

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Nebido 1000 mg /4 ml stungulyf, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml stungulyfs, lausnar inniheldur 250 mg testósterónúndecanóat samsvarandi 157,9 mg testósterón.

Hver 4 ml lykja / hettuglas af stungulyfi, lausn inniheldur 1000 mg testósterónúndecanóat sem jafngildir 631,5 mg af testósteróni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun:

2000 mg af benzýlbenzóati í hverri lykju/hettuglasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær, litlaus eða brúngulleit olíulausn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Testósterónuppbótarmeðferð við kynkirtlavanseyingu hjá karlmönnum, þegar skortur á testósteróni hefur verið staðfestur samkvæmt klínískum einkennum og lífefnafræðilegum prófum (sjá kafla 4.4).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Ein lykja / hettuglas af Nebido (samsvarar 1000 mg af testósterónúndecanóati) í inndælingu á 10 til 14 vikna fresti. Með þessari tíðni inndælinga er unnt að viðhalda nægilega háum testósteróngildum án þess að uppsöfnun verði.

##### Upphaf meðferðar

Mæla skal testósteróngildi í sermi fyrir og í byrjun meðferðar. Ef testósteróngildi í sermi og klínísk einkenni gefa tilefni til má stytta tímabilið milli fyrstu og annarrar inndælingar, en þó ekki meira en svo að það nemi 6 vikum að lágmarki samanborið við ráðlagðar 10 til 14 vikur fyrir viðhaldsmeðferð. Með þessum hleðsluskammti nást nægileg jafnvægisgildi hratt.

##### Viðhaldsmeðferð og aðlögun meðferðar að hverjum einstaklingi

Tímabil milli inndælinga á að vera eins og mælt er með, á 10 til 14 vikna fresti.

Fylgjast skal vandlega með testósteróni í sermi á meðan viðhaldsmeðferð stendur yfir.

Ráðlegt er að mæla testósteróngildi í sermi reglulega. Gera skal mælingar í lok tímabilsins milli inndælinga og meta klínísk einkenni. Gildin skulu vera innan lágsta þriðjungs eðlilegra gilda.

Mælist gildin í sermi undir eðlilegum mörkum bendir það til þess að þörf sé á að hafa styttra á milli inndælinga. Séu gildin í sermi há kemur til álita að lengja tímabilið milli inndælinga.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Börn

Nebido er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum og ekki hefur verið lagt klínískt mat á notkun þess hjá karlmönnum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4).

### Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar benda ekki til þess að þörf sé á skammtaaðlögun fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota Nebido hjá karlmönnum sem eru með lifraræxli eða sögu um slíkt (sjá kafla 4.3).

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

## **Aðferð við lyfjagjöf**

Til notkunar í vöðva.

Inndæling á lyfinu á að vera mjög hæg (í meira en 2 mínútur). Nebido er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva. Tryggja skal að Nebido sé dælt djúpt í þjóhnappsvöðva eftir að venjulegrar varúðar hefur verið gætt varðandi gjöf í vöðva. Gæta skal sérstakrar varúðar til að forðast inndælingu í æð (sjá kafla 4.4 undir „Notkun“). Innihaldi lykjunnar / hettuglassins skal deila í vöðva strax eftir opnun lykjunnar (sjá kafla 6.6 varðandi leiðbeiningar um hvernig opna á lykjuna á öruggan hátt).

## **4.3 Frábendingar**

Ekki má nota Nebido til að meðhöndla karlmenn með

- andrógenháð krabbamein í blöðruhálskirtli eða brjóstskirtli
- sögu um eða ef til staðar er lifraræxli
- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (talin upp í kafla 6.1).

Ekki má nota Nebido fyrir konur.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Ekki er mælt með notkun Nebido hjá börnum og unglingum.

Eingöngu skal nota Nebido ef sýnt hefur verið fram á vanstarfsemi kynkirtla (hyper- og hypogonadotrophic) og ef aðrar orsakir sem valdið geta sjúkdómnum hafa verið útilokaðar áður en meðferð er hafin. Nauðsynlegt er að sýnt hafi verið fram á testósterónskort með klínískri greiningu (minnkun kynþroskaeinkenna, breyting á líkamsvexti, þróttleysi, minnkuð kynhvöt, stinningarvandamál o.s.frv.) og staðfest með tveimur aðgreindum mælingum á testósteróni í blóði.

### Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun varðandi notkun Nebido hjá sjúklingum sem eru eldri en 65 ára. Enn sem komið er ekki samdóma álit um tiltekin aldurstengd viðmiðunargildi

fyrir testósterón. Hins vegar skal hafa í huga að magn testósteróns í sermi minnkar í líkamanum með hækkandi aldri.

### Læknisskoðun og rannsóknarstofupróf

#### *Læknisskoðun*

Áður en testósterónmeðferð hefst skulu allir sjúklingar gangast undir ítarlega læknisrannsókn til að útiloka blöðruhálskirtilskrabbamein. Fylgjast skal vandlega með blöðruhálskirtli og brjóstum hjá sjúklingum sem fá testósterónmeðferð með reglulegu eftirliti í samræmi við viðurkenndar aðferðir (þreifun með fingrum um endaparm og mat á PSA í sermi), að minnsta kosti einu sinni á ári og tvisvar á ári hjá öldruðum og sjúklingum í áhættuhópi (með klíniska eða fjölskyldubundna áhættuþætti). Taka skal mið af reglum á hverjum stað um öryggiseftirlit við testósterón uppbótarmeðferð.

#### *Rannsóknarstofupróf*

Fylgjast skal með testósterón-gildum í upphafi og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Læknar skulu aðlaga skammtinn að hverjum einstaklingi fyrir sig til þess að tryggja að testósterón-gildum sé viðhaldið svipuðum og í heilbrigðum kynkirtlum. Hjá sjúklingum sem fá langtíameðferð með karlhormónum skal einnig fylgjast reglulega með eftirfarandi rannsóknarbreytum: hemóglóbíni og hematókrít, lifrarprófum og fitubúskap (sjá kafla 4.8).

Vegna breytileika í rannsóknarstofugildum, á alltaf að mæla testósterón á sömu rannsóknarstofunni.

### Æxli

Andrógen geta hraðað framrás frumstigs blöðruhálskirtilskrabbameins og góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils.

Gæta skal varúðar við notkun Nebido hjá krabbameinssjúklingum með hættu á kalsíumhækkun í blóði (og tengdrar hækkunar kalsíums í þvagi), vegna meinvarpa í beinum. Mælt er með reglulegu eftirliti á kalsíumstyrk í sermi hjá þessum sjúklingum.

Greint hefur verið frá tilvikum góðkynja og illkynja lifraræxla hjá þeim sem nota hormóna eins og andrógen. Komi upp alvarlegar kvartanir um óþægindi í efri hluta kviðar, lifrarstækkun eða merki um blæðingar í kviðarholi hjá karlmönnum sem nota Nebido, skal hafa lifraræxli í huga við sjúkdómsgreiningu.

### Hjarta-, lifrar- eða nýrnabilun

Hjá sjúklingum sem eru með langvinna hjarta-, lifrar- eða nýrnabilun, eða blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, getur meðferð með testósteróni valdið alvarlegum fylgikvillum sem lýsa sér með bjúg með eða án hjartabilunar. Í slíkum tilfellum verður að stöðva meðferð tafarlaust.

#### *Lifrar- eða nýrnabilun*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sem sýna fram á virkni og öryggi þessa lyfs hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrabilun. Því á að nota testósterón uppbótarmeðferð með varúð hjá þessum sjúklingum.

#### *Hjartabilun*

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til að fá bjúg, t.d. við alvarlega hjarta-, lifrar- eða nýrnabilun eða blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, vegna þess að meðferð með andrógenum getur leitt til aukningar á uppsöfnun natríums og vatns. Ef um er að ræða alvarlega fylgikvilla sem einkennast af bjúg, með eða án hjartabilunar, verður að hætta meðferð tafarlaust (sjá kafla 4.8).

Testósterón getur valdið hækkun blóðþrýstings og nota skal Nebido með varúð handa karlmönnum með háþrýsting.

### *Blóðstorknunarkvillar*

Almennt þarf alltaf að gæta varúðar og fylgjast með notkun stungulyfja í vöðva hjá sjúklingum með áunna eða erfða bláðingakvilla.

Tilkynnt hefur verið að testósterón og afleiður þess auki virkni segavarnarlyfja til inntöku sem eru kúmarínafleiður (sjá einnig kafla 4.5).

