

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebido 1000 mg/4 ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 250 mg Testosteronundecanoat, entsprechend 157,9 mg Testosteron.

Jede Ampulle/Durchstechflasche mit 4 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Testosteronundecanoat, entsprechend 631,5 mg Testosteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2000 mg Benzylbenzoat pro Ampulle.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis gelblich-braune ölige Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Testosteronersatz bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und biochemisch bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

1 Ampulle/Durchstechflasche Nebido (entsprechend 1000 mg Testosteronundecanoat) wird alle 10 bis 14 Wochen injiziert. Injektionen in dieser Häufigkeit können ausreichende Testosteronspiegel aufrechterhalten und führen nicht zur Akkumulation.

##### Beginn der Behandlung

Vor Beginn und während der Einleitung der Behandlung sind die Testosteron-Serumspiegel zu bestimmen. In Abhängigkeit von der Höhe der Testosteron-Serumspiegel und den klinischen Symptomen kann das erste Injektionsintervall im Vergleich zu dem für die Erhaltungstherapie empfohlenen Intervall von 10 bis 14 Wochen bis auf ein Minimum von 6 Wochen reduziert werden. Mit einer solchen Aufsättigungsdosis können ausreichende Steady-State-Spiegel schneller erreicht werden.

##### Erhaltungstherapie und Individualisierung der Behandlung

Das Injektionsintervall sollte innerhalb des empfohlenen Bereichs von 10 bis 14 Wochen bleiben. Während der Erhaltungstherapie ist eine sorgfältige Kontrolle der Testosteron-Serumspiegel erforderlich. Es ist ratsam, die Testosteron-Serumspiegel regelmäßig zu bestimmen. Die Bestimmungen sollten am Ende eines jeden Injektionsintervalls unter Berücksichtigung der klinischen Symptome durchgeführt werden. Diese Testosteron-Serumspiegel sollten im unteren Drittel des Normbereiches liegen. Serumspiegel unter dem Normbereich würden anzeigen, dass das Injektionsintervall verkürzt werden muss. Bei hohen Serumspiegeln kann eine Verlängerung des Injektionsintervalls in Betracht gezogen werden.

### Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

### Pädiatrische Patienten

Nebido ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Die Anwendung von Nebido bei männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren ist in klinischen Studien nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.4).

### Geriatrische Patienten

Begrenzte Erfahrungen weisen nicht auf eine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei älteren Patienten hin (siehe Abschnitt 4.4).

### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Die Anwendung von Nebido ist bei Männern mit früheren oder bestehenden Lebertumoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

### Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung

Die Injektion muss sehr langsam erfolgen (2 Minuten lang). Nebido ist ausnahmslos intramuskulär zu injizieren. Es ist darauf zu achten, dass Nebido unter Einhaltung der für intramuskuläre Injektionen üblichen Vorsichtsmaßnahmen tief in den Gesäßmuskel injiziert wird. Es ist besonders darauf zu achten, dass intravasale Injektionen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 unter "Anwendung"). Die intramuskuläre Injektion muss unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle/Durchstechflasche erfolgen (Hinweise zur Ampulle siehe Abschnitt 6.6 Anleitung zum sicheren Öffnen der Ampulle).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Die Anwendung von Nebido ist kontraindiziert bei Männern mit

- androgenabhängigem Karzinom der Prostata oder der männlichen Brustdrüse;
- früheren oder bestehenden Lebertumoren;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

***Die Anwendung von Nebido bei Frauen ist kontraindiziert.***

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Warnhinweise**

Bei Kindern und Jugendlichen wird die Anwendung des Arzneimittels nicht empfohlen.

Nebido darf nur bei einem nachgewiesenen (hyper- oder hypogonadotropen) Hypogonadismus und nach vorherigem Ausschluss anderer Ursachen, die der Symptomatik zugrunde liegen können, angewendet werden. Der Testosteronmangel muss eindeutig durch klinische Symptome (Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung der Körperzusammensetzung, Asthenie, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion usw.) nachgewiesen und durch zwei voneinander unabhängige Bestimmungen des Testosteron-Serumspiegels bestätigt werden.

#### **Ältere Patienten**

Es liegen nur geringe Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Anwendung von Nebido bei Patienten über 65 Jahren vor. Bisher liegt kein Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte vor. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die physiologischen Testosteron-Serumspiegel mit zunehmendem Alter absinken.

