

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEBIDO 1000 mg/4 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable contient 250 mg d'undécanoate de testostérone (correspondant à 157,9 mg de testostérone).

Chaque ampoule/flacon contient 4 ml de solution injectable soit 1000 mg d'undécanoate de testostérone (correspondant à 631,5 mg de testostérone).

Excipient à effet notoire : benzoate de benzyle (2000 mg par ampoule/flacon).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution huileuse limpide incolore à brun-jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement substitutif des hypogonadismes masculins, quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (voir rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Injecter une ampoule/un flacon de NEBIDO (correspondant à 1000 mg d'undécanoate de testostérone) toutes les 10 à 14 semaines. Des injections à cette fréquence permettent de maintenir des taux de testostérone suffisants et n'entraînent pas d'accumulation.

Début du traitement

Le taux de testostérone sérique doit être mesuré avant le début du traitement et au cours de la phase d'instauration. En fonction du taux de testostérone sérique et des symptômes cliniques, l'intervalle après la première injection peut être réduit à un minimum de six semaines au lieu de l'intervalle recommandé de 10 à 14 semaines pour le traitement d'entretien. Cette dose de charge permettra d'atteindre plus rapidement les concentrations sériques de testostérone suffisantes.

Suivi et individualisation du traitement

L'intervalle recommandé entre les injections est de 10 à 14 semaines. Un suivi attentif des taux de testostérone sérique est nécessaire au cours du traitement d'entretien. Il est conseillé de mesurer régulièrement le taux de testostérone sérique. Ces mesures doivent être réalisées à la fin de l'intervalle entre deux injections et en tenant compte des signes cliniques. Ces taux sériques doivent se situer dans le tiers inférieur des valeurs normales. Des taux sériques inférieurs à la normale indiquent la nécessité de réduire l'intervalle entre 2 injections. En cas de taux élevés, on peut envisager d'augmenter l'intervalle entre 2 injections.

Populations particulières

Population pédiatrique

NEBIDO n'est pas indiqué chez l'enfant ni l'adolescent et n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les garçons de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Des données limitées ne suggèrent pas la nécessité d'adapter les doses chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation de NEBIDO est contre-indiquée chez l'homme en cas de tumeur hépatique ou d'antécédents de tumeur hépatique (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Mode d'administration

Voie intramusculaire.

Les injections doivent être administrées très lentement (pendant plus de 2 minutes). NEBIDO doit uniquement être injecté par voie intramusculaire. Il faut prêter attention à injecter NEBIDO profondément dans le muscle fessier en suivant les précautions d'usage pour les injections intramusculaires. Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter une injection intravasculaire (voir le paragraphe « Administration » en rubrique 4.4). Le contenu de l'ampoule/du flacon doit être administré par voie intramusculaire immédiatement après ouverture (pour l'ampoule, voir en rubrique 4.6 les instructions pour une ouverture sécurisée de l'ampoule).

4.3. Contre-indications

NEBIDO est contre-indiqué chez l'homme en cas de :

- cancer androgéno-dépendant de la prostate ou des glandes mammaires chez l'homme,
- présence ou antécédents de tumeurs hépatiques,
- hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique 6.1).

L'utilisation de NEBIDO est contre-indiquée chez les femmes.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de NEBIDO n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Le traitement par NEBIDO ne doit être débuté que si un hypogonadisme (hypo ou hypergonadotrophique) a été confirmé et si les autres étiologies pouvant être à l'origine de la symptomatologie ont été exclues. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie.

Patients âgés

L'expérience disponible concernant la sécurité et l'efficacité de NEBIDO utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.

Examen médical et examens biologiques

Examen médical

Avant d'instaurer un traitement par la testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écartier tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être effectuée selon les méthodes usuelles recommandées (toucher rectal et dosage du PSA - antigène spécifique de la prostate), au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par la testostérone et deux fois par an chez les sujets âgés et les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux). Les recommandations en vigueur pour le suivi de la tolérance d'un traitement substitutif en testostérone doivent être prises en considération.

Examens biologiques

Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.

Chez les patients recevant un traitement androgénique au long cours, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine, hématicrite, fonction hépatique et bilan lipidique (voir rubrique 4.8).

En raison de la variabilité des résultats d'analyse entre les différents laboratoires, tous les dosages de testostérone doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.

Tumeurs

Les androgènes pourraient accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

NEBIDO doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lié à des métastases osseuses. Il est recommandé d'assurer un suivi régulier de la calcémie chez ces patients.

Des cas de tumeurs hépatiques bénignes et malignes ont été rapportés chez des patients recevant un traitement hormonal comme les androgènes. En cas de douleurs abdominales sévères, d'augmentation de volume du foie, ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez les hommes traités par NEBIDO, une tumeur hépatique doit être considérée dans le diagnostic différentiel.

Insuffisance cardiaque, hépatique et rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer l'efficacité et la tolérance de NEBIDO chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, NEBIDO doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance cardiaque

NEBIDO doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés aux œdèmes, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, car le traitement par des androgènes peut entraîner une rétention hydrosodée. En cas de complications sévères caractérisées par un œdème avec ou sans insuffisance cardiaque congestive, le traitement doit être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.8).

La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, NEBIDO doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension.

Troubles de la coagulation

En règle générale, les restrictions à l'utilisation d'injections intramusculaires chez les patients ayant des troubles acquis ou héréditaires de la coagulation sanguine doivent être observées.

La testostérone et ses dérivés peuvent majorer l'activité des anticoagulants oraux dérivés de la coumarine (voir également la rubrique 4.5).

La testostérone doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de thrombophilie ou présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV) car des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés chez ces patients sous traitement par testostérone lors d'études et de suivis post-commercialisation (par exemple : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose oculaire). Chez les patients atteints de thrombophilie, des cas de TEV ont été rapportés même sous traitement anticoagulant. Par conséquent, la poursuite du traitement par la testostérone après un premier événement thrombotique doit être évaluée attentivement. En cas de poursuite du traitement, d'autres mesures doivent être prises afin de réduire au maximum le risque de TEV.

Autres

NEBIDO doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et de migraine, leur état pouvant s'aggraver sous traitement.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez les patients traités par androgène et ayant des taux plasmatiques de testostérone normaux sous traitement. Par conséquent, il peut être nécessaire de réduire la dose des agents hypoglycémisants.

Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner de concentrations sériques d'androgènes trop importantes et nécessiter une adaptation posologique.

Une apnée du sommeil préexistante peut s'aggraver sous traitement.

Les athlètes recevant un traitement de substitution à la testostérone pour hypogonadisme masculin primaire ou secondaire doivent être informés que ce médicament contient une substance active susceptible d'entraîner une réaction positive lors de tests antidopage.

Les androgènes ne sont pas recommandés pour développer la masse musculaire des sujets en bonne santé, ni pour augmenter les capacités physiques.

NEBIDO doit être arrêté définitivement si des symptômes liés à des concentrations sériques d'androgènes trop importantes persistent ou réapparaissent en cours de traitement avec le schéma d'administration recommandé.

Abus médicamenteux et dépendance

La testostérone a fait l'objet d'utilisations abusives, généralement à des doses supérieures à celles recommandées dans l'indication approuvée et en association avec d'autres stéroïdes androgènes anabolisants. L'utilisation abusive de testostérone et d'autres stéroïdes androgènes anabolisants peut provoquer des effets indésirables graves incluant : des événements cardiovasculaires (avec issue fatale dans certains cas), hépatiques et/ou psychiatriques. L'utilisation abusive de testostérone peut entraîner une dépendance et des symptômes de sevrage en cas de réduction significative de la dose ou d'interruption brutale de l'utilisation. L'utilisation abusive de testostérone et d'autres stéroïdes androgènes anabolisants présente de graves risques pour la santé et doit être déconseillée.

Administration

Comme avec toutes les solutions huileuses, NEBIDO doit uniquement être injecté par voie intramusculaire et très lentement (pendant plus de 2 minutes). Une micro-embolie pulmonaire

due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleurs thoraciques, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et elles sont réversibles. Le patient doit donc faire l'objet d'une surveillance régulière pendant et immédiatement après chaque injection de NEBIDO afin de pouvoir reconnaître au plus vite les possibles signes et symptômes d'une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses. Le traitement est généralement symptomatique, par exemple par l'administration d'une oxygénothérapie.