Gæta skal varúðar við notkun testósteróns hjá sjúklingum með segamyndunarhneigð (thrombophilia) eða áhættuþætti fyrir bláæðasegareki, þar sem tilkynnt hefur verið um segamyndunartilvik (t.d. segamyndun í djúplægum bláæðum, lungnasegarek, segamyndun í auga) í rannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins hjá slíkum sjúklingum meðan á meðferð með testósteróni stóð. Hjá sjúklingum með segamyndunarhneigð hefur verið tilkynnt um tilvik bláæðasegareks, jafnvel meðan á segavarnarmedferð stóð og því á að meta vandlega hvort halda eigi áfram meðferð með testósteróni eftir fyrsta tilvik segamyndunar hjá slíkum sjúklingum. Ef meðferð er haldið áfram á að grípa til frekari aðgerða til að lágmarka hættu á bláæðasegareki.

### Annað ástand

Gæta skal varúðar við notkun Nebido hjá sjúklingum með flogaveiki eða mígreni, vegna þess að það getur valdið versnun á sjúkdómunum.

Insúlínæmi getur aukist hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með andrógenum þegar testósteróngildi þeirra í plasma verða eðlileg vegna testósterón uppbótarmedferðar. Því gæti þurft að minnka skammta af blóðsykurslækkandi lyfjum.

Ákveðin klínísk einkenni: skapstygð, taugaveiklun, aukin líkamspýngd, langvinn og tíð stinnging getur gefið vísbendingu um of mikið andrógen og að aðlaga þurfi skammta.

Kæfisvefn sem þegar er fyrir hendi getur magnast.

Íþróttamenn sem meðhöndlaðir eru við 1. og 2. stigs karlkyns kynkirtlavanseytingu eiga að vera meðvitaðir um að lyfið inniheldur virkt efni sem komið getur fram á lyfjaprófum.

Andrógen henta ekki til að auka vöðvauppbyggingu hjá heilbrigðum einstaklingum eða til að auka líkamlega getu.

Hætta á gjöf Nebido ef einkenni um ofgnótt andrógena verða viðvarandi eða koma aftur við eðlilega notkun lyfsins.

### Misnotkun og ávanabinding

Testósterón hefur verið misnotað, yfirleitt í stærri skömmtum en ráðlagðir eru við samþykktum ábendingum og ásamt öðrum vefaukandi steroíðum sem auka karlkyns einkenni (anabolic androgenic steroids). Misnotkun testósteróns og annarra vefaukandi stera getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t.: á hjarta og æðar (stundum banvænum), á lifur og/eða á geðheilsu. Misnotkun testósteróns getur valdið ávanabindingu og fráhrarfseinkennum ef skömmtun minnkar umtalsvert eða notkun er skyndilega hætt. Misnotkun testósteróns og annarra vefaukandi stera fylgja alvarleg heilsufarsvandamál og ber að ráða frá slíkri notkun.

### Notkun

Eins og á við um allar olíulausnir, má einungis gefa Nebido í vöðva og það með mjög hægri inndælingu (í meira en 2 mínútur). Örsegar vegna olíulausnar í lungum geta í mjög sjaldgæfum tilfellum leitt til merkja og einkenna eins og hósta, mæði, slappleika, mikillar svitamyndunar, brjóstverkar, sundls, tilfinningaglapa eða yfirlíðs. Viðbrögðin geta komið fram á meðan eða strax eftir inndælingu og líða hjá. Því skal fylgjast með sjúklingnum á meðan og strax eftir inndælingu svo hægt sé að koma auga á hugsanleg snemmkomin einkenni örsega vegna olíulausnar í lungum. Meðferð felst aðallega í stuðningsmeðferð, t.d. með gjöf súrefnis.

Greint hefur verið frá grun um bráðaofnæmisviðbrögð eftir Nebido inndælingu.

#### Upplýsingar um hjálparefni

Lyfið inniheldur 2000 mg af benzýlbenzóati í hverri 4 ml lykju/hettuglasi, sem jafngildir 500 mg/ml.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

##### Segavarnarlyf til inntöku

Tilkynnt hefur verið að testósterón og afleiður þess auki virkni segavarnarlyfja til inntöku sem eru kúmarínafleiður. Sjúklingar, sem fá segavarnarlyf til inntöku, þurfa ítarlegt eftirlit, sérstaklega í upphafi og við lok andrógenmeðferðar. Mælt er með eftirliti á prótombín tíma og INR ákvörðunum.