## Medizinische Untersuchung und Labortests

### Medizinische Untersuchungen

Vor Beginn der Therapie mit Testosteron müssen sich alle Patienten einer gründlichen ärztlichen Untersuchung unterziehen, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Bei mit Testosteron behandelten Patienten müssen sorgfältige und regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Prostata und der Brust mit den gegenwärtig etablierten Methoden (digitale rektale Untersuchung und Überprüfung des PSA-Serumspiegels) mindestens einmal jährlich, bei älteren Patienten und bei Risikopatienten (mit bestimmten klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) zweimal pro Jahr, durchgeführt werden. Lokale Richtlinien zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit während einer Testosteronersatztherapie sollten berücksichtigt werden.

### Labortests

Die Testosteronspiegel sind vor Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu überwachen. Der Arzt sollte die Dosis auf den einzelnen Patienten abstimmen, um die Aufrechterhaltung eugonadaler Testosteronspiegel sicherzustellen.

Bei Patienten, die eine Langzeit-Androgentherapie erhalten, sollen die folgenden Laborparameter ebenfalls regelmäßig überprüft werden: Hämoglobin und Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund der Variabilität von Laborwerten sollten alle Testosteronmessungen im selben Labor durchgeführt werden.

### Tumoren

Androgene können die Entwicklung eines subklinischen Prostatakrebses und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen.

Nebido sollte bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie (und eine damit verbundene Hyperkalzurie) besteht, nur mit Vorsicht angewandt werden. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßig den Kalziumspiegel im Serum zu kontrollieren.

Fälle von benignen und malignen Lebertumoren wurden bei Anwendern von hormonellen Substanzen wie Androgen-Zusammensetzungen beobachtet. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung unter Männern, die Nebido anwenden, auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

### Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten, die an einer schweren Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herzerkrankung leiden, kann die Therapie mit Testosteron ernsthafte Komplikationen, charakterisiert durch Ödeme, verursachen, die mit oder ohne kongestiver Herzinsuffizienz einhergehen können. In diesem Fall muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

### *Leber- oder Niereninsuffizienz*

Es wurden keine Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Nebido bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt. Daher darf eine Testosteronersatztherapie bei diesen Patienten nur mit Vorsicht erfolgen.

### *Herzinsuffizienz*

Bei Patienten mit Prädisposition für Ödeme, z.B. bei schwerer Herz- Nieren- oder Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten, da eine Behandlung mit Androgenen zu einer erhöhten

Retention von Natrium und Wasser führen kann. Im Falle ernsthafter Komplikationen, charakterisiert durch Ödeme, mit oder ohne kongestiver Herzinsuffizienz, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken und Nebido sollte daher bei Bluthochdruckpatienten mit Vorsicht angewandt werden.

#### Blutgerinnungsstörungen

Grundsätzlich müssen die für Patienten mit erworbenen oder angeborenen **Blutungsstörungen** geltenden Einschränkungen bei der Anwendung intramuskulärer Injektionen stets beachtet werden.

Es wurde berichtet, dass Testosteron und seine Derivate die Wirkung von Kumin abgeleiteten oralen Antikoagulanzen steigern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Anwendung von Testosteron bei Patienten mit Thrombophilie oder Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) ist Vorsicht geboten, da bei dieser Patientengruppe in Studien und Berichten nach der Markteinführung Fälle von Thrombosen (z.B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, okuläre Thrombose) unter der Therapie mit Testosteron berichtet wurden. Bei thrombophilen Patienten wurden auch VTE-Fälle unter einer Antikoagulationsbehandlung berichtet, weshalb die Fortsetzung der Testosteronbehandlung nach dem ersten thrombotischen Ereignis sorgfältig abgewogen werden sollte. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um das individuelle VTE-Risiko zu minimieren.

#### Andere Erkrankungen

Nebido sollte bei Patienten mit Epilepsie oder Migräne nur mit Vorsicht angewandt werden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können.

Bei Androgen-behandelten Patienten, die nach der Testosteronersatztherapie normale Testosteron-Plasmaspiegel erreichen, kann es zu einer verbesserten Insulinempfindlichkeit kommen. Daher ist die Dosierung von Antidiabetika möglicherweise zu senken.

