

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nebido 1000 mg/4ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 250 mg ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη που αντιστοιχεί σε 157,9 mg τεστοστερόνης.

Κάθε φύσιγγα / φιαλίδιο με 4 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 1000 mg ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη που αντιστοιχεί σε 631,5mg τεστοστερόνης.

Έκδοχο με γνωστή επίδραση:

2000 mg βενζοϊκού βενζυλεστέρα ανά αμπούλα /φιαλίδιο.

Για την πλήρη λίστα εκδόχων, βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο-καφέ ελαιώδες διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης σε ανδρικό υπογοναδισμό, όπου η έλλειψη τεστοστερόνης επιβεβαιώνεται από κλινικά χαρακτηριστικά και βιοχημικές εξετάσεις (βλ. λήμμα 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Μία φύσιγγα / φιαλίδιο Nebido (αντιστοιχεί σε 1000 mg ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη) ενίεται κάθε 10 με 14 εβδομάδες. Ενέσεις με αυτή τη συχνότητα είναι ικανές να διατηρήσουν επαρκή επίπεδα τεστοστερόνης χωρίς να οδηγούν σε συσσώρευση.

Έναρξη της θεραπείας

Πρέπει να πραγματοποιείται μέτρηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό πριν από την έναρξη και κατά την αρχή της θεραπείας. Ανάλογα με τα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό και τα κλινικά συμπτώματα, το διάστημα μεταξύ των δυο πρώτων ενέσεων μπορεί να μειωθεί σε ένα ελάχιστο διάστημα 6 εβδομάδων σε σύγκριση με το διάστημα των 10-14 εβδομάδων που συνιστάται για τη συντήρηση της θεραπείας. Με αυτή τη δόση εφόδου, επιτυγχάνονται ταχύτερα επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης τεστοστερόνης στον ορό.

Συντήρηση και εξατομίκευση της θεραπείας

Το μεσοδιάστημα των ενέσεων πρέπει να παραμένει μεταξύ των συνιστώμενων 10 έως 14 εβδομάδων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό. Συνιστάται τακτική μέτρηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό. Οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται στο τέλος του μεσοδιαστήματος μεταξύ των ενέσεων και να

λαμβάνονται υπόψη τα κλινικά συμπτώματα. Τα επίπεδα αυτά του ορού πρέπει να βρίσκονται στο χαμηλότερο τριτημόριο του εύρους των φυσιολογικών τιμών. Όταν τα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό βρίσκονται κάτω από το εύρος των φυσιολογικών τιμών, ίσως είναι αναγκαίο να συντομευθεί το μεσοδιάστημα μεταξύ των ενέσεων. Στην περίπτωση υψηλών επιπέδων στον ορό, πρέπει να εξετάζεται παράταση του μεσοδιαστήματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Nebido δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους και η χρήση του δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά σε άνδρες κάτω των 18 ετών (δείτε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Περιορισμένα δεδομένα δεν προτείνουν την ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (δείτε παράγραφο 4.4)

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση του Nebido αντενδείκνυται σε άνδρες με ιστορικό ή παρουσία όγκων του ήπατος. (δείτε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδομυϊκή χρήση

Οι ενέσεις πρέπει να εκτελούνται πολύ αργά (σε διάστημα 2 λεπτών). Το Nebido είναι αυστηρά για ενδομυϊκή χορήγηση. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε η ένεση του Nebido να γίνεται βαθειά στον γλουτιαίο μυ, ακολουθώντας τις συνήθεις προφυλάξεις που αφορούν την ενδομυϊκή χορήγηση. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφεύγεται η ενδοαγγειακή έγχυση (δείτε παράγραφο 4.4 στην "Χορήγηση"). Το περιεχόμενο μίας φύσιγγας / φιαλιδίου ενίεται ενδομυϊκά αμέσως μετά το άνοιγμα. (Για τη φύσιγγα δείτε παράγραφο 6.6 για τις οδηγίες ανοίγματος της φύσιγγας με ασφάλεια).

