

Nebido® (riassunto a cura della farmacia vaticana, per l'uso interno della farmacia)

COMPOSIZIONE: a. Principio attivo: Testosterone undecanoato; b. Eccipienti:

Benzile benzoato, olio di ricino qb. ad solutionem

FORMA FARMACEUTICA E QUANTITÀ DI PRINCIPIO ATTIVO PER UNITÀ:

Una fiala di 4 ml di soluzione iniettabile contiene 1000 mg di testosterone undecanoato (250 mg di testosterone undecanoato per 1 ml).

INDICAZIONI/CAMPI D'APPLICAZIONE: Terapia sostitutiva con testosterone nel ipogonadismo primario e secondario nei soggetti maschi.

DOSAGGIO/UTILIZZO:

1 fiala di Nebido (corrispondente a 1000 mg di testosterone undecanoato) viene iniettata per 10 fino a 14 settimane. Le iniezioni fatte con questa frequenza portano a una concentrazione sufficientemente alta di testosterone e in genere non danno luogo ad accumulo.

Le iniezioni devono essere eseguite molto lentamente. Nebido viene iniettato esclusivamente per via intramuscolare, si deve assolutamente evitare una somministrazione intravasale.

Inizio di trattamento: Prima di iniziare il trattamento si deve procedere alla determinazione della concentrazione sierica di testosterone. (vedere "Avvertimenti e precauzioni"). Il primo intervallo tra iniezioni può essere accorciato ad un minimo di 6 settimane. Con questa posologia iniziale si raggiunge rapidamente la concentrazione di steady state.

Trattamento individuale: Si raccomanda di controllare occasionalmente la concentrazione di testosterone sierico verso la fine dell'intervallo. Se esso risulta inferiore ai valori normali, questo indica che è necessaria una riduzione dell'intervallo tra le iniezioni. La distanza tra le singole somministrazioni dovrebbe rimanere nel range tra 10-14 settimane.

CONTROINDICAZIONI: Non si può utilizzare Nebido nelle seguenti condizioni:

- carcinoma prostatico androgeno-dipendente o carcinoma della ghiandola mammaria nel maschio;
- ipercalcemia da tumore maligno;
- tumore epatico nell'anamnesi o in atto;
- ipersensibilità nei confronti del principio attivo o di uno qualsiasi degli eccipienti,
- sesso femminile;

AVVERTIMENTI E PRECAUZIONI:

Prima di iniziare il trattamento si deve eseguire un check-up medico completo. I pazienti in età avanzata trattati con androgeni, possono presentare un rischio maggiore di sviluppare iperplasia prostatica. Pur non essendoci al momento presente indicazioni evidenti che gli androgeni possano causare carcinoma prostatico, possono però accelerare lo sviluppo di carcinoma prostatico già in atto. Per questo motivo, si deve escludere prima di iniziare la terapia con testosterone la presenza di un carcinoma prostatico. In corso di questo trattamento, sono indicati regolari controlli della prostata. Durante una terapia androgenica a lungo termine, si devono controllare regolarmente l'emoglobina e l'ematocrito, per scoprire (ndt. precocemente) segni di una policitemia (vedere nel capitolo "Effetti indesiderati").

Raramente, dopo utilizzo di prodotti ormonali, come testosterone, sono stati osservati tumori epatici benigni e ancor più raramente quelli maligni, che sporadicamente hanno determinato emorragie intraddominali pericolose per la vita.

Se dovessero insorgere forti disturbi nella zona dell'addome superiore, un ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale si deve considerare anche un tumore epatico.

Si richiede prudenza nei Pazienti che hanno la tendenza alla formazione degli edemi, per esempio quelli affetti da insufficienza cardiaca; Pazienti che soffrono di cefalee e di epilessia. Gli studi clinici sul Nebido nei bambini e giovani sotto 18 anni non sono stati eseguiti. Nei bambini, oltre la virilizzazione, il testosterone può determinare un'accelerazione di crescita e di maturazione ossea, una chiusura precoce delle epifisi e di conseguenza una riduzione di statura finale. Vi è anche la possibilità che insorga l'acne.

Possono aumentare i disturbi di apnea notturna.

Gli androgeni non sono adeguati per promuovere la crescita muscolare nelle persone sane o per migliorare la performance fisica dell'organismo.

Le soluzioni oleose, come Nebido, si devono iniettare esclusivamente per via intramuscolare e molto lentamente. Le reazioni di breve durata, che insorgono raramente durante l'iniezione o immediatamente dopo (stimolo a tossire, attacco di tosse, dispnea), come insegna l'esperienza, possono essere evitate iniettando il prodotto in modo marcatamente lento. Se nonostante ciò, queste manifestazioni dovessero comunque manifestarsi, esse possono essere segni di una ipersensibilità.

