RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nebid 1000 mg/4ml, soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 250 mg di testosterone undecanoato, corrispondenti a 157,9 mg di testosterone.

Ogni flaconcino da 4 ml di soluzione iniettabile contiene 1000 mg di testosterone undecanoato corrispondente a 631,5 mg di testosterone.

Eccipiente con effetti noti:
2000 mg di benzile benzoato per fiala/flaconcino

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione oleosa limpida da incolore a giallastra-marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo maschile, quando il deficit di testosterone è stato confermato dal quadro clinico e dalle analisi biochimiche (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Un flaconcino di Nebid (corrispondente a 1000 mg di testosterone undecanoato) viene iniettata ogni 10-14 settimane. Le iniezioni praticate con tale frequenza sono in grado di mantenere livelli sufficienti di testosterone, senza causare accumulo.

Inizio del trattamento

Si raccomanda di misurare i livelli sierici di testosterone prima dell'inizio e nella fase iniziale del trattamento. A seconda dei livelli sierici di testosterone e dei sintomi clinici, il primo intervallo tra le iniezioni può essere ridotto fino a un minimo di 6 settimane rispetto all'intervallo consigliato di 10-14 settimane per il mantenimento. Con questa dose di carico, è possibile raggiungere più rapidamente sufficienti livelli di equilibrio (steady-state) di testosterone.

Mantenimento e personalizzazione del trattamento

L'intervallo tra le iniezioni deve essere compreso nel range consigliato di 10-14 settimane. Durante la terapia di mantenimento è necessario un attento monitoraggio dei livelli sierici di testosterone. Si

consiglia di misurare i livelli sierici di testosterone regolarmente. Le misurazioni devono essere effettuate al termine dell'intervallo tra un'iniezione e l'altra, unitamente alla valutazione dei sintomi clinici. I livelli sierici non devono superare il terzo inferiore dell'intervallo di normalità. Livelli sierici al di sotto della norma indicano la necessità di ridurre tale intervallo. In caso invece di livelli sierici elevati, si può considerare la possibilità di prolungare l'intervallo tra le iniezioni.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nebid non è indicato per i bambini e gli adolescenti e non è stato clinicamente valutato in pazienti maschi al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Non ci sono dati che indichino la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. L'uso di Nebid è controindicato negli uomini con tumori al fegato presenti o pregressi (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Modo di somministrazione
Per uso intramuscolare.

Le iniezioni devono essere somministrate molto lentamente (in più di due minuti). Nebid deve essere iniettato rigorosamente per via intramuscolare. Prestare attenzione a iniettare Nebid profondamente in sede glutea osservando le normali precauzioni per la somministrazione intramuscolare. Prestare particolare attenzione al fine di evitare l'iniezione intravasale (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione"). Il contenuto di un flaconcino deve essere iniettato per via intramuscolare subito dopo l'apertura dello stesso.

4.3 Controindicazioni

L'uso di Nebid è controindicato negli uomini con:
- carcinoma androgeno-dipendente della prostata o della ghiandola mammaria maschile
- tumori al fegato presenti o pregressi
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6.1).

L'uso di Nebid è controindicato nelle donne.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non è raccomandato l'utilizzo di Nebid nei bambini e negli adolescenti.

Nebid deve essere somministrato solo in caso di accertato ipogonadismo (ipergonadotropo e ipogonadotropo) e dopo aver escluso, prima dell'inizio del trattamento, altre eziologie responsabili dei sintomi. La carenza di testosterone deve essere chiaramente dimostrata dal quadro clinico (regressione dei caratteri sessuali secondari, modifiche della struttura corporea, astenia, calo della libido, disfunzione erettile, ecc.) e confermata da due distinte misurazioni dei livelli di testosterone nel sangue.

Popolazione anziana

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Nebid in pazienti di età superiore a 65 anni. Attualmente non vi è accordo sui valori di riferimento di testosterone specifici per l'età. Tuttavia, si deve considerare che i livelli sierici di testosterone diminuiscono fisiologicamente con l'aumento dell'età.