Des cas suspectés de réactions anaphylactiques après l'injection de NEBIDO ont été rapportés.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient 2000 mg de benzoate de benzyle dans chaque ampoule/flacon de 4 ml, ce qui équivaut à 500 mg/ml.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Anticoagulants oraux

La testostérone et ses dérivés peuvent majorer l'activité des anticoagulants oraux dérivés de la coumarine. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent un suivi attentif, tout particulièrement au début et à l'arrêt du traitement par les androgènes. Un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de l'INR est recommandé.

Autres interactions

L'administration concomitante de testostérone et d'ACTH ou de corticoïdes peut majorer le risque de survenue d'œdèmes. Par conséquent, ces médicaments doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les patients présentant une pathologie cardiaque ou hépatique ou des facteurs de risques d'œdèmes.

Interactions avec des analyses de laboratoire : les androgènes peuvent diminuer les taux de thyroxin-binding globulin, entraînant une réduction des taux sériques de T4 totale et une augmentation du captage sur résine de la T3 et de la T4. Néanmoins, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent inchangés, sans manifestation clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

NEBIDO n'est pas indiqué chez la femme et ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Un traitement de substitution à la testostérone peut réduire la spermatogénèse de manière réversible (voir rubriques 4.8 et 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NEBIDO n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation d'androgènes, voir aussi la rubrique 4.4.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant un traitement par NEBIDO sont l'acné et les douleurs au site d'injection.

Une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleurs thoraciques, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Des cas suspectés de micro-embolie graisseuse pulmonaire ont été rapportés rarement dans les études cliniques (entre ≥ 1 cas / 10 000 injections et < 1 cas / 1000 injections) ainsi que dans l'expérience post-marketing (voir rubrique 4.4).

Des cas suspectés de réactions anaphylactiques après l'injection de NEBIDO ont été rapportés.

Les androgènes pourraient accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

Le tableau 1 ci-dessous reporte les effets indésirables rapportés avec NEBIDO selon la classification par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les fréquences sont basées sur des données d'essais cliniques et sont définies comme fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquentes ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$). Les effets indésirables ont été enregistrés dans 6 études cliniques (N=422) et un lien de causalité avec NEBIDO est suspecté.

Tableau des effets indésirables

Tableau 1 : effets indésirables chez l'homme classés par fréquence relative, selon la classification MedDRA SOC, sur la base de données poolées issues de 6 essais cliniques, N=422 (100,0 %), soit N=302 hommes hypogonadiques traités avec des injections IM de 4 ml et N=120 avec 3 ml d'undécanoate de testostérone 250 mg/ml.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Polycythémie Augmentation de l'hématocrite* Augmentation de la numération des globules rouges* Augmentation du taux d'hémoglobine*		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	Augmentation de l'appétit Hémoglobine glyquée augmentée Hypercholestérolémie Triglycérides sanguins augmentés Cholestérol sanguin augmenté	
Affections psychiatriques		Dépression Troubles émotionnels Insomnie Agitation Agressivité Irritabilité	
Affections du système nerveux		Céphalées Migraine Tremblements	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Troubles cardiovasculaires Hypertension Vertiges	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchite Sinusite Toux Dyspnée Ronflement Dysphonie	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Nausées	
Affections hépatobiliaires		Tests de la fonction hépatique anormaux Aspartate aminotransférase augmentée	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie Erythème Rash ¹ Prurit Sécheresse de la peau	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie Douleur des extrémités Trouble musculaire ² Raideur musculo-squelettique Créatine phosphokinase sanguine augmentée	
Affections du rein et des voies urinaires		Débit urinaire diminué Rétention urinaire Troubles des voies urinaires Nycturie Dysurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Antigène prostatique spécifique augmenté Examen de la prostate anormal Hypertrophie bénigne de la prostate	Dysplasie prostatique Induration de la prostate Prostatite Trouble prostatique Troubles de la libido Douleurs testiculaires Induration mammaire Douleur mammaire Gynécomastie Estradiol augmenté Testostérone sanguine augmentée	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Divers types de réactions au site d'injection ³	Fatigue Asthénie Hyperhidrose ⁴	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses**

* Cette fréquence a été reliée à l'utilisation de médicaments contenant de la testostérone.

** La fréquence dépend du nombre d'injections.

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire une certaine réaction indésirable est listé. Les synonymes ou maladies associées ne sont pas listés, mais doivent aussi être pris en compte.

¹ Rash incluant rash papuleux.

² Trouble musculaire : spasmes musculaires, tension musculaire et myalgie.