Bestimmte klinische Symptome, wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, lang anhaltende oder häufige Erektionen, können auf eine zu intensive Androgenisierung hinweisen und erfordern eine Dosisanpassung.

Eine vorbestehende Schlafapnoe kann sich verstärken.

Sportler, die wegen eines primären oder sekundären männlichen Hypogonadismus eine Testosteronersatztherapie erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu einem positiven Testergebnis führen kann.

Androgene sind nicht geeignet, bei gesunden Personen die Muskelentwicklung zu fördern oder die körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern.

Nebido sollte nicht mehr angewendet werden, wenn die Symptome einer zu intensiven Androgenisierung persistieren oder während der Therapie in der empfohlenen Dosierung wieder auftreten.

#### Medikamentenmissbrauch und Abhängigkeit

Testosteron wurde missbräuchlich eingesetzt. Typischerweise in höheren Dosen als die für die zugelassene (n) Indikation (en) empfohlenen Dosen und in Kombination mit anderen anabolen androgenen Steroiden. Der Missbrauch von Testosteron und anderen anabolen androgenen Steroiden kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, darunter

kardiovaskuläre (mit in einigen Fällen tödlichen Folgen), hepatische und/oder psychiatrische Ereignisse. Ein Testosteronmissbrauch kann zu Abhängigkeits- und Entzugssymptomen führen, wenn die Dosis erheblich reduziert oder die Anwendung abrupt eingestellt wird. Der Missbrauch von Testosteron und anderen anabolen androgenen Steroiden birgt ernsthafte Gesundheitsrisiken und von einem Missbrauch ist abzuraten.

#### Anwendung

Wie alle öligen Lösungen muss Nebido auf jeden Fall intramuskulär und sehr langsam injiziert werden (2 Minuten lang). Pulmonale Mikroembolie öliger Lösungen kann in seltenen Fällen zu Anzeichen und Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrose, Schmerzen in der Brust, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Der Patient sollte daher während und unmittelbar nach jeder Injektion beobachtet werden, damit mögliche Anzeichen und Symptome einer pulmonalen Mikroembolie öliger Lösungen rechtzeitig erkannt werden können. Die Behandlung ist für gewöhnlich unterstützend, z.B. durch zusätzliche Sauerstoffgabe.

Über vermutete anaphylaktische Reaktionen nach der Injektion von Nebido wurde berichtet.

Information zu sonstigen Bestandteilen: Dieses Arzneimittel enthält 2000 mg Benzylbenzoat pro 4 ml Ampulle entsprechend 500 mg pro ml.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### - Orale Antikoagulanzen

Es wurde berichtet, dass Testosteron und seine Derivate die Wirkung oraler Antikoagulanzen vom Coumarin Typ steigern. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, ist daher eine sorgfältige Überwachung erforderlich, insbesondere zu Beginn und am Ende der Androgen-Therapie. Eine häufigere Überprüfung von Prothrombinzeit und häufigere INR-Bestimmungen werden empfohlen.

#### - Andere Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Testosteron mit ACTH oder Corticosteroiden kann die Ödembildung fördern. Daher sind diese Wirkstoffe, insbesondere bei Patienten mit Herz- oder Lebererkrankungen oder bei Patienten, die zu Ödemen neigen, mit Vorsicht anzuwenden.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen: Androgene können die Spiegel des thyroxinbindenden Globulins herabsetzen und somit zu verringerten Gesamt-T4-Serumspiegel und einer erhöhten T3- und T4-Harzaufnahme führen. Die Spiegel der freien Schilddrüsenhormone bleiben jedoch unverändert. Es gibt keine klinischen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Fertilität

Testosteronersatztherapie kann zu einer reversiblen Verminderung der Spermatogenese führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Nebido ist bei Frauen nicht indiziert und darf bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nebido hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Wirkungen, die bei Anwendung von Androgenen auftreten können, siehe auch Abschnitt 4.4.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Nebido sind Akne und Schmerzen an der Injektionsstelle.

Eine pulmonale Mikroembolie öliger Lösungen kann in seltenen Fällen zu Anzeichen und Symptomen wie Husten, Atemnot, Unwohlsein, Hyperhidrose, Schmerzen in der Brust, Schwindel, Sensibilitätsstörungen oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Fälle, die vom Zulassungsinhaber oder den jeweilig Berichtenden unter Verdacht stehen, eine pulmonale Mikroembolie darzustellen, wurden selten sowohl bei klinischen Studien ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$  Injektionen) als auch aus Postmarketing-Erfahrungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über vermutete anaphylaktische Reaktionen nach einer Nebido Injektion berichtet.

