

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEBIDO® 250 mg/mL IM enjeksiyonluk çözelti içeren flakon  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

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

**Yardımcı madde:** Benzil benzoat (her flakon 2000 mg benzil benzoat içerir), 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 haftada 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. NEBIDO'nun gluteal kas içine derin olarak injekte edilmesine dikkat edilmelidir. İntravasal enjeksiyonu önlemek için azami dikkat gösterilmelidir.

Flakon içeriği flakon açıldıktan hemen sonra kas içine enjekte edilir.

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 seviyelerinde 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 veriye dayanarak yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli görülmemiştir. (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;
- Geçmişteki ya da güncel 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:

NEBIDO'nun çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

NEBIDO yalnızca hipogonadizmin (hiper- ve hipogonadotropik) kanıtlanmış olması ve tedavi başlatılmadan önce semptomlardan sorumlu diğer etyoloji olasılıklarının dışarda bırakılması halinde kullanılmalıdır. Testosteron yetersizliği klinik özelliklerle (sekonder seksüel karakteristiklerde regresyon, vücut yapısında değişiklik, asteni, azalan libido, erektil disfonksiyon vb.) net bir şekilde gösterilmeli ve iki ayrı kan testosteron ölçümü ile doğrulanmalıdır.

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.

Androjenler subklinik prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi gelişimini hızlandırabilir.

Prostat bezi ve meme önerilen yöntemlere göre (dijital rektal muayene ve serum PSA tahmini) testosteron terapisi alan hastalarda en az yılda bir defa ve yaşlı hastalarda ve risk altındaki hastalarda (klinik veya ailesel faktörlere sahip) yılda iki defa dikkatli ve düzenli bir şekilde izlenmelidir.

NEBIDO, kemik metastazı nedeniyle hiperkalsemi (ve ilişkili hiperkalsuri) riski altındaki kanser hastalarında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bu hastalarda serum kalsiyum

konsantrasyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Androjenlerle tedavi artmış sodyum ve su retansiyonuna neden olabileceğinden, ödeme yatkın hastalarda , örn. ciddi kardiyak, hepatik veya renal yetersizlik veya iskemik kalp hastalığı vakalarında dikkatli davranılmalıdır.

Genel bir kural olarak, kazanılmış veya kalıtsal kan pıhtılaşma düzensizlikleri olan hastalarda intramüsküler enjeksiyonların kullanılmasına ilişkin kısıtlamalar her zaman gözlemlenmelidir.

NEBIDO, epilepsi ve migreni olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır, zira bu koşullar kötüleşebilir.

Replasman terapısından sonra normal testosteron plazma konsantrasyonlarına ulaşan hastalarda, androjenlerle tedavi edilen gelişen insülin hassasiyeti meydana gelebilir.

Belirli klinik bulgular: iritabilite, sinirlilik, kilo alımı, uzamış ya da sıklığı artan ereksiyon doz ayarlaması gerektiren aşırı androjen maruziyetine işaret edebilir.

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.

Primer ve sekonder erkek hipogonadizmde testosteron replasmanı için tedavi edilen sporcular, tıbbi ürünün anti-doping testlerinde pozitif reaksiyon üretebilecek bir etken madde içerdiği bilgisi verilmelidir.

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

Önerilen dozaj rejimi ile tedavi sırasında aşırı androjen maruziyeti semptomlarının var olması veya yeniden ortaya çıkması halinde, NEBIDO kullanımını kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Bütün yağlı çözeltiler gibi NEBIDO da intramüsküler olarak ve çok yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir. Yağlı çözeltilerle pulmoner mikroembolizm nadir vakalarda öksürük, dispne, kırıklık, aşırı terleme, göğüs ağrısı, baş dönmesi, parestezi veya senkop gibi seyreden belirti ve semptomlarla yol açabilir. Bu reaksiyonlar enjeksiyon sırasında veya hemen sonra meydana gelebilir ve geri dönüşlüdür. Hasta her enjeksiyon sırasında ve sonrasında pulmoner yağlı mikroembolizm belirti ve semptomlarının erken tespit edilebilmesi için izlenmelidir. 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 hemoglobinin ve hematokrit düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir. (bkz. Bölüm “4.8 İstenmeyen etkiler”)