Esami medici ed indagini di laboratorio

Esami medici
Prima di iniziare la terapia con testosterone, tutti i pazienti devono sottoporsi ad una visita approfondita per escludere il rischio di un tumore alla prostata preesistente. I pazienti che assumono una terapia testosteronica devono essere sottoposti a un monitoraggio attento e regolare della ghiandola prostatica (esplorazione rettale e determinazione del PSA sierico) e delle mammelle, secondo i metodi consigliati, almeno una volta all'anno e due volte all'anno per i pazienti anziani e quelli a rischio (quelli che presentano fattori clinici o familiari). Dovrebbero essere prese in considerazione le lineeguida locali per il monitoraggio della sicurezza d'impiego nella terapia sostitutiva di testosterone.

Test di laboratorio
I livelli di testosterone devono essere monitorati al basale e a intervalli regolari durante il trattamento. I medici devono aggiustare la dose su base individuale da paziente a paziente per garantire il mantenimento di livelli eugonadici di testosterone.
Nei pazienti sottoposti a una terapia androgenica a lungo termine devono essere monitorati a intervalli regolari anche i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina ed ematocrito, parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico (vedere paragrafo 4.8).

A causa della variabilità dei risultati di laboratorio, tutti gli esami per la determinazione del testosterone devono essere effettuati presso lo stesso laboratorio.

Tumori

Gli androgeni possono accelerare la progressione del carcinoma prostatico subclinico e dell'iperplasia prostatica benigna.

Nebid deve essere usato con cautela in pazienti oncologici a rischio di ipercalcemia (e ipercalciuria associata) dovute a metastasi ossee. In questi pazienti è consigliabile il regolare monitoraggio della concentrazione sierica di calcio.

Casi di tumori epatici benigni e maligni sono stati riportati in utilizzatori di sostanze ormonali quali i composti androgeni. Se negli uomini che assumono Nebid si verificano gravi disturbi dell'addome superiore, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale, si deve considerare la possibilità di un tumore epatico nella diagnosi differenziale.

Insufficienza cardiaca, epatica o renale
Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica il trattamento con testosterone può indurre complicanze gravi, caratterizzate da edema con o senza scompenso cardiaco congestizio. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

Insufficienza epatica o renale
Non sono stati condotti studi per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica, pertanto in questi pazienti la terapia sostitutiva con testosterone va usata con cautela.

Insufficienza cardiaca
Cautela deve essere usata nei pazienti predisposti all'edema, ad esempio nei casi di grave insufficienza cardiaca, epatica, o renale o cardiopatia ischemica, poiché il trattamento con androgeni può provocare

aumento della ritenzione di sodio e acqua. In caso di complicazioni gravi caratterizzate da edema con o senza insufficienza cardiaca congestizia il trattamento deve essere interrotto immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Nebid deve essere utilizzato con cautela nei soggetti ipertesi.

Disturbi della coagulazione
Come regola generale, le limitazioni dell'impiego di iniezioni intramuscolari nei pazienti con problemi di sanguinamento acquisiti o ereditari devono sempre essere rispettate.
E' stato riportato che il testosterone ed i suoi derivati aumentano l'attività dei derivati cumarinici come anticoagulanti orali (vedere anche paragrafo 4.5).
Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti con trombofilia o con fattori di rischio per la tromboembolia venosa (TEV), poiché vi sono stati studi e segnalazioni di post-marketing di eventi trombotici (ad esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi oculare) in questi pazienti durante la terapia con testosterone.
Nei pazienti trombofilici, i casi di TEV sono stati segnalati anche durante il trattamento anticoagulante, pertanto la prosecuzione del trattamento con testosterone dopo il primo evento trombotico deve essere valutata attentamente. In caso di prosecuzione del trattamento, vanno prese misure aggiuntive per minimizzare il rischio individuale di TEV.

Altre condizioni

Nebid deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da epilessia ed emicrania, poiché tali condizioni si possono aggravare.

Si può verificare un aumento della sensibilità all'insulina nei pazienti trattati con androgeni, che raggiungono concentrazioni plasmatiche di testosterone normali a seguito della terapia sostitutiva. Pertanto potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio degli agenti ipoglicemizzanti.