##### Aðrar milliverkanir

Samhliðagjöf testósteróns og ACTH eða barkstera getur aukið bjúgmyndun; því á að gefa þessi virku efni með varúð, sérstaklega handa sjúklingum með hjarta- eða lifrarsjúkdóma eða sjúklingum sem eru útsettir fyrir bjúg.

Áhrif á rannsóknarstofuþróf: Andrógen geta lækkað gildi týroxínbindiglóbúlíns sem leiðir til lækkaðs gildis á heildar T4 í sermi og aukinnar resínupptöku á T3 og T4. Gildi frírra skjaldkirtilshormóna eru samt sem áður óbreytt og engar klínískar sannanir eru fyrir truflun á starfsemi skjaldkirtils.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Frjósemi

Uppbótarmeðferð með testósteróni getur minnkað sæðismyndun sem gengur til baka (sjá kafla 4.8 og 5.3).

##### Meðganga og brjóstgjöf

Nebido er ekki ætlað fyrir konur og má ekki gefa þunguðum konum eða konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Nebido hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Varðandi aukaverkanir sem tengjast notkun andrógena, vinsamlegast skoðið einnig kafla 4.4.

Algengustu aukaverkanir sem greint er frá á meðan meðferð með Nebido stendur eru þrymlabólur og verkur á stungustað.

Örsegar vegna olíulausnar í lungum geta í mjög sjaldgæfum tilfellum leitt til merkja og einkenna eins og hósta, mæði, slappleika, mikillar svitamyndunar, brjóstverkjar, sundls, tilfinningaglapa eða yfirliðs. Viðbrögðin geta komið fram á meðan eða strax eftir inndælingu og líða hjá.

Örsjaldan hefur verið greint frá grun um örsega vegna olíulausnar í lungum í klínískum rannsóknum af hálfu fyrirtækisins eða rannsóknaraðila (hjá  $\geq 1/10.000$  og  $< 1/1.000$  inndælingum) svo og eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá grun um ofnæmisviðbrögð eftir Nebido inndælingu.

Andrógen geta hraðað framgangi undirliggjandi blöðruhálskirtilskrabbeins og góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils.

Tafla 1 hér að neðan sýnir aukaverkanir lyfja samkvæmt MeDRA flokkunarkerfinu.

Tíðnin er byggð á klínískum gögnum og skilgreind sem algeng ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæf ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eða mjög sjaldgæf ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Aukaverkanirnar voru skráðar í 6 klínískum rannsóknum (N=422) og er gert ráð fyrir að hugsanleg orsakatengsl séu við notkun Nebido.

#### Tafla yfir aukaverkanir

*Tafla 1: Flokkuð sem áætluð tíðni karlanna sem fá aukaverkanir, með MeDRA flokkunarkerfinu – byggt á samsöfnuðum upplýsingum úr 6 klínískum rannsóknum N=422 (100,0%), þ.e. N=302 karlmenn með kynkirtlavanseytingu fengu 4 ml innspýtingu í vöðva og N=120 með 3 ml af TU 250 mg/ml*

| Líffærakerfi                             | Algengar<br>( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )   | Sjaldgæfar<br>( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )   | Mjög sjaldgæfar<br>( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ ) |
|--|---|--|--|
| <b>Blóð og eitlar</b>                    | Rauðkornadreyri<br>Aukning í hematókrít*<br>Fjölgun rauðra blóðkorna*<br>Aukning í hemóblóbíni* |  |  |
| <b>Ónæmiskerfi</b>                       |   | Óþolsviðbrögð  |  |
| <b>Efnaskipti og næring</b>              | Þyngdaraukning  | Aukin matarlyst<br>Glykósýlerað<br>hemóglóbín aukið<br>Hækkun á kólesteróli<br>Hækkun þríglýseríða í blóði<br>Hækkun kólesteróls í blóði |  |
| <b>Geðræn vandamál</b>                   |   | Þunglyndi<br>Geðsveiflur<br>Svefnleysi<br>Órói<br>Árásargirni<br>Skapstyggð  |  |
| <b>Taugakerfi</b>                        |   | Höfuðverkur<br>Mígreni<br>Skjálfti   |  |
| <b>Æðar</b>                              | Hitasteypur   | Hjartasjúkdómar<br>Háþrýstingur <sup>1</sup><br>Svimi  |  |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b> |   | Berkjubólga<br>Skútabólga<br>Hósti<br>Mæði<br>Hrotur<br>Raddtruflun  |  |
| <b>Meltingarfæri</b>                     |   | Niðurgangur<br>Ógleði  |  |

| Líffærakerfi   | Algengar<br>(≥ 1/100 til < 1/10)  | Sjaldgæfar<br>(≥ 1/1.000 til <1/100)  | Mjög sjaldgæfar<br>(≥ 1/10.000 til <1/1.000)                             |
|--|---|---|--|
| Lifur og gall  |   | Óeðlileg lifrarpróf<br>Aukning á aspartat<br>amínótransferasa   |  |
| Húð og undirhúð  | Þrymlabólur   | Hárlos<br>Hörundsroði<br>Útbrot <sup>1</sup><br>Kláði<br>Húðþurrkur   |  |
| Stoðkerfi og bandvefur                                     |   | Vöðvaverkir<br>Verkur í útlimum<br>Vöðvakvilli <sup>2</sup><br>Stirðleiki í stoðkerfi<br>Aukning á kreatín<br>fosfókínasa í blóði   |  |
| Nýru og þvægfæri   |   | Minnkuð þvæglát<br>Þvægteppa<br>Kvillar í þvægfærum<br>Þvæglát að nóttu<br>Þvæglátstregða   |  |
| Æxlunarfæri og brjóst                                      | Aukning á<br>sértækum<br>blöðruhálskirtilsæxl<br>isvísi (prostatic<br>specific antigen)<br>Óeðlilegur<br>blöðruhálskirtill<br>Góðkynja stækkun<br>blöðruhálskirtils | Rangvöxtur<br>(dysplasia)<br>blöðruhálskirtils.<br>Herslismyndun í<br>blöðruhálskirtli<br>Bólga í<br>blöðruhálskirtli<br>Blöðruhálskirtilskvilli<br>Röskun á kynhvöt<br>Verkur í eistum<br>Herslismyndun í<br>brjóstum<br>Verkur í brjóstum<br>Brjóstamyndun<br>Aukning estradíóls<br>Aukning testósteróns í<br>blóði |  |
| Almennar<br>aukaverkanir og<br>aukaverkanir á<br>íkomustað | Ýmiss konar<br>viðbrögð á<br>stungustað <sup>3</sup>  | Þreyta<br>Þróttleysi<br>Mikil svitamyndun <sup>4</sup>  |  |
| Áverkar og eitranir  |   |   | Örsegar vegna olíulausnar<br>í lungum (pulmonary oil<br>microembolism)** |

\* Tíðni sem sést hefur í tengslum við notkun lyfja sem innihalda testósterón.

\*\* Tíðni er reiknuð út frá fjölda inndælinga.

Skráð er sú MedDRA skilgreining sem helst á við til að lýsa ákveðinni aukaverkun. Samheiti eða tengd aukaverkun er ekki skráð en taka á tillit til hennar samt sem áður.

<sup>1</sup> Útbrot taka einnig til útbrotá með nöbbum

<sup>2</sup> Vöðvakvilli: Vöðvakrampar, vöðvaspenna og vöðvaþrautir

<sup>3</sup> Ýmiss konar viðbrögð á stungustað: Verkur á stungustað, óþægindi á stungustað, kláði á stungustað, roði á stungustað, margúll á stungustað, þirringur á stungustað, viðbrögð á stungustað.

### Lýsing valinna aukaverkana

Örsegar vegna olíulausnar í lungum geta í mjög sjaldgæfum tilfellum leitt til merkja og einkenna eins og hósta, mæði, slappleika, mikillar svitamyndunar, brjóstverkjar, sundls, tilfinningaglapa eða yfirliðs. Viðbrögðin geta komið fram á meðan eða strax eftir inndælingu og líða hjá. Örsjaldan hefur verið greint frá grun um örsega vegna olíulausnar í lungum í klínískum rannsóknum af hálfu fyrirtækisins eða rannsóknaraðila (hjá  $\geq 1/10.000$  og  $< 1/1.000$  inndælingum) svo og eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Auk ofangreindra aukaverkana hefur verið greint frá taugaveiklun, fjandsamlegri hegðun, kæfisvefni, mismunandi húðviðbrögðum, þar með talinni flösumyndun, auknum hárvexti, aukinni tíðnistinningar og í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá gulu við meðferð með lyfjum sem innihalda testósterón.