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση του Nebido αντενδείκνυται σε άνδρες με:

- εξαρτώμενο από ανδρογόνα καρκίνωμα του προστάτη ή του ανδρικού μαζικού αδένα (μαστός)
- ιστορικό ή παρουσία ηπατικών όγκων
- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε έκδοχο του προϊόντος (αναγράφεται στο λήμμα 6.1)

Η χρήση του Nebido σε γυναίκες αντενδείκνυται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν συνιστάται η χρήση του Nebido σε παιδιά και εφήβους.

Το Nebido πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε αποδεδειγμένο υπογοναδισμό (υπερ- ή υπογοναδοτροφικό) και εφόσον έχει αποκλειστεί κάθε άλλη πιθανή αιτιολογία των συμπτωμάτων, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η ανεπάρκεια της τεστοστερόνης πρέπει να αποδεικνύεται από

κλινικά χαρακτηριστικά (παλινδρόμηση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου, μεταβολή στη μορφολογία του σώματος, εξασθένηση, μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία κλπ.) και να επιβεβαιώνεται από δύο διαφορετικές αιματολογικές μετρήσεις της τεστοστερόνης.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα από τη χρήση του Nebido σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει συμφωνία απόψεων σχετικά με ειδικές για την ηλικία τιμές αναφοράς της τεστοστερόνης. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι φυσιολογικά οι τιμές της τεστοστερόνης στον ορό μειώνονται με την αυξανόμενη ηλικία.

Ιατρική εξέταση και εργαστηριακοί έλεγχοι

Ιατρικές εξετάσεις

Πριν από την έναρξη χορήγησης τεστοστερόνης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε λεπτομερή εξέταση, ώστε να αποκλείεται ο κίνδυνος προϋπάρχοντος καρκίνου του προστάτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία τεστοστερόνης πρέπει να διεξάγεται προσεκτική και τακτική παρακολούθηση του προστάτη και του μαστού, σύμφωνα με τις συνιστώμενες μεθόδους (δακτυλική εξέταση του ορθού και εκτίμηση του PSA του ορού), τουλάχιστον μια φορά ετησίως και δύο φορές ετησίως για τους ηλικιωμένους ασθενείς και τους ασθενείς σε κίνδυνο (με κλινικούς ή οικογενειακούς παράγοντες κινδύνου). Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τοπικές οδηγίες για την παρακολούθηση της ασφάλειας στην θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Το επίπεδο τεστοστερόνης θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να προσαρμόζουν τη δοσολογία σε ατομική βάση προκειμένου να διασφαλίζουν τη διατήρηση ευγοναδικών επιπέδων τεστοστερόνης.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ανδρογόνα οι ακόλουθες εργαστηριακές παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά: αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και λιπιδαιμικό προφίλ (δείτε παράγραφο 4.8).

Λόγω της μεταβλητότητας των εργαστηριακών τιμών, όλες οι μετρήσεις της τεστοστερόνης πρέπει να διεξάγονται στο ίδιο εργαστήριο.

Όγκοι

Τα ανδρογόνα μπορούν να επιταχύνουν την εξέλιξη του υποκλινικού καρκίνου του προστάτη και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Το Nebido πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καρκινοπαθείς με κίνδυνο εμφάνισης υπερασβεστιαμίας (και συνοδό υπερασβεστιουρία), λόγω μετάστασης στα οστά. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο αίμα.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με καλοήθεις και κακοήθεις όγκους ήπατος σε χρήστες ορμονικών ουσιών όπως είναι τα ανδρογόνα. Εάν παρουσιαστούν σοβαρές ενοχλήσεις της άνω κοιλίας, διόγκωση του ήπατος ή ενδείξεις ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, σε άνδρες που χρησιμοποιούν το Nebido θα πρέπει να συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση ο ηπατικός όγκος.