Alcuni segni clinici, quali irritabilità, nervosismo, aumento ponderale, erezioni prolungate o frequenti possono indicare un'eccessiva esposizione agli androgeni con conseguente necessità di un adeguamento del dosaggio.

Una apnea notturna preesistente può risultare potenziata.

Gli atleti trattati con testosterone come terapia sostitutiva nell'ipogonadismo maschile primario e secondario devono essere informati del fatto che il medicinale contiene un principio attivo che può dar luogo a risultati positivi nei test anti-doping.

Gli androgeni non sono indicati per aumentare lo sviluppo muscolare negli individui sani o per migliorare le prestazioni fisiche.

L'uso di Nebid deve essere abbandonato definitivamente se, durante il trattamento con il dosaggio consigliato, persistono o ricompaiono sintomi di un'eccessiva esposizione agli androgeni.

Abuso del medicinale e dipendenza
Il testosterone è stato oggetto di abuso, generalmente a dosi più alte di quelle raccomandate per le indicazioni approvate e in combinazione con altri steroidi androgeni anabolizzanti. L'abuso di testosterone e altri steroidi androgeni anabolizzanti può portare a reazioni avverse gravi tra cui: eventi cardiovascolari (in alcuni casi con esito fatale), eventi epatici e/o psichiatrici. L'abuso di testosterone può portare alla dipendenza e a sintomi di astinenza in caso di riduzione significativa della dose o brusca interruzione dell'uso. L'abuso di testosterone e altri steroidi anabolici androgeni comporta gravi rischi per la salute e deve essere sconsigliato.

Somministrazione

Come tutte le soluzioni oleose, Nebid deve essere iniettato rigorosamente per via intramuscolare e molto lentamente (in più di due minuti). La formazione di microemboli polmonari di soluzioni oleose può, in rari casi, dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea, malessere, iperidrosi, dolore toracico, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni si possono manifestare durante o subito dopo l'iniezione e sono reversibili. Il paziente deve quindi essere tenuto sotto osservazione durante ed immediatamente dopo ogni iniezione al fine di consentire il riconoscimento precoce di possibili segni e sintomi di microembolia polmonare oleosa. Il trattamento solitamente è di supporto, consistendo, ad es., nella somministrazione di ossigeno.

Dopo l'iniezione di Nebid sono state segnalati casi di sospetta reazione anafilattica.

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene 2000 mg di benzile benzoato in ogni fiala/flaconcino da 4 ml equivalenti a 500 mg/ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

Si è osservato che il testosterone ed i suoi derivati aumentano l'attività dei derivati cumarinici, anticoagulanti orali. I pazienti che assumono anticoagulanti orali richiedono uno stretto monitoraggio, soprattutto all'inizio o alla fine della terapia androgenica. Si consiglia di intensificare il monitoraggio del tempo di protrombina e di effettuare frequenti determinazioni dell'INR.

Interazioni di altro genere

La somministrazione concomitante di testosterone e ACTH o corticosteroidi può aumentare la formazione di edemi, pertanto questi principi attivi devono essere somministrati con cautela, in particolare in pazienti affetti da cardiopatie o epatopatie o da pazienti con una predisposizione all'edema.

Interazioni con gli esami di laboratorio: gli androgeni possono diminuire i livelli di globulina legante la tiroxina diminuendo così i livelli sierici totali di T4 e aumentando la captazione di T3 e T4 su resina. I livelli dell'ormone tiroideo libero rimangono però inalterati e non si osservano segni clinici di disfunzione tiroidea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

La terapia sostitutiva con testosterone può ridurre in modo reversibile la spermatogenesi (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Gravidanza e allattamento al seno

L'uso di Nebid non è indicato nelle donne e il medicinale non deve essere usato in gravidanza o durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nebid non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Per gli effetti indesiderati associati all'uso degli androgeni, vedere anche paragrafo 4.4.

Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza durante il trattamento con Nebid sono l'acne e il dolore in sede d'iniezione.

