pokud byla před zahájením terapie vyloučena jiná etiologie, která by mohla příznaky způsobovat. Je třeba jednoznačně prokázat insuficienci testosteronu přítomností klinických příznaků (regrese sekundárních pohlavních znaků, změny stavby těla, astenie, pokles libida, erektilní dysfunkce apod.) a potvrdit dvěma samostatnými stanoveními koncentrace testosteronu v krvi.

U mužů v pokročilém věku (nad 65 let) jsou s užíváním Nebida omezené zkušenosti. Dosud nepanuje shoda ohledně věkově specifického referenčního rozmezí hladin testosteronu. Je však nutno vzít v úvahu, že sérové hladiny testosteronu s věkem fyziologicky klesají.

#### Lékařské vyšetření

Před zahájením podávání testosteronu musí být všichni pacienti podrobně vyšetřeni, aby bylo vyloučeno riziko preexistujícího karcinomu prostaty. U pacientů léčených testosteronem je nezbytné nejméně jednou ročně provádět pečlivé a pravidelné kontroly prostaty a mléčných žláz v souladu s doporučenými postupy (digitální vyšetření per rectum a stanovení sérového PSA). U pacientů v pokročilém věku a u rizikových nemocných (s přítomností klinických nebo rodinných rizikových faktorů) je nezbytné provádět tato vyšetření dvakrát ročně.

Kromě laboratorního stanovení koncentrací testosteronu je u nemocných na dlouhodobé léčbě androgeny potřeba pravidelně kontrolovat tyto laboratorní parametry: hemoglobin, hematokrit a jaterní testy (viz bod 4.8).

Z důvodu variability laboratorních hodnot je třeba všechna měření testosteronu provádět ve stejné laboratoři.

### Nádory

Androgeny mohou akcelarovat progresi subklinického karcinomu prostaty a benigní hyperplazie prostaty.

Nebido je třeba používat s opatrností u pacientů s nádory, kteří mají riziko hyperkalcémie (a asociované hyperkalciurie) z důvodu kostních metastáz. U těchto nemocných se doporučuje pravidelné sledování sérových koncentrací vápníku.

U uživatelů hormonálních látek jako jsou androgenové látky se vyskytly benigní a maligní tumory jater. Pokud se u mužů, kteří užívají Nebido, objeví vážné potíže v horní části břicha, zvětšení jater nebo příznaky intraabdominálního krvácení, je třeba do diferenciálně-diagnostických úvah zahrnout i jaterní nádory.

### Jiné stavy

U nemocných se závažnou kardiální, jaterní nebo renální insuficiencí a nebo s ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit závažné komplikace ve smyslu otoků, které mohou a nemusí být provázeny kongestivním srdečním selháním. V případě výskytu těchto komplikací je nezbytné neprodleně ukončit terapii. Nebyly provedeny studie, hodnotící účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku u pacientů s postižením ledvin nebo jater. Proto je při substituční léčbě testosteronem u těchto pacientů potřebná opatrnost.

Opatrnosti je třeba u pacientů s predispozicí k edémům, jelikož léčba androgeny může zvýšit retenci sodíku (viz bod 4.8).

Dle obecných pravidel je u pacientů se získanými nebo vrozenými poruchami srážlivosti krve vždy třeba uvážit rizika intramuskulární aplikace injekce.

Pacientům s epilepsií a migrénou je třeba podávat Nebido opatrně, protože může dojít ke zhoršení zmíněných stavů.

U nemocných léčených androgeny, kteří v důsledku substituční léčby dosahují normálních plazmatických koncentrací testosteronu, může dojít ke zlepšení inzulínové senzitivity.

Nadměrná expozice androgenům se může klinicky projevovat podrážděností, nervozitou, zvýšením tělesné hmotnosti, protrahovanými nebo častými erekcemi. Při výskytu těchto příznaků je potřebná úprava dávkování.

Může dojít k zesílení preexistující spánkové apnoe.

Sportovce léčené testosteronovou substitucí z důvodu primárního nebo sekundárního mužského hypogonadismu je třeba informovat o tom, že tento léčivý přípravek obsahuje aktivní látku způsobující pozitivní reakci v antidopingových testech.

Androgeny nejsou vhodné k posilování vývinu svalů u zdravých lidí ani ke zvyšování fyzické zdatnosti.

