

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEBIDO® (250 mg/ml) flakon,4 ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde: Her flakon, 4 ml enjeksiyonluk çözeltide 1000 mg testosteron undekanoat (631.5 mg testosterona eşdeğer miktarda- 250 mg testosteron undekanoat/ml) içerir.

Yardımcı madde: Benzil benzoat, enjeksiyonluk kastor yağı (rafine, parenteral kullanım için)

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Berrak, sarımsı yağlı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Erkeklerin primer ve sekonder hipogonadizmde testosteron replasmanı.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

NEBIDO® (1 flakon, 1000 mg testosteron undekanoata tekabül eder) her 10 – 14 hafta da bir enjekte edilir. Bu sıklıkta yapılan enjeksiyonlar, birikim yapmadan yeterli testosteron seviyelerini sürdürmek için kafidir.

Uygulama şekli:

Enjeksiyonlar çok yavaş yapılmalıdır. NEBIDO® kesinlikle intramuskuler enjeksiyon içindir. İntravasal enjeksiyonu önlemek için azami dikkat gösterilmelidir.

Flakon içeriği kas içine hemen enjekte edilmelidir.

Flakon tek kullanımlıktır.

Tedavi başlangıcı

Tedaviye başlamadan önce serum testosteron seviyeleri ölçülmelidir. İlk iki enjeksiyon arası 6 haftaya kadar indirilebilir. Bu yükleme dozu ile, sabit seviyelere hızla ulaşılır.

– Tedavinin kişiselleştirilmesi

Ara sıra bir enjeksiyon aralığının sonunda serum testosteron seviyelerinin ölçülmesi uygun olur. Normal sınırların altında serum seviyeleri daha kısa süreli enjeksiyon aralıklarına ihtiyaç duyulduğunu gösterir. Yüksek serum seviyelerin de ise enjeksiyon aralıklarının uzatılması düşünülmelidir. İki enjeksiyon arasında geçen süre önerilen 10 – 14 haftalık zaman dilimi içinde kalmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

- **Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda resmi bir çalışma yürütülmemiştir. Geçmişte ve halihazırda karaciğer tümörleri olan erkeklerde NEBIDO® kullanımı kontrendikedir (bakınız bölüm “4.3 Kontrendikasyonlar”).
- **Böbrek yetmezliği:** Böbrek yetmezliği olan hastalarda resmi bir çalışma yürütülmemiştir.

- **Pediyatrik popülasyon:** NEBIDO® çocuklarda ve ergenlerde kullanım için endike değildir ve 18 yaşın altındaki erkeklerde klinik olarak değerlendirilmemiştir (bakınız bölüm “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).
- **Geriyatrik popülasyon:** Sınırlı sayıda veri yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekliliğine işaret etmemektedir (bakınız bölüm “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Androjene bağlı prostat veya erkek meme bezi kanserinde;
- Malign tümörlere eşlik eden hiperkalsemi;
- Eski veya halen varlığını sürdüren karaciğer tümörlerinde;
- Aktif maddeye ya da ekspiyanlardan birine aşırı duyarlılığı olanlarda

NEBIDO®’nun kadınlarda kullanılması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları:

Androjenler ile tedavi edilen yaşlı hastaların, prostat hiperplazisi gelişimi için riski artmıştır. Androjenlerin gerçekten prostat kanseri meydana getirdikleri hakkında açık belirtiler olmamasına rağmen, daha evvelden var olan herhangi bir prostat karsinomunun büyümesini arttırabilirler. Bu nedenle, testosteron preparatları ile tedaviye başlamadan önce, prostat karsinomu olasılığı ekarte edilmelidir.

Androjenlerle tedavi artmış sodyum retansiyonuna neden olabileceğinden, ödeme yatkın hastalarda dikkatli davranılmalıdır.

Çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlarda NEBIDO® ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Testosteron, çocuklarda maskulinizasyondan başka, hızlanmış büyüme ve kemik gelişimine ve prematür epifiz kapanmasına neden olarak, nihai boy uzunluğunu azaltabilir. Yaygın akne görülmesi de beklenmelidir.

Önceden varolan uyku apnesi artabilir.

Androjenler, sağlıklı bireylerde kas gelişimini veya fiziksel kabiliyeti arttırmak için uygun değildir.

Bütün yağlı çözeltiler gibi NEBIDO® da intramüsküler olarak ve çok yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir. Nadir vakalarda öksürük, dispne, kırıklık, aşırı terleme, göğüs ağrısı, baş dönmesi, parestezi veya senkop gibi belirti ve semptomlarla seyreden yağlı çözeltilerin pulmoner mikroembolizmine yol açabilir. Bu reaksiyonlar enjeksiyon sırasında veya hemen sonra meydana gelebilir ve geri dönüşlüdür. Tedavi genelde destekleyicidir; örn: oksijen desteği uygulaması.