La microembolia polmonare di soluzioni oleose può, in rari casi, dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea, malessere, iperidrosi, dolore toracico, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni si possono manifestare durante o subito dopo l'iniezione e sono reversibili. I casi di sospetta microembolia polmonare oleosa, a giudizio dell'azienda o del medico che ha effettuato la segnalazione, sono stati segnalati raramente negli studi clinici (in ≥ 1/10.000, < 1/1000 iniezioni) e durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Dopo l'iniezione di Nebid sono state segnalati casi di sospetta reazione anafilattica.

Gli androgeni possono accelerare la progressione del carcinoma prostatico sub-clinico e dell'iperplasia prostatica benigna.

Nella seguente tabella (Tabella 1) sono riportate le reazioni avverse da farmaco classificate per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le frequenze sono basate sui dati derivati dagli studi clinici e definite come comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1000, < 1/100) e rare (≥ 1/10.000, < 1/1000) . Le reazioni avverse sono state registrate in 6 studi clinici (N=422) ed avevano un rapporto di causalità con Nebid considerato almeno possibile.

Tabella delle reazioni avverse

Tabella 1:Frequenza relativa di uomini con reazioni avverse, classificate secondo MedDRA SOC, ricavata dai dati assemblati di 6 studi clinici, N=422(100,0%) di cui N=302 pazienti ipogonadici trattati con iniezioni i.m. di testosterone undecanoato 250 mg/ml da 4 ml e N=120 trattati con iniezione i.m. di testosterone undecanoato 250 mg/ml da 3 ml

Classificazione per Sistemi e Organi	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non Comune (≥ 1/1000, <1/100)**	**Raro (≥ 1/10000, <1/1000)**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Policitemia Aumento dell'ematocrito* Aumento della conta eritrocitaria* Aumento dell'emoglobina*		
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento ponderale	Aumento dell'appetito Aumento dell'emoglobina glicosilata Ipercolesterolemia Aumento della trigliceridemia Aumento della colesterolemia	
Disturbi psichiatrici		Depressione Disturbo delle emozioni Insonnia	

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000, <1/100)	Raro (≥ 1/10000, <1/1000)
		Irrequietezza Aggressività Irritabilità	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Emicrania Tremore	
Patologie vascolari	Vampate di calore	Patologia cardiovascolare Ipertensione Capogiro	
Patologie repiratorie, toraciche e mediastiniche		Bronchite Sinusite Tosse Dispnea Russamento Disfonia	
Patologie gastrointestinali		Diarrea Nausea	
Patologie epatobiliari		Alterazione dei test di funzionalità epatica Aumento dell'aspartato-aminotrasferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Alopecia Eritema Rash [1] Prurito Cute secca	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Dolore alle estremità Disturbi muscolari [2] Rigidità muscoloscheletrica Aumento della creatin-fosfochinasi ematica	
Patologie renali e urinarie		Rallentamento del flusso urinario Ritenzione urinaria Patologia delle vie urinarie Nicturia Disuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Aumento dell'antigene prostatico specifico Esame della prostata anormale Iperplasia prostatica benigna	Displasia della prostata Indurimento della prostata Prostatite Patologia della prostata Disordini della libido Dolore al testicolo Indurimento mammario Dolore mammario Ginecomastia Aumento dell'estradiolo Aumento del testosterone nel sangue	

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000, <1/100)	Raro (≥ 1/10000, <1/1000)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Diversi tipi di reazioni nella sede d'iniezione [3]	Affaticamento Astenia Iperidrosi [4]	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Microembolia polmonare oleosa**

* La rispettiva frequenza è stata osservata in relazione all'uso di prodotti contenenti testosterone.

** La frequenza è basata sul numero di iniezioni

L'elenco contiene il termine MedDRApiù adeguato a descrivere una determinata reazione avversa. I sintomi o le condizioni correlate non sono elencati, ma vanno ugualmente considerati.