Androgene können die Entwicklung eines subklinischen Prostatakarzinoms und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen.

Tabelle 1 zeigt Arzneimittelnebenwirkungen nach MedDRA Systemorganklassen (MedDRA SOCs). Die Häufigkeit basiert auf Daten aus klinischen Studien und wird als häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) definiert. Die Nebenwirkungen wurden in 6 klinischen Studien (N=422) beobachtet und ein zumindest möglicher Zusammenhang mit Nebido in Betracht gezogen.

#### Tabelle der Nebenwirkungen

Tabelle 1: Kategorisierte relative Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Männern, MedDRA SOC – basierend auf gepoolten Daten aus 6 klinischen Studien, N=422 (100.0%), d.h. N=302 hypogonadale Männer, die mit 4 ml TU 250 mg/ml i.m. Injektionen und N=120, die mit 3 ml Injektionen behandelt wurden.

Systemorganklassen	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ )
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Polyzythämie Anstieg des Hämatokrit-Wertes* Anstieg der Erythrozytenzahl* Anstieg des Hämoglobin-Wertes*		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	verstärkter Appetit Anstieg des glycosylierten Hämoglobin Hypercholesterinämie Anstieg der Triglyzeride im Blut Anstieg des Cholesterins im Blut	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Emotionale Störungen	

		Insomnie Unruhe Aggressivität Reizbarkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Migräne Zittern	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Kardiovaskuläre Störungen Hypertension Schwindel	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchitis Sinusitis Husten Dyspnoe Schnarchen Dysphonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		abnorme Leberfunktionstests erhöhte Aspartat-Aminotransferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie Erythem Exanthem <sup>1</sup> Pruritus trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrankung <sup>2</sup> Skelettmuskelsteifheit erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		verminderter Harnfluss Harnverhaltung Störungen des Harntrakts nächtliches Wasserlassen Dysurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Anstieg des prostataspezifischen Antigens abnormer Prostata-Befund benigne Prostatahyperplasie	prostatistische Dysplasie Prostatainduration Prostatitis Störungen der Prostata Störungen der Libido Hodenschmerzen Brustinduration Brustschmerzen Gynäkomastie erhöhtes Estradiol Erhöhung des Testosterons im Blut	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unterschiedliche Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>3</sup>	Müdigkeit Astenie Hyperhidrose <sup>4</sup>	

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			ölige pulmonale Mikroembolie**
--	--	--	--------------------------------------

\* Entsprechende Häufigkeiten wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von testosteron-haltigen Arzneimitteln beobachtet.

\*\* Häufigkeit basiert auf der Anzahl der Injektionen

Der geeignetste MedDRA-Begriff (Version 11.0) wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion zu beschreiben. Synonyme oder in Zusammenhang stehende Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber ebenfalls in Betracht gezogen werden.

- 1 Exanthem einschließlich papulöses Exanthem
- 2 Muskelerkrankung: Muskelkrämpfe, Muskelzerrung und Myalgie
- 3 Unterschiedliche Reaktionen an der Injektionsstelle: Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle
- 4 Hyperhidrose: Hyperhidrose und Nachtschweiß

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pulmonale Mikroembolie öliger Lösungen kann in seltenen Fällen zu Anzeichen und Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrose, Schmerzen in der Brust, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Von der Firma oder dem Meldenden als ölige pulmonale Mikroembolie eingeschätzte Fälle wurden selten bei klinischen Prüfungen ((bei  $\geq 1/10.000$  und  $< 1/1.000$  Injektionen) sowie nach Postmarketing-Erfahrungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich zu den oben erwähnten unerwünschten Reaktionen wurden Nervosität, Feindseligkeit, Schlafapnoe, unterschiedliche Hautreaktionen einschließlich Seborrhoe, vermehrter Haarwuchs, erhöhte Erektionshäufigkeit und in sehr seltenen Fällen Gelbsucht während der Behandlung mit Testosteron-haltigen Präparaten berichtet.