Καρδιακή, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή ισχαιμική καρδιακή νόσο, η θεραπεία με τεστοστερόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές που χαρακτηρίζονται από οίδημα με ή χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε τέτοια περίπτωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση σε οίδημα, π.χ. σε περίπτωση σοβαρής καρδιακής, ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας ή σε ισχαιμική καρδιακή νόσο, καθώς η θεραπεία με ανδρογόνα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη κατακράτηση νατρίου και νερού. Σε περίπτωση σοβαρών επιπλοκών που χαρακτηρίζονται από οίδημα με ή χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί αμέσως (δείτε παράγραφο 4.8).

Η τεστοστερόνη ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης και το Nebido θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες με υπέρταση.

Διαταραχές πήξεως

Ως γενικός κανόνας, πρέπει πάντοτε να παρακολουθούνται οι περιορισμοί που ισχύουν για τη χρήση ενδομυϊκών ενέσεων σε ασθενείς με επίκτητες ή κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές.

Έχει αναφερθεί ότι η τεστοστερόνη και τα παράγωγά της αυξάνουν τη δράση της κουμαρίνης που προέρχεται από του στόματος αντιπηκτικά (δείτε επίσης παράγραφο 4.5).

Η τεστοστερόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με θρομβοφιλία ή παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) καθώς έχουν υπάρξει μελέτες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και αναφορές θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ. εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, οφθαλμική θρόμβωση) σε αυτούς τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεστοστερόνη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ΦΘΕ σε θρομβοφιλικούς ασθενείς ακόμα και υπό αντιπηκτική αγωγή, συνεπώς η συνέχιση της θεραπείας με τεστοστερόνη μετά το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά. Σε περίπτωση συνέχισης της θεραπείας, θα πρέπει να λαμβάνονται περεταίρω μέτρα προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ατομικά ο κίνδυνος ΦΘΕ.

Άλλες καταστάσεις

Η χρήση του Nebido πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με επιληψία και ημικρανία, διότι οι καταστάσεις αυτές μπορεί να επιδεινωθούν.

Σε ασθενείς υπό αγωγή με ανδρογόνα, στους οποίους επιτυγχάνονται φυσιολογικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στο πλάσμα μετά από θεραπεία υποκατάστασης, μπορεί να βελτιωθεί η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Συνεπώς, η δοσολογία των υπογλυκαιμικών παραγόντων ίσως χρειαστεί να μειωθεί.

Ορισμένα κλινικά σημεία: ευερεθιστότητα, νευρικότητα, αύξηση βάρους, παρατεταμένες ή συχνές στύσεις ίσως υποδεικνύουν υπερβολική έκθεση σε ανδρογόνα, οπότε απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Μια προϋπάρχουσα καθ' ύπνον άπνοια (υπνική άπνοια) μπορεί να επιδεινωθεί.

Οι αθλητές που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ανδρικό υπογοναδισμό πρέπει να ενημερώνονται ότι το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μία δραστική ουσία, η οποία μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε τεστ απαγορευμένων ουσιών (anti-doping test).

Τα ανδρογόνα δεν είναι κατάλληλα για ενίσχυση της μυϊκής ανάπτυξης σε υγιή άτομα ή για την αύξηση της σωματικής ικανότητας.

Η χρήση του Nebido πρέπει να διακόπτεται μόνιμα, εάν τα συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης σε ανδρογόνα παραμένουν ή επανεμφανίζονται με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

Κατάχρηση φαρμάκου και εξάρτηση

Η τεστοστερόνη έχει υποστεί κατάχρηση, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη για την εγκεκριμένη ένδειξη και σε συνδυασμό με άλλα αναβολικά ανδρογόνα στεροειδή. Η κατάχρηση της τεστοστερόνης και των άλλων αναβολικών ανδρογόνων στεροειδών μπορεί να επιφέρει σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως: καρδιαγγειακά (σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρα έκβαση), ηπατικά και/ή ψυχιατρικά συμβλήματα. Η κατάχρηση της τεστοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε

συμπτώματα εξάρτησης και στέρησης, μετά από σημαντική μείωση της δόσης ή απότομη διακοπή της χρήσης. Η κατάχρηση της τεστοστερόνης και των άλλων αναβολικών ανδρογόνων στεροειδών προκαλεί σοβαρούς κινδύνους για την υγεία και πρέπει να αποτρέπεται.