[1] Rash, compreso il Rash papulare

[2] Disturbi muscolari: Spasmo muscolare, Strappo muscolare e Mialgia

[3] Diversi tipi di reazione nella sede d'iniezione: Dolore nella sede d'iniezione, Fastidio nella sede d'iniezione, Prurito nella sede d'iniezione, Eritema nella sede d'iniezione, Ematoma nella sede d'iniezione, Irritazione nella sede d'iniezione, Reazione nella sede d'iniezione

[4] Iperidrosi: Iperidrosi e Sudorazioni notturne

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La microembolia polmonare di soluzioni oleose può, in rari casi, dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea, malessere, iperidrosi, dolore toracico, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni si possono manifestare durante o subito dopo l'iniezione e sono reversibili. I casi di sospetta microembolia polmonare oleosa, a giudizio dell'azienda o del medico che ha effettuato la segnalazione, sono stati segnalati raramente negli studi clinici (in ≥ 1/10.000, < 1/1000 iniezioni) e durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

In aggiunta a quelle citate sopra, durante il trattamento con preparati contenenti testosterone sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: nervosismo, ostilità, apnee notturne, diverse reazioni cutanee fra cui la seborrea, ipertricosi, aumento della frequenza delle erezioni ed, in casi molto rari, ittero.

Comunemente, la terapia con preparati a base di testosterone ad alto dosaggio interrompe o riduce in modo reversibile la spermatogenesi e determina una riduzione delle dimensioni dei testicoli; la terapia sostitutiva con testosterone dell'ipogonadismo può provocare, in casi rari, erezioni persistenti e dolorose (priapismo). La somministrazione di testosterone ad alte dosi o per periodi prolungati può dare luogo, occasionalmente, a più frequenti manifestazioni di ritenzione idrica ed edema.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Non è necessario adottare alcuna particolare misura terapeutica in seguito a sovradosaggio, ad esclusione dell'interruzione della terapia con il medicinale o della riduzione del dosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, derivati del 3-ossoandrostene (4)

Codice ATC: G03B-A03

Il testosterone undecanoato è un estere dell'androgeno normalmente presente in natura, il testosterone. La forma attiva, il testosterone, si forma per eliminazione della catena laterale.

Il testosterone è il più importante androgeno maschile, sintetizzato principalmente nei testicoli e, in misura minore, nella corteccia surrenale.

Il testosterone è responsabile dell'espressione dei caratteri maschili durante lo sviluppo fetale, della prima infanzia e della pubertà e quindi della conservazione del fenotipo maschile e delle funzioni androgeno-dipendenti (ad es. spermatogenesi, ghiandole sessuali accessorie). Svolge inoltre funzioni a livello, ad es., di cute, muscoli, scheletro, reni, fegato, midollo osseo e sistema nervoso centrale.

A seconda dell'organo bersaglio, l'attività del testosterone è prevalentemente androgenica (ad es. prostata, vescicole seminali, epididimi) o proteico-anabolica (muscolo, osso, ematopoiesi, reni, fegato).

Gli effetti del testosterone in alcuni organi originano dopo conversione periferica del testosterone in estradiolo, che si lega ai recettori per gli estrogeni nel nucleo delle cellule bersaglio, come le cellule ipofisarie, adipose, cerebrali e ossee e le cellule di Leydig del testicolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

<u>Assorbimento</u>

Nebid è una forma farmaceutica "depot" a lento rilascio di testosterone undecanoato per somministrazione intramuscolare, il che consente di eludere l'effetto di primo passaggio. A seguito dell'iniezione intramuscolare di testosterone undecanoato sotto forma di soluzione oleosa, il composto viene gradualmente rilasciato e quasi completamente scisso dalle esterasi sieriche in testosterone ed acido undecanoico. Un giorno dopo la somministrazione è possibile osservare un incremento dei livelli sierici di testosterone al di sopra dei valori basali.

<u>Condizioni di equilibrio (Steady-state)</u>

In seguito alla prima iniezione intramuscolare di 1000 mg di testosterone undecanoato in pazienti maschi ipogonadici, dopo 7 giorni sono stati ottenuti valori medi di Cmax pari a 38 nmol/l (11 ng/ml). La seconda dose è stata somministrata 6 settimane dopo la prima iniezione e sono state raggiunte concentrazioni massime di testosterone pari a circa 50 nmol/l (15 ng/ml). Nel corso delle 3 somministrazioni successive è stato mantenuto un intervallo di dosaggio costante di 10 settimane e le condizioni di equilibrio sono state raggiunte tra la terza e la quinta somministrazione. I valori medi di Cmax e di Cmin di testosterone allo steady-state erano rispettivamente 37 (11 ng/ml) e 16 nmol/l (5 ng/ml). La variabilità mediana intra ed inter-individuale (coefficiente di variazione, %) dei valori di Cmin era rispettivamente del 22% (intervallo: 9-28%) e del 34% (intervallo: 25-48%).