Genel bir kural olarak, edinilmiş veya kalıtsal kanama bozuklukları olan hastalarda intramüsküler enjeksiyon kullanılmasından kaynaklanan kanama riski her zaman dikkate alınmalıdır. Testosteron ve türevlerinin kumarin türevi oral anti-koagülanların aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (ayrıca bkz. “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Trombofilisi olan hastalarda testosteron dikkatle kullanılmalıdır, zira testosteron tedavisi sırasında bu hastalarda pazarlama sonrası çalışmalar ve trombotik olay raporları vardır.

NEBİDO'nun renal ya da karaciğer hasarı olan hastalarda etkililiğini ya da güvenilirliğini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu hastalarda testosteron replasman tedavisi dikkatli uygulanmalıdır.

Androjen bileşikleri gibi hormonal maddeleri kullanan, benign ve malign karaciğer tümörü gelişen vakalar bildirilmiştir. NEBİDO kullanan erkeklerde ciddi üst batin şikayetleri, karaciğer büyümesi veya intraabdominal hemoraji belirtileri ortaya çıkarsa, ayırıcı tanıda karaciğer tümörü düşünülmelidir.

Nebido enjeksiyonundan sonra şüpheli anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

#### Kardiyovasküler risk:

Şiddetli kardiyak, hepatik veya böbrek yetmezliği ya da iskemik kalp hastalığı şikayeti olan hastalarda, testosteron ile tedavi; konjestif kalp yetmezliği ile birlikte ya da birlikte olmaksızın ödem ile karakterize olan şiddetli komplikasyonlara neden olabilir. Bu gibi durumda tedavi hemen sonlandırılmalıdır.

Erkeklerde testosteronu yerine koyma tedavisinin kardiyovasküler sonuçlarını değerlendirmek için uzun süreli klinik güvenilirlik çalışmaları yürütülmemiştir. Bugüne kadar yapılan epidemiyolojik ve randomize kontrollü çalışmalarda testosteron kullanımı ile testosteron kullanılmaması karşılaştırıldığında, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül olmayan inme ve kardiyovasküler ölüm gibi majör advers kardiyovasküler olaylar ile ilgili riskin gösterilmesi yetersiz kalmıştır. Tamamı olmamakla birlikte bazı çalışmalar, erkeklerde testosteronu yerine koyma tedavisi ile ilişkili artmış bir major advers kardiyovasküler olay riskini bildirmiştir. Testosteron içeren ilaçların kullanılmasına veya tedaviye devam edilmesine karar verildiğinde, hastalar bu olası risk hakkında bilgilendirilmelidir.

Testosteron kan basıncında bir yükselmeye neden olabilir ve NEBİDO hipertansiyonu olan erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır.

#### Venöz Tromboembolizm:

Testosteron içeren ilaçları kullanan hastalarda, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizimi (PE) de içeren venöz tromboembolik olaylar pazarlama sonrasında raporlanmıştır. Alt

ekstremitelerde ağrı, ödem, sıcaklık ve eritem semptomlarını raporlayan hastaları DVT açısından, akut nefes darlığını tanımlayan hastaları da PE açısından değerlendiriniz. Eğer venöz tromboembolik olaylardan şüphelenirseniz, testosteron tedavisini durdurunuz ve uygun bir tedaviyi başlatınız.