Meðferð með stórum skömmtum af testósterónlyfjum trufla yfirleitt eða minnka sæðismyndun, sem gengur til baka, þannig að eistu minnka; uppbótarmeðferð með testósteróni við kynkirtlavanseytingu getur í mjög sjaldgæfum tilfellum valdið sársaukafullri stinngu (sístaða). Stórir skammtar eða langtímameðferð með testósteróni geta stundum valdið vökvæðun og bjúgi.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferðarráðstöfun er nauðsynleg eftir ofskömmun önnur en að hætta meðferð með lyfinu eða minnka skammtinn.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Andrógen, 3-oxóandrósten (4) afleiður  
ATC flokkur: G03BA03

Testósterónundecanóat er estri af andrógeni sem finnst í náttúrunni, þ.e. testósteróni. Virka formið, testósterón, myndast með því að kljúfa hliðarkeðjuna.

Testósterón er mikilvægasta andrógenið í körlum, aðallega myndað í eistum og í litlum mæli í nýrnaheftuberki.

Testósterón veldur því að fram koma karleinkenni á fósturskeiði, í frumbersku og á kynþroskaskeiði og viðheldur síðan líkamseinkennum karla og starfsemi sem veltur á andrógenum (t.d. sæðismyndun, starfsemi aukakynkirtla). Það hefur einnig hlutverki að gegna, t.d. í húð, vöðvum, beinagrind, nýrum, lifur, beinmerg og miðtaugakerfi.

Eftir markliffærum einkennist starfsemi testósteróns aðallega af andrógenvirkni (t.d. á blöðruhálskirtil, sáðblöðrur, eistnalyppur) eða prótein-vefaukandi virkni (á vöðva, bein, blóðmyndun, nýru, lifur).

Áhrif testósteróns á sum líffæri koma fram eftir að testósterón breytist útlægt í líkamanum í estradíól, sem síðan binst við östrógenviðtaka í kjarna markfrumunnar, t.d. í heiladinguls-, fitu-, heila- og beinfrumum og millivefsinnseytifrúnum eistna (Leydig).



## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Nebido er forðalyf sem inniheldur testósterónúndecanóat sem gefið er í vöðva og kemst þannig hjá umbrotum við fyrstu umferð í lifur. Eftir inndælingu testósterónúndecanóats sem olúkenndrar lausnar í vöðva losnar efnasambandið smám saman úr forðalyfinu og esterasar í sermi kljúfa það næstum fullkomlega í testósterón og úndecanóín sýru. Hækkun á gildum testósteróns í sermi yfir grunnildi er þegar mælanleg einum degi eftir gjöf.

### Aðstæður í jafnvægisástandi

Eftir að körlum með kynkirtlavanseytingu var gefin fyrsta inndæling af 1000 mg af testósterónúndecanóati í vöðva var meðal  $C_{max}$  38 nmól/l (11 ng/ml) eftir 7 daga. Eftir að annar skammtur var gefinn, 6 vikum síðar, var hámarksstyrkur testósteróns u.þ.b. 50 nmól/l (15 ng/ml). Með reglulegri gjöf með 10 vikna bili næstu 3 gjafir, náðist jafnvægisástand á milli 3. og 5. gjafar. Meðal  $C_{max}$  og  $C_{min}$  gildi testósteróns í jafnvægisástandi voru u.þ.b. 37 (11 ng/ml) og 16 nmól/l (5 ng/ml) eftir því sem við á. Breytileiki miðgildis hjá hverjum einstaklingi og milli einstaklinga (coefficient of variation, %)  $C_{min}$  gilda var 22% (frá 9 til 28%) annars vegar og 34% (frá 25 til 48%) hins vegar.