Χορήγηση

Όπως με όλα τα ελαιώδη διαλύματα, το Nebido πρέπει να ενίεται αυστηρώς ενδομυϊκά και πολύ αργά (σε διάστημα δυο λεπτών). Πνευμονικός μικροεμβολισμός από ελαιώδη διαλύματα μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσει σε σημεία και συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια, κακουχία, υπεριδρωσία, άλγος στο στήθος, ζάλη, παραισθησία, ή συγκοπή. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ένεση και είναι αναστρέψιμες. Συνεπώς ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από κάθε ένεση ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη αναγνώριση πιθανών σημείων και συμπτωμάτων του πνευμονικού μικροεμβολισμού από ελαιώδες διάλυμα. Η θεραπεία είναι συνήθως υποστηρικτική, π.χ. με τη χορήγηση επιπρόσθετου οξυγόνου.

Έχει αναφερθεί υποψία αναφυλακτικών αντιδράσεων μετά την ένεση του Nebido.

Πληροφορίες για τα έκδοχα:

Αυτό το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα περιέχει 2000 mg βενζοϊκό βενζυλεστέρα σε κάθε 4 ml αμπούλας/φιαλιδίου που ισούται με 500 mg/ml.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Από στόματος αντιπηκτικά

Η τεστοστερόνη και τα παράγωγά της έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τη δραστηριότητα των κουμαρινικών από του στόματος αντιπηκτικών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ειδικά στην αρχή ή το τέλος της θεραπείας με ανδρογόνα. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης και προσδιορισμός του INR.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Η σύγχρονη χορήγηση τεστοστερόνης και ACTH ή κορτικοστεροειδών μπορεί να επιτείνει στη δημιουργία οιδήματος. Συνεπώς, αυτές οι δραστικές ουσίες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ή ηπατική νόσο ή σε ασθενείς με προδιάθεση οιδήματος.

Εργαστηριακές αλληλεπιδράσεις: τα ανδρογόνα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της ολικής T4 στον ορό και την αύξηση πρόσληψης των T3 και T4 από ρητίνη. Ωστόσο, τα επίπεδα των ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών παραμένουν αμετάβλητα και δεν υπάρχει κλινική ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Η θεραπεία υποκατάστασης της τεστοστερόνης μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (δείτε παράγραφο 4.8 και 5.3)

Κύηση και θηλασμός

Η χρήση του Nebido αντενδείκνυται στις γυναίκες και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση και τη γαλουχία (δείτε παράγραφο 4.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nebido δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση των ανδρογόνων, παρακαλούμε αναφερθείτε επίσης στο λήμμα 4.4

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με Nebido είναι η ακμή και ο πόνος στο σημείο έγχυσης.

Πνευμονικός μικροεμβολισμός από ελαιώδη διαλύματα μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσει σε σημεία και συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια, αδιαθεσία, υπεριδρωσία, θωρακικό πόνο, ζάλη, παραισθησία ή συγκοπή. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τις ενέσεις και είναι αναστρέψιμες. Έχουν αναφερθεί σπάνια σε κλινικές μελέτες (σε $\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$ ενέσεις) καθώς και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου από την εταιρεία ή τον υπεύθυνο αναφοράς, περιπτώσεις με υποψία παρουσίας πνευμονικού μικροεμβολισμού από ελαιώδη διαλύματα (δείτε παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί υποψία αναφυλακτικών αντιδράσεων μετά την ένεση του Nebido.