Jestliže příznaky nadměrné expozice androgenům přetrvávají nebo se opakovaně objevují v průběhu terapie při doporučených dávkovacích intervalech, je třeba léčbu Nebidem natrvalo ukončit.

### Podání

Stejně jako jiné olejové roztoky, musí se Nebido aplikovat přísně intramuskulárně a velmi pomalu. Plicní mikroembolizace olejovým roztokem může ve vzácných případech vést ke známám a příznakům jako je kašel, dušnost, malátnost, nadměrné pocení, bolest na hrudníku, závrať, parestezie nebo mdloba. Tyto reakce se mohou objevit během injekce nebo bezprostředně po ní a jsou reverzibilní. Léčba je obvykle podpůrná, např. podání kyslíku.

Byly hlášeny anafylaktické reakce, předpokládá se, že mohly mít souvislost s použitím Nebida.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Perorální antikoagulancia*

U testosteronu a jeho derivátů byl popsán vliv na zvýšení aktivity perorálních antikoagulancií. Pacienti užívající perorální antikoagulancia musí být pod pečlivým dohledem, a to především na začátku nebo na konci terapie androgeny. Doporučuje se zvýšené sledování protrombinového času a INR.

### *Jiné interakce*

Současné podání testosteronu a ACTH nebo kortikosteroidů může vystupňovat vznik otoků; tyto aktivní látky je proto třeba podávat obezřetně, a to především u nemocných s onemocněním srdce nebo jater a nebo u pacientů se sklonem k otokům.

Interakce s laboratorními testy: androgeny mohou snížit hladiny globulinu vázajícího tyroxin, následkem čehož dochází k poklesu hladin celkového T4 a ke zvýšenému vychytávání T3 a T4. Hladiny volných hormonů štítné žlázy se však nemění a klinické nálezy nesvědčí pro dysfunkci štítné žlázy.

## **4.6 Plodnost, těhotenství a kojení**

### *Plodnost*

Substituční léčba testosteronem může reverzibilně snížit spermatogenezi (viz bod 4.8 a 5.3).

### *Těhotenství a kojení*

Nebido není určen k léčbě žen. Těhotné ani kojící ženy jej nesmějí užívat, viz bod 4.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebido nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky spojené s užíváním androgenů viz také bod 4.4.

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky během léčby Nebidem jsou akné a bolest v místě injekce.

Tabulka 1 níže uvádí nežádoucí reakce (ADR) podle orgánových systémů MedDRA (MedDRA SOCs) hlášené u Nebida. Frekvence jsou založeny na údajích z klinických studií a definované jako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). Nežádoucí reakce byly hlášeny v 6 klinických studiích (N=422) a souvislost s léčbou Nebidem byla hodnocena přinejmenším jako možná.

*Tabulka 1, rozřazeno s ohledem na četnost u mužů s nežádoucími účinky, dle MedRA SOC – založeno na shromážděných datech ze šesti klinických hodnocení, N=422 (100%), to je N=302 hypogonadálních mužů léčených i.m. injekcemi 4 ml a N=120 mužů léčených 3 ml TU 250 mg/ml.*

Třída orgánových systémů	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )
Poruchy krve a lymfatického systému	Polycytémie	Zvýšený hematokrit Zvýšený počet červených krvinek Zvýšený hemoglobin
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšená chuť k jídlu Zvýšený glykosylovaný hemoglobin Hypercholesterolémie Zvýšené triglyceridy v krvi Zvýšený cholesterol v krvi
Psychiatrické poruchy		Deprese Emoční poruchy Nespavost Neklid Agresivita Podrážděnost
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Migréna Třes
Cévní poruchy	Návaly horka	Kardiovaskulární poruchy Hypertenze Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchitis Sinusitis Kašel Dušnost Chrápání Dysfonie
Gastrointestinální poruchy		Průjem Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální jaterní testy Zvýšená aspartát aminotransferáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	Alopecie Erytém Vyrážka <sup>1</sup> Svědění Suchá kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest kloubů Bolest v končetinách Poruchy svalů <sup>2</sup> Muskuloskeletální ztuhlost Zvýšená kreatin fosfokináza v krvi
Poruchy ledvin a močových cest		Snížený proud moče Retence moče

		Poruchy močového ústrojí Noční močení Dysurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zvýšení specifického prostatického antigenu Abnormální výsledky při vyšetření prostaty Benigní hyperplázie prostaty	Intraepiteliální neoplasmata prostaty Indurace prostaty Prostatitis Poruchy prostaty Změny libida Testikulární bolest Indurace prsou Bolest prsou Gynekomastie Zvýšený estradiol Zvýšený testosteron
Celkové a jinde nezařazené reakce a lokální reakce po podání	Různé typy reakcí v místě injekce <sup>3</sup>	Únava Astenie Hyperhidrosis <sup>4</sup>

K popisu určitých nežádoucích reakcí jsou použity nejvhodnější termíny dle databáze MedDRA. Synonyma nebo příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale měly by být také brány v úvahu.