### Dreifing

Í sermi karla, bindast u.þ.b. 98% af testósteróni í blóðrásinni við SHBG (kynhormónabindandi glóbúlín) og albúmín. Einungis óbundni hlutinn af testósteróni er talinn vera líffræðilega virkur. Eftir að öldruðum körlum var gefið testósterón sem innrennslislyf í æð var brotthvarfshelmingunartími testósteróns u.þ.b. 1 klst. og dreifingarrúmmál mældist u.þ.b. 1,0 l/kg.

### Umbrot

Testósterón sem myndað er með estraklofningi frá testósterónúndecanóati umbrotnar og skilst út á sama hátt og innrænt testósterón. Úndecanóín sýran umbrotnar með  $\beta$ -oxun á sama hátt og aðrar alífatískar carboxýlín sýrur. Virkustu umbrotsefni testósteróns eru estradíól og díhýdrótestósterón.

### Brotthvarf

Umbrot testósteróns eru afar mikil, bæði í lifur og utan hennar. Eftir gjöf geislamerkts testósteróns koma u.þ.b. 90% af geislavirkninni fram í þvagi tengd glúkúrón- og súlfúrsýru og 6% koma fram í saur eftir að hafa farið gegnum lifrar-þarma hringrásina. Meðal umbrotsefna í þvagi eru andrósterón og etíóchólanólón. Eftir gjöf forðalyfsins í vöðva er losunarhraðinn með helmingunartímanum  $90 \pm 40$  dagar.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnarannsóknir hafa ekki sýnt fram á nein áhrif sem ekki er hægt að útskýra með hormónaáhrifum Nebido.

Sýnt hefur verið fram á að testósterón er ekki krabbameinsvaldandi *in vitro* þegar notað var öfugt stökkbreytingarlíkan (Ames próf) eða eggfrumur úr hömstrum. Tengsl milli andrógenmeðferðar og ákveðinna tegunda krabbameina hafa sést í rannsóknum á rannsóknarstofudýrum. Niðurstöður prófana á rottum hafa sýnt aukningu á blóðruhálskirtilskrabbameini eftir meðferð með testósteróni.

Vitað er að kynhormón hvetja myndun ákveðinna æxla sem mynduð eru af þekktum krabbameinsvökum. Klínískt vægi þess síðarnefnda er óþekkt.

Frjósemisrannsóknir á nagdýrum og primötum hafa sýnt að meðferð með testósteróni getur skert frjósemi með því að bæla sæðismyndun á skammtaháðan hátt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Benzýlbenzóat  
Hreinsuð laxerólía.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

Innihaldi lykju skal dæla í vöðva strax eftir að hún er opnuð.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engar sérstakar varúðarreglur um geymslu.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

#### Lykja

5 ml brúnar glerlykjur (tegund I) með 4 ml af lausn.  
Pakkningastærð 1 x 4 ml.

#### Hettuglas

6 ml brúnt hettuglas úr gleri (tegund I) sem rúmar 4 ml, með gráum brómóbútýl tappa (með ETFE hlíf) fyrir stungulyf og með kanti.  
Pakkningastærð 1 x 4 ml.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Eiginleikar olúlausnarinnar geta breyst tímabundið við geymslu í kæli (t.d. meiri seigja, skýjuð áferð). Ef lyfið er geymt í kæli á að láta það ná herbergishita eða líkamshita fyrir notkun.

Skoða skal lausnina áður en henni er dælt í vöðva og aðeins skal nota hana ef hún er tær og laus við agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Lyfið er einnota.

#### Lykja

*Leiðbeiningar um meðferð lykja með eins punkta skurði (One Point Cut).*

Búið er að setja skoru í lykjana fyrir neðan litaða punktinn sem kemur í veg fyrir þörfina á að skera hálsinn. Áður en lykjan er opnuð, tryggjið að öll lausn í efri hluta lykjunnar renni niður í neðri hlutann. Notið báðar hendur til að opna, haldið í neðri hluta lykjunnar með annarri hendinni, notið hina til að brjóta efri hlutann af með því að þrýsta honum í áttina frá litaða punktinum.



### Hettuglas

Hettuglasið er einnota. Dæla á innihaldi hettuglassins í vöðva strax eftir að það hefur verið dregið upp í sprautuna. Þegar plasthettan (A) hefur verið fjarlægð á ekki að fjarlægja málmhringinn (B) eða herptu hettuna (C).



### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Þýskaland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/04/026/01

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. ágúst 2004.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. mars 2009.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

6. janúar 2023.