Τα ανδρογόνα μπορούν να επιταχύνουν την εξέλιξη του υποκλινικού καρκίνου του προστάτη και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Ο παρακάτω πίνακας 1, αναφέρει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ΑΕς) κατά το σύστημα κατηγορίας οργάνου MEdDRA (MEdDRA SOCs) που έχουν αναφερθεί με το Nebido. Οι συχνότητες βασίζονται σε δεδομένα κλινικών μελετών και ορίζονται ως Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν σε 6 κλινικές μελέτες (N=422) και θεωρούνται κατά το ελάχιστο πιθανώς αιτιολογικά σχετιζόμενες με το Nebido.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Πίνακας 1 : Κατηγοριοποιημένη σχετική συχνότητα ανδρών με ανεπιθύμητες ενέργειες κατά MedDRA SOC – βασισμένες σε συνολικά δεδομένα από έξι κλινικές μελέτες, N=422 (100.0%), δηλαδή N=302 άνδρες με υπογοναδισμό σε θεραπεία με ενδομυϊκές ενέσεις 4 ml και N=120 με 3 ml από TU 250 mg/ml

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Πολυκυτταραιμία Αύξηση του αιματοκρίτη* Αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων* Αύξηση της αιμοσφαιρίνης*		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξημένο βάρος	Αυξημένη όρεξη Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Υπερχοληστερολαιμία Αυξημένα τριγλυκερίδια του αίματος Αυξημένη χοληστερίνη του αίματος	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη Διαταραχές των συναισθημάτων Αϋπνία Ανησυχία Επιθετικότητα Ευερεθιστότητα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία Ημικρανία Τρόμος	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Καρδιαγγειακές διαταραχές Υπέρταση Ζάλη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχίτιδα Ιγμορίτιδα Βήχας Δύσπνοια Ροχαλητό Δυσφωνία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια Ναυτία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Μη φυσιολογικές τιμές λειτουργίας του ήπατος Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή	Αλωπεκία Ερύθημα Εξάνθημα ¹ Κνησμός Ξηροδερμία	

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία Πόνος των άκρων Μυϊκή διαταραχή ² Μυοσκελετική ακαμψία / δυσκαμψία Αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση του αίματος	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Μειωμένη ροή ούρων Κατακράτηση ούρων Διαταραχές της ουροποιητικής οδού Νυχτουρία Δυσουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αυξημένο ειδικό προστατικό αντιγόνο Παθολογική εξέταση του προστάτη Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη	Δυσπλασία του προστάτη Σκλήρυνση του προστάτη Προστατίτιδα Διαταραχές του προστάτη Διαταραχή της γενετήσιας ορμής Ορχικός πόνος Σκλήρυνση του μαστού Άλγος μαστού Γυναικομαστία Αυξημένη οιστραδιόλη Αυξημένη τεστοστερόνη του αίματος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις διαφόρων ειδών στο σημείο ένεσης ³	Κόπωση Εξασθένηση Υπεριδρωσία ⁴	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Ελαιώδης πνευμονικός μικροεμβολισμός **

* Η σχετική κατηγορία έχει παρατηρηθεί σε συσχέτιση με την χρήση σε προϊόντα που περιέχουν τεστοστερόνη.

** Η συχνότητα βασίζεται στον αριθμό των ενέσεων.

Καταγράφεται ο πιο κατάλληλος όρος MEDRA για να περιγραφεί μια συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια. Συνώνυμα ή σχετιζόμενες καταστάσεις δεν αναγράφονται, αλλά πρέπει να ληφθούν επίσης υπόψη.

1. Εξάνθημα συμπεριλαμβανομένου του βλατιδώδους εξανθήματος.

2. Μυϊκή διαταραχή: Μυϊκός σπασμός, μυϊκό διάστρεμμα και μυαλγία.

3. Διάφορα είδη αντίδρασης στο σημείο ένεσης: Πόνος στο σημείο ένεσης, δυσφορία στο σημείο ένεσης, κνησμός στο σημείο ένεσης, ερύθημα στο σημείο ένεσης, αιμάτωμα στο σημείο ένεσης, ερεθισμός στο σημείο ένεσης, αντίδραση στο σημείο ένεσης.

4. Υπεριδρωσία: Υπερεφίδρωση και νυχτερινές εφιδρώσεις.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πνευμονικός μικροεμβολισμός από ελαιώδη διαλύματα μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσει σε σημεία και συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια, αδιαθεσία, υπεριδρωσία, θωρακικό πόνο, ζάλη, παραισθησία ή συγκοπή. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά

τις ενέσεις και είναι αναστρέψιμες. Έχουν αναφερθεί σπάνια σε κλινικές μελέτες (σε $\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$ ενέσεις) καθώς και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου από την εταιρεία ή τον υπεύθυνο αναφοράς, περιπτώσεις με υποψία παρουσίας πνευμονικού μικροεμβολισμού από ελαϊώδη διαλύματα (δείτε παράγραφο 4.4).

Επιπρόσθετα των παραπάνω αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν αναφερθεί, νευρική, εχθρότητα, άπνοια ύπνου, διάφορες αντιδράσεις του δέρματος συμπεριλαμβανομένης σμηγματόρροιας, αύξηση της τριχοφυΐας, αυξημένη συχνότητα των στύσεων και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις ίκτερος όταν γίνεται θεραπεία με σκευάσματα που περιέχουν τεστοστερόνη.

Η θεραπεία με υψηλές δοσολογίες σκευασμάτων τεστοστερόνης συνήθως αναστρέψιμα διακόπτει ή μειώνει τη σπερματογένεση, συνεπώς μειώνει το μέγεθος των όρχεων. Η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης του υπογοναδισμού μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει επίμονες, επώδυνες στύσεις (πριαπισμό). Η υψηλή δοσολογία ή η μακροχρόνια χορήγηση της τεστοστερόνης περιστασιακά αυξάνει την εμφάνιση κατακράτησης νερού και οιδήματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Κύπρος:
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: <http://www.moh.gov.cy/phs>

4.9 Υπερδοσολογία

Μετά από υπερδοσολογία δεν είναι απαραίτητο κάποιο ειδικό θεραπευτικό μέτρο εκτός από τη διακοπή της θεραπείας με το φάρμακο ή τη μείωση της δοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανδρογόνα, παράγωγα 3- οξυανδροστενίου (4)

Κωδικός ATC: G03B A03

Η ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη είναι ένας εστέρας του φυσικού ανδρογόνου τεστοστερόνη. Η ενεργός μορφή, τεστοστερόνη, δημιουργείται με διάσπαση της πλευρικής αλυσού.

Η τεστοστερόνη είναι το σημαντικότερο ανδρογόνο του άνδρα, το οποίο συντίθεται κυρίως στους όρχεις και σε μικρό βαθμό στον φλοιό των επινεφριδίων.

Η τεστοστερόνη είναι υπεύθυνη για την έκφραση των ανδρικών χαρακτηριστικών του άρρενος κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής, πρώιμης παιδικής και εφηβικής ανάπτυξης, και στη συνέχεια για τη διατήρηση του φαινότυπου του άρρενος και των εξαρτώμενων από ανδρογόνα λειτουργιών (π.χ.

σπερματογένεση, επικουρικοί γεννητικοί αδένες) . Επίσης εκτελεί διάφορες λειτουργίες, π.χ. στο δέρμα, στους μύες, στο σκελετό, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στο Κ.Ν.Σ. Ανάλογα με το όργανο-στόχο, το φάσμα των δραστηριοτήτων της τεστοστερόνης είναι κυρίως ανδρογονικό (π.χ. προστάτης, σπερματοδόχοι κύστες, επιδιδυμίδα) ή αναβολικό των πρωτεϊνών (μύς, οστό, αιμοποίηση, νεφρό, ήπαρ).