³ Divers types de réactions au site d'injection : douleurs, gêne, prurit, érythème, hématome, irritation, réaction.

⁴ Hyperhidrose : hyperhidrose et sueurs nocturnes.

Description de certains effets indésirables

Une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entraîner des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleurs thoraciques, étourdissements, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent se produire pendant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Des cas suspectés de micro-embolie graisseuse pulmonaire ont été rapportés rarement dans les études cliniques (entre ≥ 1 cas / 10 000 injections et < 1 cas / 1000 injections) ainsi que dans l'expérience post-marketing (voir rubrique 4.4).

En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, nervosité, hostilité, apnée du sommeil, diverses réactions cutanées incluant séborrhée, augmentation de la pilosité, fréquence augmentée des érections et dans de très rares cas jaunisse ont été rapportés sous traitement avec des préparations contenant de la testostérone.

Le traitement avec des doses élevées de testostérone interrompt ou réduit de façon fréquente et réversible la spermatogénèse, réduisant ainsi la taille des testicules; le traitement de substitution à la testostérone de l'hypogonadisme peut dans de rares cas provoquer des érections persistantes et douloureuses (priapisme). L'administration à forte dose ou à long terme de testostérone augmente de façon occasionnelle les cas de rétention d'eau et d'œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucune mesure thérapeutique autre que l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose n'est nécessaire après un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Androgènes, code ATC : G03BA03.

Ce médicament est un dérivé du 3-oxoandrostène (4).

L'undécanoate de testostérone est un ester d'un androgène naturel, la testostérone. La forme active, la testostérone, est formée par clivage de la chaîne latérale.

La testostérone est le principal androgène chez l'homme. Elle est principalement synthétisée au niveau des testicules et, en faibles quantités, au niveau du cortex surrénalien.

La testostérone est responsable de l'expression des caractères sexuels masculins au cours du développement foetal, de la petite enfance et de la puberté et du maintien ultérieur du phénotype masculin et des fonctions androgéno-dépendantes (par exemple la spermatogenèse, les glandes sexuelles accessoires). Elle remplit également d'autres fonctions, par exemple au niveau de la peau, des muscles, du squelette, des reins, du foie, de la moelle osseuse et du système nerveux central.

En fonction de l'organe cible, le spectre d'activité de la testostérone est principalement androgénique (par exemple prostate, vésicules séminales, épидидyme) ou anabolisant protidique (muscles, os, hématopoïèse, reins, foie).

Les effets de la testostérone sur certains organes cibles ne se manifestent qu'après conversion au niveau périphérique de la testostérone en œstradiol, qui se lie alors aux récepteurs nucléaires des estrogènes des cellules cibles, par exemple, dans l'hypophyse, le tissu adipeux, le cerveau, l'os et les cellules de Leydig des testicules.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

NEBIDO est une préparation retard d'undécanoate de testostérone administrée par voie intramusculaire et ainsi ne subit pas l'effet de premier passage hépatique. Après injection intramusculaire d'undécanoate de testostérone sous forme de solution huileuse, le composant est progressivement libéré et est presque entièrement clivé par les estérases sériques en testostérone et en acide undécanoïque. Une augmentation des taux sériques de testostérone au-delà des valeurs basales peut s'observer dès le lendemain de l'administration.

Etat d'équilibre

Après la première injection intramusculaire de 1000 mg d'undécanoate de testostérone chez des hommes souffrant d'hypogonadisme, des valeurs moyennes de C_{max} de 38 nmol/l (11 ng/ml) ont été obtenues après 7 jours. La seconde dose a été administrée six semaines après la première injection et des concentrations maximales en testostérone de l'ordre de 50 nmol/l (15 ng/ml) étaient atteintes. Un intervalle d'administration constant de dix semaines a été maintenu pour les trois injections suivantes et l'état d'équilibre a été atteint entre la 3^{ème} et la 5^{ème} injection. Les valeurs moyennes de C_{max} et de C_{min} à l'équilibre ont été d'environ 37 nmol/l (11 ng/ml) et 16 nmol/l (5 ng/ml) respectivement.

La variabilité intra et inter-individuelle médiane (coefficient de variation, %) des valeurs de C_{min} a été respectivement de 22 % (9-28 %) et de 34 % (25-48 %).

Distribution

Chez l'homme, environ 98 % de la testostérone circulante dans le sérum se trouve sous forme liée à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) et à l'albumine. Seule la fraction libre de la testostérone est considérée comme biologiquement active. Après perfusion intraveineuse de testostérone à des hommes âgés, la demi-vie d'élimination de la testostérone était d'environ une heure, avec un volume de distribution apparent de l'ordre de 1,0 l/kg.

Biotransformation

La testostérone, obtenue par clivage de la liaison ester de l'undécanoate de testostérone est métabolisée et excrétée de la même manière que la testostérone endogène. L'acide undécanoïque est métabolisé par β -oxydation de la même manière que les autres acides carboxyliques aliphatiques. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone.

Élimination

La testostérone subit un métabolisme hépatique et extra-hépatique important. Après administration de testostérone marquée, environ 90 % de la radioactivité se retrouvent dans les urines sous forme de conjugués d'acide sulfurique et glucuronique et 6 % dans les selles après circulation entérohépatique. Les métabolites urinaires de ce médicament sont notamment l'androstérone et l'étiocholanolone. Après administration intramusculaire de cette formulation retard, la vitesse de libération se caractérise par une demi-vie de 90 ± 40 jours.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques n'ont pas révélé d'autres effets que ceux pouvant être expliqués par le profil hormonal de NEBIDO.

La testostérone s'est révélée non mutagène in vitro selon le modèle des mutations réverses (test d'Ames) ou des cellules ovariennes de hamster. Lors d'études chez l'animal, un lien entre le traitement par les androgènes et certains cancers a été observé. Des données expérimentales chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate après traitement par la testostérone.

Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. La signification clinique de cette dernière observation n'est pas connue.

Les études de fertilité chez les rongeurs et les primates ont montré que le traitement par la testostérone est susceptible de diminuer la fertilité par suppression de la spermatogenèse proportionnellement à la dose.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de benzyle, huile de ricin raffinée.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

Le médicament doit être utilisé immédiatement après 1^{ère} ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule

Ampoule en verre brun (de type I) de 5 ml contenant 4 ml de solution ; boîte de 1.

Flacon

Flacon en verre brun (de type I) de 6 ml contenant 4 ml de solution, muni d'un bouchon gris en bromobutyle (recouvert d'un film d'ETFE) scellé par une capsule ; boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

En cas de stockage à basse température, les propriétés de cette solution à base d'huile peuvent changer temporairement (par ex. viscosité plus élevée, aspect trouble de la solution). En cas de stockage à basse température, le produit doit être ramené à température ambiante ou corporelle avant utilisation.

Inspecter visuellement la solution pour injection intramusculaire avant utilisation et ne l'utiliser que si la solution est limpide et exempte de particules.

Ce médicament est strictement à usage unique et tout reste de solution non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

Ampoule

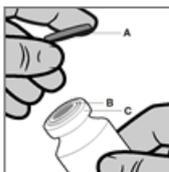
Remarques concernant l'ouverture de l'ampoule OPC (One-Point-Cut)

L'ampoule dispose d'une gravure au niveau du point coloré qui permet de casser l'ampoule sans devoir limer le col. Avant d'ouvrir l'ampoule, assurez-vous qu'il ne reste plus de solution dans la partie supérieure de l'ampoule. Utilisez les deux mains pour l'ouverture; tenez la partie inférieure de l'ampoule dans une main et utilisez l'autre main pour casser la partie supérieure dans la direction opposée au point coloré.



Flacon

Le flacon est strictement à usage unique. Le contenu d'un flacon doit être injecté par voie intramusculaire immédiatement après son prélèvement dans la seringue. Après avoir retiré le capuchon en plastique (A), ne pas retirer la bague métallique (B) ni la capsule de sertissage (C).



7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRES GRÜNENTHAL
IMMEUBLE EUREKA
19 RUE ERNEST RENAN
CS 90001

92000 NANTERRE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 367 582 7 8 : 1 ampoule en verre brun (de type I) de 5 ml contenant 4 ml de solution ; boîte de 1.
- 34009 277 134 5 3 : 1 flacon en verre brun (de type I) de 6 ml contenant 4 ml de solution, muni d'un bouchon gris en bromobutyle (recouvert d'un film d'ETFE) scellé par une capsule ; boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/01/2005

Date de dernier renouvellement : 25/11/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2022.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en urologie, en gynécologie ou en médecine et biologie de la reproduction – andrologie.