Il Paziente deve essere avvisato sul da farsi se dovesse insorgere il fenomeno di priapismo (erezione persistente e dolorosa senza precedente stimolazione sessuale=vedere "Reazioni indesiderate"). La somministrazione intramuscolare nei Pazienti con coagulopatie congenite o acquisite richiede in genere prudenza
Interazioni: Gli androgeni possono aumentare l'azione ipoglicemizzante di insulina. In queste circostanze si deve adattare la posologia della terapia antidiabetica.

I farmaci che possono indurre gli enzimi microsomiali, come per esempio i barbiturici, possono determinare un aumentato clearance di testosterone.

Gli androgeni possono influenzare il metabolismo di altri medicinali di cui concentrazioni plasmatiche e tissutali possono subire delle alterazioni. Per esempio, si riferisce l'aumento della concentrazione sierica di ossibutazione. Si segnala inoltre, che il testosterone e i suoi derivati aumentano l'attività degli anticoagulanti orali, di cui dosaggio deve essere riadattato.

GRAVIDANZA, ALLATTAMENTO: Nebido è destinato solo ad uso nei Pazienti di sesso maschile. Nebido non è indicato per le donne. In nessun caso si deve usare testosterone nelle donne gravide o che allattano. Non sono stati condotti studi clinici sugli effetti di questa medicina nelle donne.

EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI CONDURRE AUTOVEICOLI E DI UTILIZZARE DEI MACCHINARI: Non sono stati condotti alcuni studi al riguardo. Non si sa se il testosterone abbia effetti sulla capacità di condurre degli autoveicoli e di utilizzare dei macchinari.

REAZIONI INDESIDERATE: **Negli studi clinici** sono emersi seguenti reazioni indesiderate connesse all'impiego di Nebido:

Disturbi Gastrointestinali: diarrea (1%); *Sistema muscolo-scheletrico:* dolori alle estremità (1%) e artralgie (1%); *Disturbi del sistema nervoso:* Stordimento (2%), aumento di sudorazione (1%) e cefalea (1%).

Apparato respiratorio: disturbi respiratori (1%); *Disturbi della funzionalità della cute e del tessuto sottocutaneo:* Dolore al petto (2%), acne (2%), ginecomastia (1%), prurito (1%) e reazioni cutanee (1%); *Disturbi della funzionalità del sistema riproduttivo e della ghiandola mammaria:* dolori testicolari (1%), alterazioni di prostata (1%).

Disturbi generali e reazioni nel luogo di somministrazione:

Dolori (9%) ed ematoma sottocutaneo (1%) nel sito di iniezione.

Nella letteratura vengono riferite seguenti reazioni indesiderate connesse all'impiego di preparati contenenti il testosterone:

Disturbi a carico del sistema ematico e linfatico: rari casi di policitemia.

Disturbi di metabolismo di alimentazione: aumento ponderale.

Sistema muscolo-scheletrico: crampi muscolari.

Disturbi a carico del sistema nervoso: nervosismo, aggressività e depressione.

Sistema respiratorio: apnea notturna.

Disturbi delle funzioni epato-biliari : nei casi molto rari ittero e alterazione dei valori epatici.

Disturbi della funzionalità della cute e del tessuto sottocutaneo: possono insorgere diverse reazioni cutanee, come acne, seborrea e perdita di capelli.

Disturbi della funzionalità del sistema riproduttivo e della ghiandola mammaria: alterazioni della libido, erezioni frequenti. Durante il trattamento sostitutivo con testosterone, raramente può verificarsi il fenomeno di priapismo (erezione persistente e dolorosa senza precedente stimolazione sessuale). Priapismo può determinare danno irreversibile al pene e richiede trattamento d'urgenza da parte di uno specialista urologo.

Durante un trattamento con testosterone ad alti dosaggi c'è da aspettarsi una sospensione reversibile o diminuzione della spermatogenesi e in seguito una diminuzione della grandezza dei testicoli.

Nei Pazienti con carcinoma della prostata, il testosterone può favorire la crescita tumorale.

Disturbi generalizzati e reazioni al sito d'iniezione: Un trattamento con testosterone a dosaggi elevati o protratto nel tempo, delle volte innalza la tendenza alla ritenzione idrica e alla formazione di edemi; possono insorgere reazioni al sito d'iniezione e reazioni di ipersensibilità.

SOVRADOSAGGIO: In caso di sovradosaggio, oltre la sospensione della medicina o la riduzione del dosaggio non sono richieste alcune misure terapeutiche particolari.