Önlemleri:

Bir önlem olarak, erkeklerde prostatın düzenli olarak kontrol edilmesi önerilir.

Polisitemi vakalarını tespit edebilmek için uzun süre androjen tedavisi alan hastalarda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir. (bkz. Bölüm “4.8 İstenmeyen etkiler”)

Androjen bileşikleri gibi hormonal maddeleri kullanan, benign ve malign karaciğer tümörü gelişen vakalar bildirilmiştir. NEBIDO® kullanan erkeklerde ciddi üst batın şikayetleri, karaciğer büyümesi

veya intraabdominal hemoraji belirtileri ortaya çıkarsa, ayırıcı tanıda karaciğer tümörü düşünülmelidir.

Nebido

enjeksiyonundan sonra şüpheli anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Testosteronu etkileyen ilaçlar

Barbituratlar ve diğer enzim indükleyicileri

Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlar ile testosteron klerensinin artması ile sonuçlanan etkileşme görülebilir.

- Androjenler ve diğer ilaçlar üzerine etkileri

Oksifenbutazon

Artan serum oksifenbutazon seviyeleri bildirilmiştir.

Oral antikoagülanlar

Testosteron ve türevlerinin oral antikoagülanların etkilerini muhtemelen doz ayarlaması gerekecek kadar arttırdığı bildirilmiştir. Bu bulgudan bağımsız, genel bir kural olarak, kalıtsal veya edinilmiş pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda, intramusküler enjeksiyon kullanmanın kurallarına uyulmalıdır.

Hipoglisemik ajanlar

Androjenler, insülinin kan şekerini azaltıcı etkisini artırabilir. Bu yüzden hipoglisemik ajanların dozlarının azaltılması gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlarda NEBIDO® ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Testosteron, çocuklarda maskulinizasyondan başka, hızlanmış büyüme ve kemik gelişimine ve prematür epifiz kapanmasına neden olarak, nihai boy uzunluğunu azaltabilir. Yaygın akne görülmesi de beklenmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

NEBIDO®'nun kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

Gebelik dönemi:

Uygulanabilir değildir.

Laktasyon dönemi:

Uygulanabilir değildir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Testosteron replasman tedavisi geri dönüşümlü bir biçimde spermatogenezi azaltabilir (bakınız bölüm "4.8 İstenmeyen etkiler" ve "5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri").

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Androjen kullanımı ile ilişkili istenmeyen etkilerle ilgili olarak, lütfen " 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

NEBIDO® ile tedavi sırasında bildirilen en sık istenmeyen etkiler akne ve enjeksiyon yeri ağrısıdır.

Aşağıdaki MedDRA sistem organ sınıflarında (MedDRA SOC'ler)* advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Sıklıklar klinik çalışma verilerine dayanmaktadır ve yaygın (>1/100 - <1/10), yaygın

olmayan (>1/1000 - < 1/100) olarak tanımlanmıştır. Advers ilaç reaksiyonları 6 klinik çalışmada (n=422) kaydedilmiştir ve NEBIDO® ile en az olası nedensel ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda NEBIDO® ile ilişkisi olduğundan şüphelenilen aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir.

Aşağıdaki listede advers ilaç reaksiyonu görülen erkeklerin kategorize edilmiş bağıl sıklıkları, 6 klinik çalışmanın toplu verilerine dayalı, N=422 (%100,0)** olarak sunulmaktadır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Polisitemi

Yaygın olmayan: Hematokrit artışı, alyuvar sayısı artışı, hemoglobin artışı

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: İştah artışı, glikolize hemoglobin artışı, hiperkolesterolemi, kan trigliseritlerinde artış, kan kolesterolü artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, duygusal bozukluk, uykusuzluk, huzursuzluk, sinirlilik, irritabilite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, migren, tremor

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler bozukluk, hipertansiyon, kan basıncı artışı, baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bronşit, sinüzit, öksürük, nefes darlığı, horlama, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İshal, mide bulantısı

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testi anormalliği, aspartat aminotransferaz artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne

Yaygın olmayan: Saç dökülmesi, eritem, döküntü, papüler döküntü, kaşıntı, kuru deri

Kas-iskelet bozuklukları , bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, ekstremik ağrısı, kas spazmı, kas gerginliği, miyalji, kas ve iskelet sistemi sertliği, kan kreatin fosfokinaz artışı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar akışı azalması, idrara çıkamama, idrar yolu bozukluğu, noktüri, dizüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Prostat spesifik antijen artışı, prostat muayenesi anormalliği, benign prostat hiperplazisi
Yaygın olmayan: Prostatik intraepitelyal neoplazi, prostat sertleşmesi, prostatit, prostat bozukluğu, libido artışı, libido azalması, testiküler ağrı, meme sertleşmesi, meme ağrısı, jinekomasti, östradiol artışı, serbest kan testosteronu artışı, kan testosteronu artışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Çeşitli türlerde enjeksiyon yeri reaksiyonları***

Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni, hiperhidroz, gece terlemesi

* Belli bir advers reaksiyonu tanımlamak için en uygun MedDRA terimi listelenmiştir. Eşanlımlılar ve ilişkili durumlar listelenmemiştir ancak bunlar da hesaba katılmalıdır.

** N=302 hipogonadal erkek 4 ml'lik im enjeksiyonlar ile, N=120 ise 3 ml'lik TU 250 mg/ml ile tedavi edilmiştir

*** Çeşitli türlerde enjeksiyon yeri reaksiyonları: Enjeksiyon yeri ağrısı, enjeksiyon yeri rahatsızlığı, enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde hematoma, enjeksiyon yerinde tahriş, enjeksiyon yeri reaksiyonu

Nadir vakalarda öksürük, dispne, kırıklık, aşırı terleme, göğüs ağrısı, baş dönmesi, parestezi veya senkop gibi belirti ve semptomlarla seyreden yağlı çözeltilerin pulmoner mikroembolizmine yol açabilir. Bu reaksiyonlar enjeksiyonlar sırasında veya hemen sonra meydana gelebilir ve geri dönüşlüdür. Yağlı pulmoner mikroembolizmi göstermek için şirket veya rapor yazan kişi tarafından şüphelenilen vakalar klinik deneylerde ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$ enjeksiyonda) ve bunun yanı sıra pazarlama sonrası deneyimden sonra nadiren rapor edilmiştir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Nebido enjeksiyonundan sonra şüpheli anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Yukarıda belirtilen advers reaksiyonlara ek olarak, preparatları içeren testosteronlu tedavilerde sinirlilik, düşmanlık, uyku apnesi, seboreyi içeren çeşitli cilt reaksiyonları, ereksiyon sıklığında artış ve çok nadir vakalarda sarılık rapor edilmiştir.

Yüksek dozlarda testosteron preparatları ile tedavi yaygın olarak spermatogenezi geri döndürülebilir şekilde kesebilir veya azaltabilir; bu sebeple testis boyutunda azalmaya neden olabilir; hipogonadizmin testosteron replasman tedavisi nadir durumlarda sürekli ağırlı ereksiyonlara (priapizm) neden olabilir. Yüksek dozlu veya uzun süreli testosteron uygulaması bazen su tutulumu veya ödem vakalarını artırır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozdan sonra tedavinin sonlandırılması veya azaltılmasından başka özel bir tedavi gerekli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Androjenler, 3 oksoandrosten (4) türevleri

ATC kodu: G03B A03

Testosteron undekanoat doğal olarak bulunan androjen olan testosteronun bir esteridir. Aktif form olan testosteron, yan zincirin ayrılması ile oluşur.

Testosteron erkekte en önemli androjendir, başlıca testislerde ve az miktarda adrenal kortekste sentezlenir.

Testosteron, fetal, erken çocukluk ve ergenlikteki gelişimde erkeksi özelliklerin belirmesinden ve ondan sonra erkeksi fenotip ve androjene bağlı fonksiyonların (örn. spermatogenez, yardımcı seksüel bezler) sürdürülmesinden sorumludur.

Testosteronun yetersiz sekresyonu, düşük serum testosteron konsantrasyonları ile karakterize olan erkek hipogonadizmine neden olur. Erkek hipogonadizmi, diğer bazı semptomların yanı sıra erektil fonksiyon bozukluğu ve cinsel istek azalması, yorgunluk, depresif ruh hali ve ikincil seksüel karakteristiklerde gerileme, gelişimlerinin tamamlanamaması veya gerilemesi, osteoporoz risk artışı, iç organlarda yağlanma ve yağsız vücut kütlelerinde ve kas gücünde azalmayı da kapsar. Ekzojen androjenler, yetersiz endojen testosteron düzeylerini ve ilişkili semptomları düzeltmek için verilir. Hedef organa bağlı olarak testosteronun aktivite spektrumu başlıca androjenik (örn. prostat, seminal vezikül, epididimis) veya protein anaboliktir (kas, kemik, hematopoez, böbrek ve karaciğer).

Testosteronun etkileri bazı organlarda testosteronun estradiole periferale dönüşümünden sonra hedef hücre nükleuslarında (örn. hipofiz bezi, yağ, beyin ve testiküler Leydig hücreleri) estrogen reseptörlerine bağlanarak meydana gelir.