Eine hoch dosierte Anwendung von Testosteronpräparaten bewirkt im Allgemeinen eine reversible Unterbrechung oder Verminderung der Spermatogenese und dadurch eine Abnahme der Hodengröße; eine Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen schmerzhafte Dauererektionen (Priapismus) verursachen. Hoch dosierte oder Langzeit - Anwendung von Testosteron erhöht gelegentlich die Häufigkeit von Wasserretention und Ödemen.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
**Österreich**  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung sind außer dem Absetzen des Arzneimittels oder einer Reduzierung der Dosis keine speziellen therapeutischen Maßnahmen erforderlich.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, 3-Oxoandrostene(4)-Derivate

ATC-Code: G03BA03

Testosteronundecanoat ist ein Ester des natürlich vorkommenden Androgens Testosteron. Die aktive Form Testosteron wird durch Abspaltung der Seitenkette gebildet.

Testosteron ist das wichtigste männliche Androgen, das hauptsächlich in den Hoden und zu einem geringen Umfang in der Nebennierenrinde gebildet wird.

Testosteron ist für die Ausbildung der männlichen Geschlechtsmerkmale während der fetalen, frühkindlichen und pubertären Entwicklung verantwortlich und erhält danach den maskulinen Phänotyp und die androgenabhängigen Funktionen (z. B. Spermatogenese, akzessorische Geschlechtsdrüsen) aufrecht. Darüber hinaus übt es weitere Funktionen aus, beispielsweise in Haut, Muskeln, Skelett, Nieren, Leber, Knochenmark und ZNS.

In Abhängigkeit vom Zielorgan zeigt Testosteron hauptsächlich ein androgenes (z. B. Prostata, Samenbläschen, Epididymis) oder proteinanabolisches Wirkungsspektrum (Muskeln, Knochen, Hämatopoese, Nieren, Leber).

In einigen Organen wirkt Testosteron nach peripherer Umwandlung von Testosteron zu Estradiol. Dieses bindet an die Estrogenrezeptoren des Zellkerns in der Zielzelle, wie z. B. die Hypophysen-, Fett-, Gehirn- und Knochenzellen sowie die Leydig-Zellen des Hodens.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Resorption

Nebido ist ein Depotpräparat mit Testosteronundecanoat. Es wird intramuskulär verabreicht, wodurch der First-pass-Effekt umgangen wird. Nach intramuskulärer Injektion von Testosteronundecanoat als öliger Lösung wird die Verbindung kontinuierlich aus dem Depot freigesetzt und von Serumestern nahezu vollständig in Testosteron und Undecansäure gespalten. Bereits einen Tag nach Verabreichung kann ein Anstieg der Testosteron-Serumspiegel über die Basalwerte gemessen werden.

- Steady-State-Bedingungen

Bei hypogonadalen Männern wurde nach der ersten i.m. Injektion von 1000 mg Testosteronundecanoat ein mittlerer  $C_{max}$ -Wert von 38 nmol/l (11 ng/ml) nach 7 Tagen erreicht. Die zweite Injektion erfolgte 6 Wochen nach der ersten; danach wurden maximale Testosteronwerte von ca. 50 nmol/l (15 ng/ml) erreicht. Bei den drei darauf folgenden Injektionen wurde ein gleich bleibendes Dosierungsintervall von 10 Wochen eingehalten. Der Steady-state wurde zwischen der dritten und fünften Injektion erreicht. Die mittleren  $C_{max}$ - und  $C_{min}$ -Testosteronwerte unter Steady-state-Bedingungen betragen ca. 37 nmol/l (11 ng/ml) bzw. 16 nmol/l (5 ng/ml). Die mediane intra- und interindividuelle Variabilität (Variationskoeffizient, Angabe in %) der  $C_{min}$ -Werte betrug 22 % (Variationsbereich: 9-28 %) bzw. 34 % (Variationsbreite: 25-48 %).

- Verteilung

Im Serum von Männern sind ca. 98 % des zirkulierenden Testosterons an SHBG und Albumin gebunden. Nur die freie Testosteronfraktion gilt als biologisch wirksam. Nach intravenöser Infusion von Testosteron bei älteren Männern wurde eine Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 1,0 l/kg bestimmt.