PROPRIETÀ/EFFETTI:

Meccanismo d'azione e farmacodinamica: Testosterone undecanoato è un estere di testosterone: androgeno normalmente presente nell'organismo. La forma attiva (ndt. il metabolita attivo), il testosterone, deriva dal distacco della catena laterale. Testosterone è il più importante androgeno maschile, viene sintetizzato innanzitutto nei testicoli e solo in piccola parte anche a livello della corteccia surrenalica. Testosterone è responsabile del normale sviluppo dei caratteri maschili durante la fase fetale, la prima infanzia e dello sviluppo puberale. Questo ormone serve anche dopo per mantenere il fenotipo maschile e per le funzioni dipendenti da androgeni (come la spermatogenesi e le ghiandole sessuali accessorie). Esso esercita la sua funzione anche sulla cute, sui muscoli, sullo scheletro, sui reni, sul fegato, sul midollo e sul sistema nervoso centrale.

La secrezione insufficiente di testosterone porta nei maschi all'ipogonadismo, caratterizzato da basse concentrazione sieriche di testosterone. I sintomi associati a questa condizione sono tra l'altro impotenza, diminuzione del desiderio sessuale, stanchezza, umore depresso, mancato o incompleto sviluppo o regressione di caratteri sessuali secondari e un aumento del rischio di osteoporosi.

Gli androgeni vengono utilizzati per innalzare basso livello di testosterone e per migliorare la sintomatologia connessa.

A seconda dell'organo bersaglio, lo spettro d'azione di testosterone è principalmente androgenico (per esempio a livello di prostata, vescicole seminali, epididimo) o proteino-anabolizzante (per esempio a livello dei muscoli, delle ossa, dell'emopoiesi, dei reni, del

fegato). L'azione di testosterone su alcuni organi si basa sulla trasformazione periferica di testosterone in estradiolo, che successivamente viene legato da recettori di estrogeni a livello del nucleo cellulare (ad esempio questo è il caso dell'ipofisi, del tessuto adiposo, del encefalo, delle ossa e delle cellule di Leydig. Nei Pazienti affetti da ipogonadismo, gli androgeni riducono la massa grassa, innalzano la massa magra, rafforzano la forza muscolare e prevengono la perdita dell'osso. Gli androgeni possono migliorare le funzioni sessuali e mediante l'innalzamento del tono dell'umore possono svolgere un effetto psicotropo positivo.

DATI PRECLINICI:

Su testosterone undecanoato è stato eseguito soltanto un numero ridotto di test specifici di tossicità. Ma siccome dallo stesso testosterone undecanoato dopo la scissione del legame esterico, viene liberato il testosterone, il metabolita attivo, le valutazioni possono basarsi anche sui risultati di studi su testosterone libero o altri esteri di testosterone, di cui tossicità acuta e cronica sono basse.

Potere mutageno(mutageno) e potere di sviluppare i tumori(cancerogeno):

Gli studi in vitro e in vivo riguardanti mutagenesi di testosterone undecanoato e di testosterone, non danno alcuna indicazione di un possibile potere mutageno di queste sostanze. Testosterone e i suoi esteri negli studi sui roditori promuovono i tumori ormono-dipendenti. Bisogna fare conti con il fatto che in linea generale gli ormoni sessuali aumentano la crescita di certi tessuti che rispondono agli ormoni e di certi tumori.

Tossicità sul sistema riproduttivo:

Gli studi di fertilità su roditori e primati hanno dimostrato, che il trattamento con il testosterone compromette la fertilità attraverso la soppressione dose-dipendente della spermatogenesi. Non sono però stati osservati effetti letali per il feto o embriotossici, nella discendenza di animali maschi trattati con il testosterone.

L'impiego di Nebido può in determinati stadi di sviluppo diventare causa di virilizzazione di feti di sesso femminile. Negli studi embriotossici e soprattutto in quelli sulla teratogenicità non sono stati però riscontrati altri segni di effetto negativo sullo sviluppo di organi

Tollerabilità locale: Per quanto riguarda la tollerabilità locale, negli esperimenti sugli animali ai quali veniva somministrato soltanto il solvente, non è stato riscontrato che esso provochi alcun aumento di irritabilità locale. Il solvente impiegato nella preparazione di Nebido, da anni trova applicazione in numerose formulazioni ad uso umano. Fino ad oggi non è stato trovato alcun effetto irritante locale, che ne sconsiglierebbe l'impiego.

ALTRI CONSIGLI:

Incompatibilità: Non sono stati condotti studi di compatibilità e perciò Nebido non può essere miscelato con altri medicinali.

Validità: Utilizzare il prodotto solo fino alla data di scadenza indicata sulla confezione con la sigla «EXP».

Indicazioni particolari circa la conservazione:

Non conservare a temperature superiori a 30°C ; non congelare.

Indicazioni riguardanti la manipolazione del prodotto: dopo l'apertura della fiala, il contenuto deve essere somministrato immediatamente.

Autorizzazione: 56'813 (Swissmedic); *Proprietario di autorizzazione:* Schering (Schweiz) AG, 6341 Baar

Informazioni aggiornate per: febbraio 2004