Hipogonadal erkeklerde androjenler vücut yağ kütlelerini azaltır, vücut yağsız kısımlarını, kas gücünü artırır ve kemik kaybını önler. Androjenler seksüel fonksiyonu düzeltebilir ve ruh durumunu da düzelterek pozitif psikotropik etki de sağlayabilirler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

NEBIDO®, testosteron undekanoatın intramuskuler olarak uygulanan depo preparatıdır bu nedenle ilk geçiş etkisine uğramaz. Yağlı bir çözelti olarak testosteron undekanoatın intramuskuler enjeksiyonunu takiben, bileşik yavaşça depodan serbest hale gelir ve serum esterazlar tarafından neredeyse tamamen kesilerek testosteron ve undekanoik aside ayrışır.

Dağılım:

İki ayrı çalışmada, hipogonadal erkeklerde 1000 mg testosteron undekanoatın tek doz i.m uygulamasından sonra ortalama maksimum testosteron konsantrasyonları yaklaşık 14 ve 7 gün sonra sırasıyla 24 ve 45 nmol/L olarak ölçülmüştür. Post-maksimum testosteron düzeyleri yaklaşık 53 gün olan yarılanma ömrü ile azalmıştır.

Yaşlı erkeklerde testosteronun intravenöz infüzyonunu takiben yaklaşık 1.0 L/kg dağılım hacmi saptanmıştır.

Metabolizma:

Testosteron undekanoattan ester ayrılması ile meydana gelen testosteron endojen testosteron ile aynı yolla metabolize olur ve atılır.

Eliminasyon:

Testosteron hepatic ve ekstrahepatik metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli testosteron uygulamasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık % 90'ı glukuronik ve sülfürik asit konjugatları olarak idrarda ve % 6'sı ise enterohepatik sirkülasyona uğradıktan sonra feçeste görülmüştür. Üriner metabolitler androsteron ve etiokolanolon içerir.

Kararlı durum koşulları:

Hipogonadal erkeklerde 1000 mg testosteron undekanoatın her iki enjeksiyon arası 10 haftalık ara verilerek uygulanan i.m. enjeksiyonlar ile 3. ve 5. Uygulamalar arasında kararlı durum koşullarına ulaşılmıştır. Kararlı durumda testosteronun Cmaks ve Cmin değerleri sırasıyla yaklaşık 42 ve 17 nmol/L'dir. Serumdaki post maksimum testosteron seviyeleri yaklaşık 90 günlük yarı ömür ile düşer, bu da depotdan salım değerine karşılık gelir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

- Akut toksisite

Genel olarak steroid hormonlarla olduğu gibi, testosteronun akut toksisitesi çok düşüktür.

- Kronik toksisite

Testosteronun undekanoat veya enantat esterinin tekrarlayan dozlarında kemirgen olan ya da olmayan türlerde çalışıldığında, sistemik toksisite çalışmalarında insanlar için olası beklenmeyen bir riske işaret edebilecek bir etki tayin edilmemiştir.

- Mutajenik ve tümörjenik potansiyel

Testosteron undekanoat'ın ve testosteronun in vitro ve in vivo mutajenik etki çalışmalarında mutajenik potansiyele yönelik herhangi bir belirti ortaya çıkmamıştır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar testosteron veya esterlerinin hormon – bağımlı tümörlerin gelişiminde etkili olduğunu işaret etmektedir. Genel olarak, seks steroidlerinin hormon-bağımlı doku ve tümörlerin büyümesini etkileyeceği akılda tutulmalıdır.

- Üreme toksisitesi

Kemirgen ve primatlarda yapılan fertilité çalışmaları testosteron ile yapılan tedavi doz bağımlı bir durumda spermatogenezi baskılayarak fertilitéye zarar verebileceğini göstermiştir. Bunun dışında testosteron ile tedavi edilmiş erkek sıçan dölütlerinde embriyoletal ve ya teratojenik etkiler gözlenmemiştir. NEBIDO®'nun alımı dışı fetüslerde belirli gelişim aşamalarında virilizasyona neden olabilir. Buna rağmen, embriyotoksik ve kısmi olarak teratojenik araştırmalara göre organ gelişimine başka zararlar vereceği öngörülmemektedir.

- Lokal tolerabilite

İntramuskuler uygulamadan sonra domuzlarda gerçekleştirilen lokal tolerans çalışması NEBIDO®'nun çözücünden kaynaklanan irritasyon etkilerini arttırmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil benzoat

Enjeksiyonluk kastor yağı (rafine, parenteral kullanım için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik konusunda çalışmalar mevcut olmadığından diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyon için folyo kaplı ETFE bromobutil gri tıpa ile kapalı, 6 ml kahverengi cam şişe (enjeksiyonluk tip 1)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: 0216 528 36 00
Faks: 0216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

120/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.09.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 01.09.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