- Biotransformation

Nach der Esterspaltung des Testosteronundecanoats wird Testosteron auf dem gleichen Weg wie endogen gebildetes Testosteron metabolisiert und ausgeschieden. Die Undecansäure wird durch  $\beta$ -Oxidation auf dem gleichen Weg wie andere aliphatische Carbonsäuren

metabolisiert. Die aktiven Hauptmetaboliten von Testosteron sind Estradiol und Dihydrotestosteron.

- Elimination

Testosteron unterliegt einem extensiven hepatischen und extrahepatischen Metabolismus. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Testosteron erscheinen ca. 90 % der Radioaktivität im Urin als Glucuron- und Schwefelsäurekonjugate und 6 % nach Durchlaufen des enterohepatischen Kreislaufs in den Fäzes. Die renal ausgeschiedenen Produkte enthalten Androsteron und Etiocholanolon. Nach i.m. Verabreichung dieser Depotformulierung beträgt die Halbwertszeit der Freisetzungsrate  $90 \pm 40$  Tage.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxizitätsstudien zeigten nur Wirkungen, die sich aus dem hormonellen Profil von Nebido ergeben.

Testosteron erwies sich *in vitro* im Reverse-Mutations-Test (Ames-Test) und im Hamsteroovazellen-Test als nicht mutagen. In tierexperimentellen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Therapie mit Androgenen und der Entwicklung bestimmter Krebsarten gefunden. Experimentelle Daten bei Ratten zeigten nach Therapie mit Testosteron eine erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen.

Es ist bekannt, dass Sexualhormone die Entwicklung bestimmter, durch bekannte Kanzerogene hervorgerufene Tumore fördern. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Fertilitätsstudien mit Nagetieren und Primaten zeigten, dass die Therapie mit Testosteron die Fertilität dosisabhängig durch Unterdrücken der Spermatogenese vermindern kann.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylbenzoat

Raffiniertes Rizinusöl (zur parenteralen Anwendung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Der Inhalt einer Ampulle ist unmittelbar nach Öffnen der Ampulle zu verwenden

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ampulle

5-ml-Ampullen aus Braunglas (Typ I) mit einem Füllvolumen von 4 ml

Packungsgröße: 1 x 4 ml

Durchstechflasche

6-ml-Braunglasflasche (Typ I) mit grauem Brombutylinjektionsstopfen (mit Folie beschichtetes ETFE) und Bördelkappe mit einem Füllvolumen von 4 ml

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei niedrigen Lagerungstemperaturen kann es zu vorübergehenden Veränderungen (wie z. B. höhere Viskosität, Ausfällungen) der öligen Lösung kommen. Wenn die Ampullen kühl gelagert werden, müssen diese vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmt werden.

Die Injektionslösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen; nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

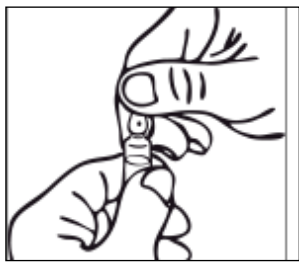
Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### Ampulle

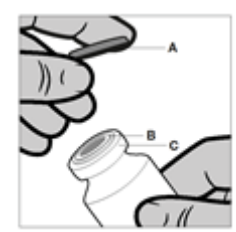
*Hinweise zur Handhabung der OPC (One-Point-Cut) Brech-Punkt-Ampulle:*

Aufgrund der vorgritzten Kerbe unterhalb des farbigen Punktes der Ampulle ist es nicht erforderlich, den Ampullenhals zu feilen. Vor dem Öffnen der Ampulle ist sicherzustellen, dass die gesamte Lösung aus dem oberen Teil der Ampulle in den unteren Teil geflossen ist. Beide Hände sind zum Öffnen zu benutzen; während der untere Teil der Ampulle von einer Hand gehalten wird, bricht die andere Hand den oberen Teil der Ampulle entgegengesetzt der Richtung des farbigen Punktes ab.



### Durchstechflasche

Die Durchstechflasche ist nur zur Einmalentnahme bestimmt. Der Inhalt der Durchstechflasche ist sofort nach Aufziehen der Spritze intramuskulär zu injizieren. Nach Entfernen der Plastikkappe (A) dürfen der Metallring (B) oder der Bördelverschluss nicht entfernt werden (C).



Mariahilfer Straße 123/TOP 341  
1060 Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25516

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.09.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.11.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2024

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig