

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nebido® 1000 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzylbenzoat.

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Inhalt einer Ampulle/Durchstechflasche Nebido® (entsprechend 1000 mg Testosteronundecanoat) wird im Abstand von 10 bis 14 Wochen injiziert. Injektionen in dieser Häufigkeit können ausreichende Testosteronspiegel aufrechterhalten und führen nicht zur Kumulation.

Beginn der Therapie

Vor Beginn und während der Einleitung der Therapie 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 minimal 6 Wochen reduziert werden. Mit einer solchen Aufsättigungsdosis können schneller ausreichende Steady-state-Testosteronspiegel erreicht werden.

Erhaltungstherapie und Individualisierung der Therapie

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 zu hohen Serumspiegeln kann eine Verlängerung des Injektionsintervalls in Betracht gezogen werden.

Besondere Gruppen

Kinder und Jugendliche

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).

Ältere Patienten

Begrenzte Daten deuten daraufhin, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht notwendig ist (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer Leberschädigung

Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Die Anwendung von Nebido® ist kontraindiziert bei Männern mit früheren oder bestehenden Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit einer Nierenschädigung

Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Die Injektion muss sehr langsam (über zwei Minuten) erfolgen. Nebido® ist nur zur intramuskulären Injektion bestimmt. Es ist darauf zu achten, dass Nebido® unter Einhaltung der für intramuskuläre Injektionen üblichen Vorsichtsmaßnahmen tief in den Gesäßmuskel injiziert wird. Dabei muss besonders darauf geachtet werden, dass intravasale Injektionen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 „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

Die Anwendung von Nebido® bei Kindern und Jugendlichen wird 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 Testosterons im Blut bestätigt werden.

Ältere Patienten

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit mit der Anwendung von Nebido® bei Patienten über 65 Jahren vor. Gegenwärtig gibt es keinen Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Testosteron-Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinken.

Medizinische Untersuchung und Laboruntersuchungen

Medizinische Untersuchung

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 durchgeführt werden, bei älteren Patienten und bei Risikopatienten (mit bestimmten klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) zweimal pro Jahr. Nationale Richtlinien zur Überwachung der Sicherheit unter Testosteronersatztherapie müssen berücksichtigt werden.

Laboruntersuchungen

Die Testosteron-Serumspiegel sind vor Beginn und während der Therapie regelmäßig zu bestimmen. Der Arzt sollte die Dosis auf den einzelnen Patienten individuell anpassen, um die Aufrechterhaltung eugonadaler Testosteron-Serumspiegel sicherzustellen. Bei Patienten unter Androgen-Langzeittherapie sollen auch die folgenden Laborparameter regelmäßig überprüft werden: Hämoglobin, 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, mit Vorsicht angewandt werden. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßig den Kalziumspiegel im Serum zu kontrollieren.

Es wurden Fälle von benignen und malignen Lebertumoren bei Anwendern von hormonalen Substanzen, z. B. androgenen Verbindungen, berichtet. Wenn bei Männern, die Nebido® anwenden, schwere Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte 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 verursachen, charakterisiert durch Ödeme, die mit oder ohne kongestive Herzinsuffizienz einhergehen können. In diesem Fall muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden nicht durchgeführt. Daher darf eine Testosteronersatztherapie bei diesen Patienten nur mit Vorsicht erfolgen.

Herzinsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zu Ödemen neigen, z. B. im Falle einer schweren kardialen, hepatischen oder renalen Insuffizienz oder einer ischämischen Herzkrankung, da die Behandlung mit Androgenen die Natrium- oder Wasserretention verstärken kann. Im Falle ernsthafter Komplikationen, die durch Ödeme mit oder ohne kongestive Herzinsuffizienz charakterisiert sind, muss die Therapie sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken. Nebido® sollte daher bei Männern mit arterieller Hypertonie mit Vorsicht angewandt werden.

Blutgerinnungsstörungen

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

Es wurde berichtet, dass Testosteron und seine Derivate die Wirkung von Coumarin abgeleiteter oraler Antikoagulantien 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 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 androgenbehandelten Patienten, die nach der Testosteronersatztherapie normale Testosteron-Plasmaspiegel erreichen, kann es zu einer verbesserten Insulinempfindlichkeit kommen. Daher könnte es erforderlich sein die Dosierung blutzuckersenkender Mittel zu reduzieren.

Bestimmte klinische Symptome, wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, langanhaltende oder häufige Erektionen,

können auf eine übermäßige Androgenexposition hinweisen und erfordern eine Dosisanpassung.

Eine vorbestehende Schlafapnoe kann sich verstärken.

Nebido® sollte auf Dauer abgesetzt werden, wenn die Symptome einer übermäßigen Androgenexposition persistieren oder während der Therapie in dem empfohlenen Dosierungsregime 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® exakt intramuskulär und sehr langsam (über zwei Minuten) injiziert werden. Eine pulmonale Mikroembolie mit öligen Lösungen kann in seltenen Fällen zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrosis, thorakalen Schmerzen, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Der Patient muss deshalb während und unmittelbar nach jeder Injektion beobachtet werden, damit eine rechtzeitige Erkennung von Anzeichen und Symptomen einer öligen pulmonalen Mikroembolie möglich ist. Die Behandlung erfolgt gewöhnlich mit unterstützenden Maßnahmen, z. B. durch zusätzliche Sauerstoffgabe.

Es wurden Verdachtsfälle von anaphylaktischen Reaktionen im Anschluss an eine Nebido®-Injektion berichtet.

Information zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält 2000 mg Benzylbenzoat in jeder 4 ml Ampulle/Durchstechflasche entsprechend 500 mg/ml.

Die Anwendung von Nebido® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Androgene, wie in Nebido® enthalten, sind nicht dazu geeignet, bei gesunden Personen die Muskelentwicklung zu fördern oder die körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern.

Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Nebido® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

Es wurde berichtet, dass Testosteron und seine Derivate die Wirkung von Coumarin abgeleiteter oraler Antikoagulantien steigern. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, ist daher eine engmaschige 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

Die Testosteronersatztherapie kann die Spermatogenese reversibel unterdrücken (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

Nebenwirkungen, 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 mit öligen Lösungen kann in seltenen Fällen zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrosis, thorakalen Schmerzen, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Es wurden selten Verdachtsfälle von öligen pulmonalen Mikroembolien von der Firma oder den Berichterstellern sowohl aus klinischen Studien (bei $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ Injektio-

nen) als auch aus Post-Marketing-Erfahrungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden Verdachtsfälle von anaphylaktischen Reaktionen im Anschluss an eine Nebido®-Injektion berichtet.

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

In der Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen (ADRs) nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgeführt (MedDRA SOCs). Die Häufigkeiten basieren auf klinischen Studien und sind definiert als Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$). Die Nebenwirkungen wurden in 6 klinischen Studien dokumentiert (N = 422) und mindestens als „möglicherweise hervorgerufen durch Nebido®“ eingestuft.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Siehe Tabelle 1 auf Seite 4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine pulmonale Mikroembolie mit öligen Lösungen kann in seltenen Fällen zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrosis, thorakalen Schmerzen, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Es wurden selten Verdachtsfälle von öligen pulmonalen Mikroembolien von der Firma oder den Berichterstellern sowohl aus klinischen Studien (bei $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ Injektionen) als auch aus Post-Marketing-Erfahrungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Nebenwirkungen wurde während der Behandlung mit testosteronehaltigen Präparaten über Nervosität, Feindseligkeit, Schlafapnoe, verschiedene Hautreaktionen einschließlich Seborrhoe, verstärkten Haarwuchs, erhöhte Erektionshäufigkeit und sehr selten über Gelbsucht 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. Eine hoch dosierte Therapie oder Langzeittherapie mit Testosteron führt gelegentlich zu gehäuften Auftreten 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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-Oxoandrost(4)-Derivate, ATC-Code: G03BA03

Testosteronundecanoat ist ein Ester des natürlich vorkommenden Androgens Testosteron. Die Wirkform Testosteron wird durch Abspaltung der Seitenkette gebildet. Testosteron ist das wichtigste männliche Androgen. Es wird hauptsächlich in den Hoden und in geringem Umfang auch in der Nebennierenrinde gebildet.

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 proteinanaboles Wirkungsspektrum (Muskeln, Knochen, Hämatopoese, Nieren, Leber).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nebido® ist ein Depotpräparat mit Testosteronundecanoat. Es wird intramuskulär appliziert, wodurch der First-Pass-Effekt umgangen wird. Nach intramuskulärer Injektion der öligen Lösung wird Testosteronundecanoat allmählich aus dem Depot freigesetzt und von Serumesterasen nahezu vollständig in Testosteron und Undecansäure gespalten. Einen Tag nach der Anwendung kann ein Anstieg des Testosteron-Serumspiegels über den Basalwert gemessen werden.

Steady-state-Bedingungen

Bei hypogonadalen Männern wurden nach der ersten intramuskulären Injektion von 1000 mg Testosteronundecanoat mittlere C_{max} -Werte 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 % (Variationsbreite: 9–28 %) bzw. 34 % (Variationsbreite: 25–48 %).

Verteilung

Im Serum von Männern sind ca. 98 % des zirkulierenden Testosterons an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Nur der ungebundene Testosteronanteil gilt als biologisch wirksam. Nach intravenöser Infusion von Testosteron bei älteren Männern betrug die Eliminationshalbwertszeit etwa eine Stunde und das scheinbare Verteilungsvolumen ca. 1,0 l/kg.

Biotransformation

Testosteronundecanoat wird nach Spaltung des Esters als Testosteron auf dem gleichen Weg wie endogen gebildetes Testosteron metabolisiert und ausgeschieden. Die Undecansäure wird durch β -Oxidation auf dem gleichen Weg wie andere aliphatische Carbonsäuren metabolisiert. Die aktiven Hauptmetaboliten von Testosteron sind Estradiol und Dihydrotestosteron.