<sup>1</sup> Vyrážka včetně papulární vyrážky

<sup>2</sup> Svalové poruchy: spasmus svalů, napětí svalů a bolest svalů

<sup>3</sup> Různé typy reakcí v místě injekce: bolest a nepříjemný pocit v místě injekce, svědění, erytém, hematom, podráždění a reakce obecně v místě podání injekce.

<sup>4</sup> Hyperhidrosis: hyperhidrosis a noční pocení

Plicní mikroembolizace olejového roztoku může ve vzácných případech vést ke známkám a symptomům jako jsou kašel, dušnost, malátnost, hyperhidróza, bolest na hrudníku, závrať, parestezie nebo mdloby. Tyto reakce se mohou vyskytnout v průběhu podání injekce nebo bezprostředně po ní a jsou reverzibilní. Případy, které společnost nebo ohlašující považovali za možné projevy olejové plicní mikroembolizace, byly vzácně hlášeny v klinických studiích ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$  injekcí) i v postmarketingovém sledování (viz bod **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**).

Byly hlášeny anafylaktické reakce, předpokládá se, že mohly mít souvislost s použitím Nebida.

Kromě výše uvedených nežádoucích reakcí byly při léčbě přípravky obsahujícími testosteron hlášeny: nervozita, nepřátelství, spánková apnoe, různé kožní reakce včetně seborey, zvýšená frekvence erekcí a velmi vzácně žloutenka.

Léčba vysokými dávkami testosteronu často reverzibilně přerušuje nebo snižuje spermatogenezi a redukuje velikost testes, substituční léčba hypogonadismu testosteronem může ve vzácných případech způsobit přetrvávající bolestivou erekci (priapismus). Léčba vysokými dávkami nebo dlouhodobé podávání testosteronu může příležitostně zvyšovat retenci tekutin nebo výskyt otoků.

## 4.9 Předávkování

Po předávkování nejsou kromě ukončení léčby daným léčivým přípravkem nebo kromě redukce jeho dávky potřebná žádná zvláštní léčebná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Androgeny, 3-oxoandrosten (4) deriváty

ATC kód: G03B A03

Testosteron undekanoát je ester přirozeně se vyskytujícího androgenu testosteronu. Aktivní forma – testosteron – vzniká odštěpením postranního řetězce.

Testosteron je nejdůležitější mužský androgen. K jeho syntéze dochází především v testes, malé množství vzniká v kůře nadledvin.

Testosteron je v průběhu fetálního období, v raném dětství a dospívání zodpovědný za mužské charakteristické rysy, posléze udržuje mužský fenotyp a androgen-dependentní funkce (např. spermatogenezi, přídavné pohlavní žlázy). Vykonává rovněž funkce např. v kůži, svalech, kostech, ledvinách, játrech, kostní dřeni a CNS.

V závislosti na cílovém orgánu je spektrum účinků testosteronu především androgenní (např. prostata, semenné vajíčky, nadvarlata) a nebo proteoanabolické (svaly, kosti, krvetvorba, ledviny, játra).

Ke vlivu testosteronu na některé orgány dochází po periferní konverzi testosteronu na estradiol, který se poté váže na estrogenové receptory jader cílových buněk, např. hypofýza, tuková tkáň, mozek, kosti a testikulární Leydigovy buňky.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Nebido je depotní přípravek k intramuskulární aplikaci s obsahem testosteron undekanoátu, který nepodléhá "first-pass" efektu. Po intramuskulární injekci olejového roztoku testosteron undekanoátu se směs postupně uvolňuje z depotního místa a je téměř úplně štěpena sérovými esterázami na testosteron a undekanovou kyselinu. Zvýšené sérové hladiny testosteronu nad základní hodnoty lze nalézt jeden den po podání přípravku.