#### Laboratuvar testleri:

Testosteron seviyesi başlangıçta ve tedavi sırasında belirli aralıklarla gözlemlenmelidir. Eugonadal testosteron seviyelerinin devamlılığını sağlamak için doz bireysel olarak klinisyenler tarafından düzenlenmelidir. Uzun süreli androjen terapisi alan hastalarda; hemoglobin ve hematokrit, karaciğer fonksiyon testleri ve lipit profili gibi laboratuvar parametreleri düzenli olarak gözlemlenmelidir. Laboratuvar arasındaki farklar nedeniyle tüm testosteron ölçümleri aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

#### Yaşlı popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda, NEBIDO'nun kullanımının güvenliliği ve etkililiği hakkında yeterli deneyim bulunmamaktadır. Yaşa bağlı testosteron referans değerleri ile ilgili görüş birliği halen sağlanamamıştır. Ancak, fizyolojik testosteron serum seviyelerinin artan yaş ile birlikte düştüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **Yardımcı maddeler hakkında bilgi**

NEBIDO 500 mg / mL'ye eşdeğer olan her 4 mL'lik bir flakonda 2000 mg benzil benzoat içerir. Benzil benzoat yeni doğmuş bebeklerde sarılık riskini artırabilir; ancak NEBIDO çocuklarda endike değildir.

#### **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 kumarin türevi oral antikoagülanların etkilerini muhtemelen doz ayarlaması gerekecek kadar arttırdığı bildirilmiştir. Oral antikoagülan kullanan hastalar, özellikle androjen tedavisinin başında ve sonunda yakından izlenmelidir. Bu bulgudan bağımsız, genel bir kural olarak, kalıtsal veya edinilmiş kanama bozukluğu olan hastalarda, intramusküler enjeksiyon kullanılmasından kaynaklanan kanama riski her zaman dikkate alınmalıdır. Protrombin süresinin daha fazla izlenmesi ve INR tayinleri tavsiye edilir.

Diğer etkileşimler

Testosteronun ACTH veya kortikosteroidlerle eşzamanlı olarak uygulanması ödem oluşumunu artırabilir; dolayısıyla bu etken maddeler özellikle kardiyak veya hepatik hastalığı olan hastalarda veya ödeme yatkın hastalarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Laboratuvar Test Etkileşimleri: Androjenler tiroksin bağlayıcı globulin düzeylerini düşürerek toplam T4 serum düzeylerinin düşmesine ve T3 ve T4 reçine alımının artmasına yol açabilir. Serbest tiroid hormonu düzeyleri değişmeden kalır, ancak tiroid disfonksiyonuna ilişkin klinik kanıt yoktur.

#### Hipoglisemik ajanlar

Androjenler, insülinin kan şekerini azaltıcı etkisini arttırabilir. 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

Gebelik Kategorisi: X

NEBIDO'nun kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

NEBIDO'nun kadınlarda kullanımı endike değildir, bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

#### **Gebelik dönemi:**

NEBIDO'nun kadınlarda kullanımı endike değildir, bu nedenle hamile kadınlarda kullanılmamalıdır (bakınız bölüm “4.3 Kontrendikasyonlar”).

#### **Laktasyon dönemi:**

NEBIDO'nun kadınlarda kullanımı endike değildir, bu nedenle emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (bakınız bölüm “4.3 Kontrendikasyonlar”).

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

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

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEBIDO araç ya da makine kullanma yeteneğini etkilememektedir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Sıklıklar klinik verilere dayanmaktadır ve şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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, hematokrit artışı, kırmızı kan hücre sayısında artış, 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

#### **Hepatobilyer 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, ekstremitte ağrısı, kas spazmı, kas gerginliği, miyalji, kas ve iskelet sistemi sertliği, kan kreatin fosfokinaz artışı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Prostat spesifik antijen artışı, prostat muayenesinde anomali, benign prostat hiperplazisi

Yaygın olmayan: Prostatik intraepitelyal neoplazi, prostat sertleşmesi, prostatit, prostat bozukluğu, libido değişimleri, 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

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Seyrek: Pulmoner yağlı mikroembolizm

\* Belli bir advers reaksiyonu tanımlamak için en uygun MedDRA terimi listelenmiştir. Eşanlımlar 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

#### **Seçili advers reaksiyonların tanımı**

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, saldırganlık, uyku apnesi, sebore dahil çeşitli cilt reaksiyonları, tüylenme artışı, 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 ağrılı ereksiyonlara (priapizm) neden olabilir. Yüksek dozlu veya uzun süreli testosteron uygulaması bazen su tutulumu veya ödem vakalarını artırır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **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. Ayrıca, cilt, kas, iskelet, böbrek, karaciğer, kemik iliği ve santral sinir sisteminde de fonksiyon göstermektedir.

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 bağı 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 dönüşümden sonra hedef hücre nükleuslarında (örn. hipofiz bezi, yağ, beyin ve testiküler Leydig hücreleri) estrojen reseptörlerine bağlanarak meydana gelir.

Hipogonadal erkeklerde androjenler vücut yağ kütleini 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. Uygulamadan bir gün sonra serum testosteron düzeylerinde bazal değerlerin üzerinde bir yükselme görülebilir.

### Dağılım:

İki ayrı çalışmada, hipogonadal erkeklere 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 intravenöz infüzyonunu takiben testosteronun yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat ve dağılım hacmi 1,0 L/kg olarak belirlenmiştir.

### Metabolizma:

Testosteron undekanoattan ester ayrılması ile meydana gelen testosteron endojen testosteron ile aynı yolla metabolize olur ve atılır. Undekanoik asit diğer alifatik karboksilik asitler gibi beta oksidasyon ile metabolize olur. Testosteronun majör aktif metabolitleri oestradiol ve dihidrotestosterondur.

### Eliminasyon:

Testosteron yüksek oranda hepatik 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. Bu depo formülasyonun intramuskuler uygulamasını takiben salınma hızı 90±40 günlük bir yarılanma ömrü ile karakterize edilmiştir.

### Kararlı durum koşulları:

Hipogonadal erkeklere 1000 mg testosteron undekanoatın 1. intramüsküler enjeksiyonundan sonra 7 günün ardından 38 nmol/L (11 ng/mL)  $C_{maks}$  değeri elde edilmiştir. İkinci doz, 1. enjeksiyonundan 6 hafta sonra uygulanmıştır ve yaklaşık 50 nmol/L (15ng/mL) maksimum testosteron konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Takip eden 3 uygulama sırasında 10 haftalık sürekli dozlama aralığı devam ettirilmiştir ve kararlı durum koşullarına 3. ve 5. uygulamalar arasında ulaşılmıştır. Kararlı durum koşullarındaki ortalama  $C_{maks}$  ve  $C_{min}$  testosteron değerleri sırasıyla yaklaşık 37 (11ng/mL) ve 16 nmol/L (5ng/mL)'dir.  $C_{min}$  değerlerinin medyan intra ve inter bireysel değişkenliği (değişkenlik katsayısı, %) sırasıyla %22 (aralık: %9-28) ve %34 (aralık: %25-48)'dir.

### **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

Testosteronun ters mutasyon modeli (Ames testi) veya hamster yumurtalık hücreleri kullanılarak in vitro'da mutajenik olmadığı bulunmuştur. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda androjen tedavisi ve belirli kanserler arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Sıçanlardaki deneysel veriler, testosteron tedavisi sonrası prostat kanseri insidansında artış göstermiştir. Genel olarak, seks steroidlerinin hormon-bağımlı doku ve tümörlerin büyümesini etkileyeceği akılda tutulmalıdır.

Seks hormonlarının, bilinen kanserojen ajanlar tarafından indüklenen belirli tümörlerin gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Son gözlemlerin klinik ilişkisi bilinmemektedir.

- 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 dişi fetüslerde belirli gelişim aşamalarında virilizasyona neden olabilir. Buna rağmen, embriyotoksik ve kısmi olarak teratojenik araştırmalara göre organ gelişimine başka zararlar vereceği öngörülmemektedir.

- Lokal tolerabilite ve temasla hassaslaşma potansiyeli

Intramusküler 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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız. İlaç açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

### **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.

Soğuk havada bu yağ bazlı çözeltinin özellikleri geçici olarak değişebilir (örneğin daha yüksek viskozite, bulanıklık). Soğuk havada saklanırsa, kullanımdan önce ürün oda veya vücut sıcaklığına getirilmelidir.

## **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**