Οι επιδράσεις της τεστοστερόνης σε ορισμένα όργανα εμφανίζονται μετά από την περιφερική μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, η οποία στη συνέχεια δεσμεύεται σε υποδοχείς οιστρογόνων στον πυρήνα του κυττάρου-στόχου, π.χ. κυττάρων της υπόφυσης, λιποκυττάρων, εγκεφαλικών κυττάρων, οστικών κυττάρων και κυττάρων Leydig των όρχεων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το Nebido είναι ένα depot ενδομυϊκά χορηγούμενο σκεύασμα ενδεκανοϊκής τεστοστερόνης , το οποίο με τον τρόπο αυτό παρακάμπτει τις επιδράσεις του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Μετά την ενδομυϊκή ένεση ενδεκανοϊκής τεστοστερόνης ως ελαιώδες διάλυμα, η δραστική ουσία απελευθερώνεται από την περιοχή αποθήκευσής της σταδιακά, και διασπάται σχεδόν πλήρως από τις εστεράσες του ορού, σε τεστοστερόνη και ενδεκανοϊκό οξύ. Μία αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό πάνω από τις βασικές τιμές μπορεί ήδη να μετρηθεί μία ημέρα μετά τη χορήγηση.

Συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης

Μετά από την πρώτη ενδομυϊκή ένεση 1000 mg ενδεκανοϊκής τεστοστερόνης σε άνδρες με υπογοναδισμό, επιτεύχθηκαν μέσες τιμές C_{max} 38 nmol/L (11 ng/mL) μετά από 7 ημέρες. Η δεύτερη δόση χορηγήθηκε 6 εβδομάδες μετά την πρώτη ένεση και επιτεύχθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης περίπου 50 nmol/L (15 ng/mL). Για τις επόμενες 3 χορηγήσεις τηρήθηκε σταθερό μεσοδιάστημα 10 εβδομάδων και επιτεύχθηκαν συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης μεταξύ της τρίτης και της πέμπτης χορήγησης. Οι μέσες τιμές των C_{max} και C_{min} τεστοστερόνης σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν αντίστοιχα περίπου 37 nmol/L (11 ng/mL) και 16 nmol/L (5 ng/mL). Η διάμεση τιμή ενδο- και δια-ατομικής μεταβλητότητας (συντελεστής μεταβλητότητας %) των τιμών της C_{min} ήταν αντίστοιχα 22% (εύρος: 9-28%) και 34% (εύρος: 25-48%).

Κατανομή

Στον ορό των ανδρών, περίπου το 98% της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης είναι δεσμευμένη με SHBG (Sex hormone binding globulin) και λευκωματίνη. Μόνο το ελεύθερο κλάσμα τεστοστερόνης θεωρείται βιολογικά ενεργό. Μετά την ενδοφλέβια έγχυση τεστοστερόνης σε ηλικιωμένους άνδρες, η περίοδος ημίσειας ζωής αποβολής της τεστοστερόνης ήταν περίπου μία ώρα και ο φαινόμενος όγκος κατανομής προσδιορίστηκε σε περίπου 1,0 l/kg.

Βιοσχηματισμός

Η τεστοστερόνη που παράγεται από τη διάσπαση του εστέρα της ενδεκανοϊκής τεστοστερόνης μεταβολίζεται και απεκκρίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως η ενδογενής τεστοστερόνη. Το ενδεκανοϊκό οξύ μεταβολίζεται με β-οξειδωση με τον ίδιο τρόπο όπως άλλα αλειφατικά καρβοξυλικά οξέα. Οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες της τεστοστερόνης είναι η οιστραδιόλη και η διϋδροτεστοστερόνη.

Αποβολή

Η τεστοστερόνη υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό και εξωηπατικό μεταβολισμό. Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης τεστοστερόνης, περίπου 90% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα συνεξυγμένο με γλυκουρονικό και θειικό οξύ και 6% εμφανίζεται στα κόπρανα μέσω της

εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Τα προϊόντα των ουροφόρων οδών συμπεριλαμβάνουν ανδροστερόνη και αιτιοχολανολόνη. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση αυτής της φαρμακοτεχνικής μορφής depot, ο ρυθμός απελευθέρωσης χαρακτηρίζεται από χρόνο ημίσειας ζωής 90 ± 40 ημέρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι τοξικολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν άλλες επιδράσεις, εκτός από εκείνες που συνδέονται με τις ορμονικές ιδιότητες του Nebido.

Έχει βρεθεί ότι η τεστοστερόνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος *in vitro*, με τη χρήση του αντίστροφου μοντέλου μετάλλαξης (Ames test) ή κύτταρα ωοθήκης κρίκτης. Μελέτες με πειραματόζωα έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της ανδρογονικής θεραπείας και ορισμένων μορφών καρκίνου. Δεδομένα από πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα καρκίνου του προστάτη μετά από θεραπεία με τεστοστερόνη.

Είναι γνωστό ότι οι ορμόνες του φύλου διευκολύνουν την ανάπτυξη ορισμένων όγκων, οι οποίοι προκαλούνται από γνωστούς καρκινογόνους παράγοντες. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής δεν είναι γνωστή.

Μελέτες γονιμότητας σε τρωκτικά και πρωτεύοντα θηλαστικά κατέδειξαν ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη μπορεί να επιδράσει αρνητικά στη γονιμότητα καταστέλλοντας δοσοεξαρτώμενα τη σπερματογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζοϊκό βενζύλιο

Καστορέλαιο, εξευγενισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγες

Γυαλί (τύπου I) των 5 ml σε χρώμα καφέ που περιέχουν 4 ml

Μέγεθος συσκευασίας: 1 x 4 ml

Φιαλίδια

Γυαλί (τύπου I) των 6 ml σε χρώμα καφέ με πώμα έγχυσης γκρι από βρομοβουτύλιο (φύλλο αλουμινίου ETFE) και καπάκι με δακτύλιο αλουμινίου που περιέχει ένα όγκο πλήρωσης των 4 ml.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 x 4 ml

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Σε ψυχρές θερμοκρασίες οι ιδιότητες αυτού του ελαιώδους διαλύματος μπορεί προσωρινά να μεταβληθούν (π.χ. υψηλότερη πυκνότητα, θολότητα). Εάν φυλάσσεται σε ψυχρές θερμοκρασίες, το προϊόν θα πρέπει να αποκτήσει τη θερμοκρασία του δωματίου ή του σώματος πριν από τη χρήση.

Το ενέσιμο διάλυμα για ενδομυϊκή χορήγηση πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση και πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα που δεν περιέχουν σωματίδια.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι μόνο για μια χρήση και διάλυμα που δεν χρησιμοποιείται πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

Φύσιγγα

Πληροφορίες για το χειρισμό της φύσιγγας (OPC, One – Point – Cut):

Υπάρχει ένα προ χαραγμένο σημάδι κάτωθεν του χρωματισμένου σημείου της φύσιγγας που εξαλείφει την ανάγκη να λιμαριστεί ο ‘αυχένας’ της φύσιγγας. Πριν από το άνοιγμα βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα από το πάνω μέρος της φύσιγγας ρέει προς το κάτω μέρος. Χρησιμοποιείτε και τα δυο σας χέρια για να την ανοίξετε: καθώς κρατάτε το χαμηλότερο σημείο της φύσιγγας στο ένα χέρι, χρησιμοποιείτε το άλλο για να σπάσετε το πάνω μέρος της φύσιγγας σε κατεύθυνση μακριά από το χρωματισμένο σημείο.



Φιαλίδιο

Το φιαλίδιο προορίζεται για μια μόνο χρήση. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου ενίεται ενδομυϊκά αμέσως μόλις γεμίσετε τη σύριγγα. Μετά την αφαίρεση του πλαστικού πώματος (A) μην αφαιρείτε το μεταλλικό δακτύλιο (B) ή το περίβλημα σύσφιξης (C).



7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

19681

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
31.05.2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:
2.12.2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/05/2024