#### Podmínky ustáleného stavu

Po aplikaci první intramuskulární injekce 1000 mg testosteron undekanoátu mužům s hypogonadismem bylo dosaženo průměrných hodnot  $C_{max}$  38 nmol/l (11 ng/ml) po 7 dnech. Druhá dávka byla podána 6 týdnů po první injekci, přičemž bylo dosaženo maximální koncentrace testosteronu přibližně ve výši 50 nmol/l (15 ng/ml). Následující tři injekce byly podány v konstantním dávkovacím intervalu 10 týdnů, ustáleného stavu bylo dosaženo mezi třetí a pátou injekcí. Průměrné hodnoty  $C_{max}$  a  $C_{min}$  testosteronu v ustáleném stavu byly přibližně 37 (11 ng/ml) a 16 nmol/l (5 ng/ml). Medián intra- a interindividuální variability (variační koeficient, %) hodnot  $C_{min}$  byl 22 % (rozmezí: 9-28%) a 34% (rozmezí: 25-48%).

## Distribuce

V séru mužů je asi 98% cirkulujícího testosteronu vázáno na globulin vázající pohlavní hormony (sex hormone binding globulin, SHBG) a na albumin. Za biologicky aktivní je pokládána pouze volná frakce testosteronu. Po intravenózní infúzi testosteronu mužům v pokročilém věku byl eliminační poločas testosteronu asi jedna hodina a zřejmý distribuční objem asi 1,0 l/kg.

## Metabolismus

Testosteron, vznikající esterovým štěpením z testosteron undekanoátu, je metabolizován a vylučován stejně jako endogenní testosteron. Undekanoová kyselina je metabolizována  $\beta$ -oxidací stejně jako jiné alifatické karboxykyseliny. Hlavními aktivními metabolity testosteronu jsou estradiol a dihydrotestosteron.

## Vylučování

Testosteron podléhá značnému hepatálnímu a extrahepatálnímu metabolismu. Po podání radioaktivně značeného testosteronu se asi 90% radioaktivity objevuje v moči ve formě konjugátů s kyselinou glukuronovou a sírovou a 6% se po průchodu enterohepatálním oběhem nachází ve stolici. K produktům vylučovaným do moči patří androsteron a etiocholanolon. Po intramuskulárním podání tohoto depotního přípravku je rychlost uvolňování charakterizována poločasem přibližně  $90 \pm 40$  dnů.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologické studie neprokázaly jiné účinky Nebida, než které lze vysvětlit hormonálním profilem léku.

V in vitro testech na reverzním mutačním modelu (v Amesově testu) ani na křečcích ovariálních buňkách nebyl testosteron sledován mutagenním. Ve studiích na laboratorních zvířatech byl nalezen vztah mezi léčbou androgeny a některými nádory. Experimentální údaje ze studií na potkanech prokázaly po léčbě testosteronem zvýšený výskyt karcinomu prostaty.

Je známo, že pohlavní hormony urychlují rozvoj některých nádorů, indukovaných známými karcinogeny. Klinický význam zmíněného pozorování není znám.

Studie fertility na hlodavcích a primátech prokázaly, že léčba testosteronem může zhoršit plodnost z důvodu suprese spermatogeneze, přičemž tento vliv je závislý na vyšší dávky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzylbenzoát

Čištěný ricinový olej

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

5 let

Léčivý přípravek musí být použit ihned po otevření.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

5 ml ampulka ze žlutého skla (typ I), s plnicím objemem 4 ml.

Velikost balení: 1 x 4 ml

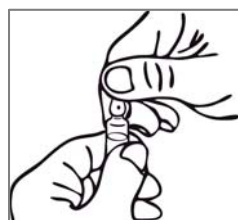
## 6.6 Návod k likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok k intramuskulárnímu podání je třeba před podáním zkontrolovat zrakem. Lze použít pouze čiré roztoky bez příměsí.

Tento léčivý přípravek je určen pouze na jedno použití. Nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

### *Návod k použití ampule*

Na ampuli pod barevným bodem je rýha, která omezuje potřebu pilovat hrdlo. Před otevřením se ujistěte, že veškerý roztok z horní části ampule přešel do spodní části ampule. K otevření použijte obě ruce, zatímco v jedné ruce držíte spodní část ampule, druhou rukou odlomte horní část ampule ve směru pryč od barevného bodu.



## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlín

Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

56/176/05-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

15.6.2005

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15.9.2011