Distribuzione

Nel siero dei pazienti maschi, circa il 98% del testosterone circolante si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e all'albumina. Solo la frazione libera di testosterone è considerata biologicamente attiva. A seguito di infusione endovenosa di testosterone in pazienti maschi anziani, si è osservata un'emivita di eliminazione del testosterone di circa un'ora ed è stato rilevato un volume apparente di distribuzione di circa 1,0 l/kg.

Biotrasformazione

Il testosterone generato mediante scissione dell'estere dal testosterone undecanoato viene metabolizzato ed escreto nello stesso modo del testosterone endogeno. L'acido undecanoico è metabolizzato mediante ß-ossidazione nello stesso modo degli altri acidi carbossilici alifatici. I metaboliti attivi principali del testosterone sono l'estradiolo e il diidrotestosterone.

Eliminazione

Il testosterone viene ampiamente metabolizzato a livello epatico ed extra-epatico. A seguito di somministrazione di testosterone radiomarcato, circa il 90% della radioattività compare nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e solforico, mentre il 6% compare nelle feci, dopo essere stato soggetto a circolazione enteropatica. I prodotti urinari includono androsterone ed etiocolanolone. A seguito della somministrazione intramuscolare di questa formulazione "depot", la velocità di rilascio è caratterizzata da un'emivita di 90±40 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici non hanno rivelato effetti diversi da quelli spiegabili sulla base del profilo ormonale di Nebid.

Il testosterone è risultato non-mutageno in vitro utilizzando il modello di reversione della mutazione (test di Ames) o le cellule ovariche di criceto. Negli studi nell'animale da laboratorio è stato scoperto un rapporto tra il trattamento androgenico e certi tipi di tumore. Dati sperimentali sul ratto hanno dimostrato un'aumentata incidenza di tumore della prostata dopo trattamento con testosterone.

E' noto che gli ormoni sessuali favoriscono lo sviluppo di alcuni tipi di tumore indotti da agenti cancerogeni noti. La rilevanza clinica di quest'ultima osservazione non è nota.

Studi sulla fertilità condotti su roditori e primati hanno dimostrato che il trattamento con il testosterone può compromettere la fertilità sopprimendo la spermatogenesi in misura dose-dipendente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzile benzoato
Olio di ricino raffinato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Il medicinale deve essere utilizzato subito dopo prima apertura

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino

Flaconcino in vetro marrone (di tipo I) da 6 ml con tappo bromobutilico (foglio rivestimento ETFE) grigio per iniezione e capsula di chiusura bordata, contenente 4 ml di soluzione.
Confezione: 1 flaconcino da 4 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In condizioni di conservazione a basse temperature, le proprietà di questa soluzione a base di olio possono temporaneamente cambiare (ad es. maggiore viscosità, torbidità). Se conservato a bassa temperatura, il prodotto deve essere portato a temperatura ambiente o corporea prima dell'uso.

La soluzione iniettabile deve essere controllata visivamente prima dell'uso; devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide prive di particelle in sospensione.

Il medicinale è monouso; la soluzione eventualmente non utilizzata deve essere eliminata in conformità alla normativa locale vigente.

Flaconcino

Il flaconcino è monouso. Il contenuto del flaconcino deve essere iniettato per via intramuscolare subito dopo l'aspirazione nella siringa. Dopo la rimozione del coperchio di plastica (A) non rimuovere l'anello metallico (B) o la chiusura a ghiera (C).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Grünenthal Italia S.r.l.
Via Vittor Pisani 16, 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flaconcino da 4 ml AIC 037051024 - Prezzo al pubblico € 180,00 – Classe C – RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: endocrinologo, urologo, andrologo

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2006
Data del rinnovo più recente: 25 novembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2023