Elimination

Testosteron unterliegt einer extensiven hepatischen und extrahepatischen Metabolisierung. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Testosteron erscheinen ca. 90 % der Radioaktivität im Urin als Glukuron- und Schwefelsäurekonjugate; 6 % erscheinen nach Durchlaufen des enterohepatischen Kreislaufs in den Fäzes. Die renal ausgeschiedenen Produkte enthalten Androsteron und Etiocholanolon. Nach intramuskulärer Anwendung dieser Depotformulierung beträgt die Halbwertszeit der Freisetzungsrate 90 ± 40 Tage.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien ergaben keine anderen Wirkungen als jene, die auf der Basis des hormonellen Profils von Nebido® erklärt werden können.

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 Androgenbehandlung und der Entwicklung bestimmter Krebsarten gefunden. Experimentelle Daten bei Ratten zeigten nach Behandlung mit Testosteron eine erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylbenzoat,
Raffiniertes Rizinusöl

Tabelle 1: Relative Häufigkeiten von Nebenwirkungen bei Männern, kategorisiert nach MedDRA SOC, basierend auf den zusammengefassten Daten von sechs klinischen Studien, N = 422 (100,0 %), das heißt N = 302 Männer mit Hypogonadismus wurden mit i. m. Injektionen von 4 ml und N = 120 mit 3 ml Testosteronundecanoat 250 mg/ml behandelt.

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Polyzythämie, Anstieg des Hämatokrit*, Anstieg der Erythrozyten*, Anstieg des Hämoglobins*		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	Appetitzunahme, Anstieg des Glykohämoglobins, Hypercholesterinämie, Anstieg der Triglyceride im Blut, Anstieg des Cholesterins im Blut	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, emotionale Störung, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, Reizbarkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne, Tremor	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	kardiovaskuläre Störung, Hypertonie, Schwindel	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchitis, Sinusitis, Husten, Dyspnoe, Schnarchen, Dysphonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe, Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		anormale Leberfunktionswerte, Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie, Erythem, Hautausschlag ¹ , Pruritus, trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelstörung ² , Steifigkeit in der Skelettmuskulatur, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Abnahme des Harnflusses, Harnverhaltung, Harnwegsstörung, Nykturie, Dysurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Anstieg des prostataspezifischen Antigens, abnormaler Untersuchungsbefund der Prostata, benigne Prostatahyperplasie	Prostatadysplasie, Verhärtung der Prostata, Prostatitis, Prostatastörungen, Störung der Libido, Hodenschmerzen, Verhärtung der Brust, Brustschmerz, Gynäkomastie, Anstieg des Estradiols, Anstieg des Testosterons im Blut	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verschiedene Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle ³	Müdigkeit, Asthenie, Hyperhidrosis ⁴	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Pulmonale Öl-Mikroembolie**

* Eine vergleichbare Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wurde auch in Verbindung mit der Anwendung anderer testosteronhaltiger Produkte beobachtet.

** Die Häufigkeitsangabe bezieht sich auf die Anzahl der Injektionen

Der MedDRA-Begriff, der sich am besten eignet, um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, ist aufgeführt. Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten jedoch auch berücksichtigt werden.

¹ Hautausschlag, einschließlich papulöser Hautausschlag

² Muskelstörung: Muskelkrampf, Muskelzerrung und Muskelschmerzen

³ Verschiedene Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle: Schmerzen an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle, Hämatome an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle

⁴ Hyperhidrosis: Hyperhidrosis und Nachtschweiß

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem Öffnen angewendet werden.

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-Braunglasampulle (Typ I) mit einem Füllvolumen von 4 ml
Packungsgröße: 1 × 4 ml

Durchstechflasche

6 ml-Braunglasdurchstechflasche (Typ I) mit grauem Bromobutylinjektionsstopfen (mit Folie beschichtetes ETFE) und Bördelkappe mit einem Füllvolumen von 4 ml
Packungsgröße: 1 × 4 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei kalten Lagertemperaturen können sich die Eigenschaften dieser ölbasierten Lösung vorübergehend ändern (z. B. höhere Viskosität, Trübung). Bei Lagerung bei kalter Temperatur sollte das Produkt vor Gebrauch auf Raum- oder Körpertemperatur gebracht werden.

Die zur intramuskulären Injektion bestimmte Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen; nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Reste sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Ampulle

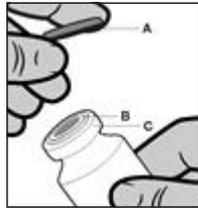
Hinweise zur Handhabung der OPC (One-Point-Cut) Brech-Punkt-Ampulle:

Aufgrund der vorgeritzten 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 entgegen der Punkttrichtung ab.



Durchstechflasche

Die Durchstechflasche ist nur zur Einmalentnahme bestimmt. Der Inhalt einer Ampulle muss intramuskulär sofort injiziert werden, nachdem er in die Spritze aufgezogen wurde. Nach dem Entfernen der Kunststoffkappe (A) nicht den Metallring (B) oder die Bördelkappe (C) entfernen.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen

Postanschrift:
Grünenthal GmbH
52099 Aachen

Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112

E-Mail: service@grunenthal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60074.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. September 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:
08. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt