

# NEBIDO® 1000 mg/4 ml

## Solution for injection

Important information, please read carefully!

### Composition

Each vial contains 1000 mg testosterone undecanoate (corresponding to 631.5 mg testosterone) in a 4-ml solution for injection (250 mg testosterone undecanoate/ ml).

For the full list of excipient(s) see section 'List of excipients'

### Pharmaceutical Form

Clear, colorless to yellowish-brown oily solution

### Properties

#### Pharmacodynamic properties

➤ Pharmacotherapeutic category:  
Androgens, 3-oxoandrostene (4)-derivative  
ATC Code: G03B A03

Testosterone undecanoate is an ester of the naturally occurring androgen testosterone. The active form testosterone is formed by cleavage of the side chain.

Testosterone is the most important male androgen. It is mainly produced in the testes and to a small extent in the adrenal cortex.

Testosterone is responsible for the expression of masculine characteristics during fetal, early childhood, and pubertal development and thereafter for maintaining the masculine phenotype and androgen-dependent functions (e.g. spermatogenesis, accessory sexual glands).

Insufficient secretion of testosterone results in male hypogonadism characterized by low serum testosterone concentrations. Signs and symptoms associated with male hypogonadism include but are not limited to, erectile dysfunction and decreased sexual desire, fatigue, depressive moods as well as a lacking of secondary sexual characteristics, their incomplete development, or their regression, an increased risk of osteoporosis, an increase of visceral fat and a decrease of lean body mass and muscle strength. Exogenous androgens are given to improve the deficient endogenous testosterone levels and related signs and symptom

Depending on the target organ testosterone demonstrates mainly an androgenic (e.g. prostate, seminal vesicles, epididymis) or protein-anabolic range of effects (muscle, bone, hematopoiesis, kidneys, liver).

In some organs testosterone has an effect after peripheral transformation to estradiol. This is then bound to estrogen receptors on the nucleus of the target cell, such as the pituitary, lipid, brain and bone cells as well as the Leydig cells in the testes.

#### Pharmacokinetic properties

➤ Absorption

**Nebido®** is a depot preparation containing testosterone undecanoate. It is administered by the intramuscular route, thus avoiding the first-pass effect. After intramuscular injection of the oily solution the testosterone undecanoate is gradually released from the depot and almost completely cleaved into testosterone and undecanoic acid by serum esterases. One day after administration it is possible to measure a rise in serum testosterone level above the baseline value.

➤ Steady-state conditions

In hypogonadal men a mean  $C_{max}$  value of 38 nmol/L (11 ng/ml) was reached seven days after the first intramuscular injection of 1000 mg testosterone undecanoate. The second injection was performed six weeks after the first, the peak testosterone readings thereafter reached approx. 50 nmol/L (15 ng/ml). With the three subsequent injections the dose interval was kept to a regular pattern of ten weeks. The steady state was reached between the third and fifth injection. The

mean  $C_{max}$  and  $C_{min}$  testosterone values under steady-state conditions were approx. 37 nmol/L (11 ng/ml) and 16 nmol/L (5 ng/ml) respectively. The median intra- and interindividual variability (coefficient of variation in percent) of the  $C_{min}$  values were 22% (range: 9-28%) and 34% (range: 25-48%) respectively.

➤ **Distribution**

Approx. 98% of the testosterone circulating in men's serum is bound to sex hormone binding globulin (SHBG) and albumin. Only the unbound fraction of the testosterone is considered biologically active. After intravenous infusion of testosterone in elderly men the elimination half-life of testosterone was about one hour and the apparent distribution volume was approx. 1.0 l/kg.

➤ **Metabolism / Biotransformation**

After cleavage of the ester, testosterone undecanoate is metabolized as testosterone in the same way as endogenously produced testosterone is metabolized and eliminated. The undecanoic acid is metabolized by beta-oxidation in the same way as other aliphatic carboxylic acids are. The main active metabolites of testosterone are estradiol and dihydrotestosterone.

➤ **Elimination / Excretion**

Testosterone undergoes extensive hepatic and extrahepatic metabolism. After administration of radiolabeled testosterone, approx. 90% of the radioactivity can be found in the urine in the form of glucuronic and sulfuric acid conjugates; after passing the enterohepatic route, 6% can be found in the feces. The renally excreted products contain androsterone and etiocholanolone. Upon intramuscular administration of this depot formulation the release half-life is  $90 \pm 40$  days.

### Preclinical safety data

Toxicity studies demonstrated no different effects than can be explained by the hormonal profile of **Nebido®**.

Testosterone was shown not to be mutagenic in the *in-vitro* reverse mutation test (Ames test) and in the hamster ovary cell test. In animal experimental studies a correlation was ascertained between androgen treatment and the development of certain types of cancer. Experimental data demonstrated that in the rat there was a higher incidence of prostate cancer after testosterone treatment.

It is known that sex hormones promote the development of certain tumors induced by known carcinogens. The clinical significance of this observation is not known.

Fertility studies with rodents and primates showed that testosterone treatment can impair fertility in a dose-dependent manner by suppressing spermatogenesis.

### Therapeutic indications

Testosterone replacement in primary and secondary male hypogonadism.

### Dosage and method of administration

#### **Method of administration**

For intramuscular use

#### **Dosage regimen**

**Nebido®** (1 vial corresponding to 1000 mg testosterone undecanoate) is injected every 10 to 14 weeks. Injections with this frequency are capable of maintaining sufficient testosterone levels and do not lead to accumulation.

The injections must be administered very slowly. **Nebido®** is strictly for intramuscular injection. Special care must be given to avoid intravascular injection. See section '**Instructions for use/ handling**' to avoid injury when opening.

➤ **Start of treatment**

Serum testosterone levels should be measured before start of treatment. The first injection interval may be reduced to a minimum of 6 weeks. With this loading dose, steady-state levels will be reached quickly.

➤ **Individualization of treatment**

It is advisable to measure testosterone serum levels occasionally at the end of an injection interval. Serum levels below normal range would indicate the need for a shorter injection interval. In case of high serum levels an extension of the injection interval may be considered. The injection interval should remain within the recommended range of 10 to 14 weeks.

## **Additional information on special populations**

### *Pediatric patients*

Nebido® is not indicated for use in children and adolescents and it has not been clinically evaluated in males under 18 years of age (see section '**Special warnings and precautions for use**').

### *Patients with hepatic impairment*

No formal studies have been performed in patients with hepatic impairment. The use of Nebido® is contraindicated in men with past or present liver tumors (see section '**Contraindications**').

### *Patients with renal impairment*

No formal studies have been performed in patients with renal impairment.

## **Contraindications**

- Androgen-dependent carcinoma of the prostate or of the male mammary gland
- Hypercalcemia accompanying malignant tumors
- Past or present liver tumors
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

The use of Nebido in women is contraindicated.

## **Special warnings and precautions for use**

**Nebido®** is not recommended for use in children or adolescents.

**Nebido®** must only be used if (hyper- or hypogonadotropic) hypogonadism has been proved and after prior exclusion of other possible causes of the symptoms. The testosterone deficiency must be unequivocally demonstrated by clinical signs (regression of the secondary sex characteristics, changes in body composition, asthenia, loss of libido, erectile dysfunction etc.) and by two separate determinations of blood testosterone levels.

Only little experience has been gained with the use of **Nebido®** in patients over 65 years of age. There is no consensus at present about age-specific reference levels of testosterone. It should be borne in mind, however, that the physiological serum testosterone levels decline with increasing age.

### ➤ Medical examination

Prior to testosterone therapy all patients must undergo a thorough medical examination to rule out the risk of a preexisting prostatic carcinoma. Patients being treated with testosterone must be carefully and regularly checked using established tests of the prostate and mammary gland (digital rectal examination and checks on the serum PSA level). This should be at least once a year, and twice a year in the case of elderly patients and risk patients (with certain clinical or family risk factors).

Besides laboratory tests of the testosterone concentrations in patients on long-term androgen therapy the following laboratory parameters should be checked periodically: hemoglobin and haematocrit (to detect cases of polycythemia), and liver function tests (see **Undesirable effects**).

Owing to the variability of laboratory findings, all testosterone measurements should be performed by the same laboratory.

### ➤ Tumors

Androgens may accelerate the development of a subclinical prostatic carcinoma or a benign prostatic hyperplasia.

**Nebido®** should be used with caution in cancer patients who run a risk of developing hypercalcemia (and associated hypercalciuria). It is recommended to conduct regular checks on serum calcium levels in these patients.

Cases of benign and malignant liver tumors have been reported in users of hormonal substances, such as androgen compounds. If severe upper abdominal complaints, liver enlargement or signs of intra-abdominal hemorrhage occur in men using Nebido, a liver tumor should be included in the differential-diagnostic considerations.

### ➤ Other diseases

Caution should be exercised in patients predisposed to edema, e.g. in case of severe cardiac, hepatic, or renal insufficiency or ischemic heart disease, as treatment with androgens may result in increased retention of sodium and water. In case of

severe complications characterized by edema with or without congestive heart failure treatment must be stopped immediately (see section 'Undesirable effects').

Testosterone may cause a rise in blood pressure and Nebido should be used with caution in men with hypertension.

In general the restrictions that apply when giving intramuscular injections to patients with acquired or congenital blood clotting disturbances must be observed at all times.

As a general rule, the risk of bleeding from using intramuscular injections in patients with acquired or inherited bleeding disorders always has to be taken into account. Testosterone and derivatives have been reported to increase the activity of coumarin derived oral anticoagulants (see also section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction').

Testosterone should be used with caution in patients with thrombophilia, as there have been post-marketing studies and reports of thrombotic events in these patients during testosterone therapy.

**Nebido®** should only be used with care in patients with epilepsy or migraine, since these conditions may be exacerbated.

There may be an improvement in insulin sensitivity in patients being treated with androgens who achieve normal testosterone blood levels after testosterone replacement therapy. Therefore, the dosage of hypoglycaemic agents may need to be lowered.

Certain clinical symptoms like irritability, nervousness, weight gain, excessively long or frequent erections may point to an excessive exposure to androgen and require dose adjustment.

Preexisting sleep apnea may be potentiated.

Sportspeople who are receiving testosterone replacement therapy on account of primary or secondary hypogonadism should be reminded that this medicinal product contains an active ingredient which can lead to a positive result anti-doping tests.

Androgens are not suitable for enhancing muscular development in healthy individuals or for increasing physical ability.

**Nebido®** should be discontinued for good, if the symptoms of an excessive androgen exposure persist or reoccur during therapy with the recommended dose regimen.

Testosterone has been subject to abuse, typically at doses higher than recommended for the approved indication(s) and in combination with other anabolic androgenic steroids.

Testosterone abuse may result in dependence and withdrawal symptoms upon significant dose reduction or abrupt discontinuation of use.

Abuse of testosterone along with other anabolic androgenic steroids can lead to serious adverse reactions including: cardiovascular (with fatal outcomes in some cases), hepatic and/or psychiatric events.

As with all oily solutions, Nebido must be injected strictly intramuscularly and very slowly. Pulmonary microembolism of oily solutions can in rare cases lead to signs and symptoms such as cough, dyspnea, malaise, hyperhydrosis, chest pain, dizziness, paraesthesia, or syncope. These reactions may occur during or immediately after the injection and are reversible. Treatment is usually supportive, e.g. by administration of supplemental oxygen.

Suspected anaphylactic reactions after Nebido injection have been reported.

### Interaction with other medications and other forms of interaction

#### ➤ Oral anticoagulants

Testosterone and its derivatives have been reported to increase the activity of coumarin derived oral anticoagulants, possibly requiring dose adjustment. Independent of this finding, the risk of bleeding from using intramuscular injections in patients with acquired or inherited bleeding disorders always has to be taken into account as a general rule.

Patients receiving oral anticoagulants therefore require close monitoring, especially at the beginning and end of the androgen therapy. More frequent checks on prothrombin time and more frequent INR tests are recommended.

#### ➤ Other interactions

The simultaneous administration of testosterone and ACTH or corticosteroids may promote edema development. Therefore caution is needed when administering these active ingredients, especially to patients with cardiac or hepatic diseases or to patients liable to suffer from edemas.

Impairment of laboratory tests: Androgens can lower thyroxine binding globulin levels and thus bring about a reduction in overall T4 serum levels and a rise in T3 and T4 resin absorption. Free thyroid hormone levels remain unchanged, however. There is likewise no evidence of an impairment of thyroid function.

### Fertility, pregnancy and lactation

Nebido is for use in men only and must not be used in women.

#### Pregnancy

Not applicable

#### Lactation

Not Applicable

#### Fertility

Testosterone replacement therapy may reversibly reduce spermatogenesis (see section **Undesirable effects** and **Preclinical safety data**). Fertility studies in rodents and primates have shown that treatment with testosterone can impair fertility by suppressing spermatogenesis in a dose-dependent manner. Furthermore, no embryo-lethal or teratogenic effects were observed in the offspring of testosterone-treated male rats. Administration of Nebido may cause virilization of female fetuses in certain development stages. However, investigations into the embryotoxic, in particular teratogenic, effects gave no indication that further impairment of organ development is to be expected (see **Undesirable effects** and **Preclinical safety data**).

### Effects on ability to drive and use machines

Nebido® has no effect on the ability to drive and use machines.

### Undesirable effects

#### Summary of the safety profile

Regarding undesirable effects associated with the use of androgens, please also refer to section "**Special warnings and precautions for use**."

The most frequently reported undesirable effects during treatment with Nebido are acne and injection site pain.

Table 1 below reports adverse drug reactions (ADRs) by MedDRA system organ classes (MedDRA SOCs, version 10.1)\* reported with Nebido. The frequencies are based on clinical trial data and defined as Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and Uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ). The ADRs were recorded in 6 clinical studies (N=422) and considered at least possibly causally related to Nebido.

#### Tabulated list of adverse reactions

Table 1: Categorized relative frequency of men with ADRs, by MedDRA SOC – based on pooled data of six clinical trials, N=422 (100.0%)\*\*

System Organ Class	Common	Uncommon
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	Polycythaemia	Hematocrit increased Red blood cell count increased Hemoglobin increased
<b>Immune system disorders</b>		Hypersensitivity
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Weight increased	Increased appetite Glycosylated haemoglobin increased Hypercholesterolaemia Blood triglycerides increased Blood cholesterol increased
<b>Psychiatric disorders</b>		Depression Emotional disorder Insomnia

System Organ Class	Common	Uncommon
		Restlessness Aggression Irritability
<b>Nervous system disorders</b>		Headache Migraine Tremor
<b>Vascular disorders</b>	Hot flush	Cardiovascular disorder Hypertension Blood pressure increased Dizziness
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>		Bronchitis Sinusitis Cough Dyspnoea Snoring Dysphonia
<b>Gastrointestinal disorders</b>		Diarrhea Nausea
<b>Hepatobiliary disorders</b>		Liver function test abnormal Aspartate aminotransferase increased
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Acne	Alopecia Erythema Rash Rash papular Pruritus Dry skin
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		Arthralgia Pain in extremity Muscle spasm Muscle strain Myalgia Musculoskeletal stiffness Blood creatine phosphokinase increased
<b>Renal and urinary disorders</b>		Urine flow decreased Urinary retention Urinary tract disorder Nocturia Dysuria
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	Prostate specific antigen increased Prostate examination abnormal Benign prostate hyperplasia	Prostatic intraepithelial neoplasia Prostate induration Prostatitis Prostatic disorder Libido increased Libido decreased Testicular pain Breast induration Breast pain Gynaecomastia Oestradiol increased Blood testosterone free increased Blood testosterone increased
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Various kinds of injection site reactions***	Fatigue Asthenia Hyperhidrosis Night sweats

\* The most appropriate MedDRA term (Version 10.1) to describe a certain adverse reaction is listed. Synonyms or related conditions are not listed, but should be taken into account as well.

\*\* N=302 hypogonadal men treated with i.m. injections of 4 ml and N=120 of 3 ml of TU 250 mg/ml

\*\*\* Various kinds of injection site reaction: Injection site pain, Injection site discomfort, Injection site pruritus, Injection site erythema, Injection site haematoma, Injection site irritation, Injection site reaction.

#### Description of selected adverse reactions

Pulmonary microembolism of oily solutions can in rare cases lead to signs and symptoms such as cough, dyspnea, malaise, hyperhidrosis, chest pain, dizziness, paresthesia, or syncope. These reactions may occur during or immediately after the

injections and are reversible. Cases suspected by the company or the reporter to represent oily pulmonary microembolism have been reported rarely in clinical trials (in  $\geq 1/10,000$  and  $< 1/1,000$  injections) as well as from postmarketing experience (see section **Special warnings and precautions for use**).

Suspected anaphylactic reactions after Nebido injection have been reported.

In addition to the above mentioned adverse reactions, nervousness, hostility, sleep apnea, various skin reactions including seborrhoea, increased hair growth, increased frequency of erections and in very rare cases jaundice have been reported under treatment with testosterone containing preparations.

Therapy with high doses of testosterone preparations commonly reversibly interrupts or reduces spermatogenesis, thereby reducing the size of the testicles; testosterone replacement therapy of hypogonadism can in rare cases cause persistent, painful erections (priapism). High-dosed or long-term administration of testosterone occasionally increases the occurrences of water retention and edema.

Although these adverse reactions were not reported during the clinical studies performed with Nebido, the possibility that they also occur under treatment can not be ruled out.

You can report adverse event directly to: Pusat Farmakovigilans c.q. Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Melalui pos: Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560 Email: [pv-center@pom.go.id](mailto:pv-center@pom.go.id) Tel: +62-21-4244691 Ext. 1079 Website: <https://e-meso.pom.go.id>.

### Overdose

In the case of overdose no special therapeutic measures are needed beyond the discontinuation of medication or reduction of the dose.

### List of excipients

Benzyl benzoate  
Castor oil refined

### Instructions for use / handling

The solution for intramuscular injection is to be visually inspected prior to use and only clear solutions free from particles should be used.

Nebido contains no antimicrobial agent. Nebido is for single use in one patient only.

The vial is for single use only

Discard any residue

### Vial

The content of vial is to be injected intramuscularly immediately after drawing up into the syringe. After removal of the plastic cap (A) do not remove the metal ring (B) or the crimp cap (C).



### Presentation

Box, 1 vial @ 4 ml

Reg. No. DKIXXXXXXXXXXX

## Storage

Do not store above 30 °C  
Keep out of reach and sight of children

**Harus dengan resep dokter**

**Manufactured by:**

Bayer AG,  
Berlin-Germany

**Registered by:**

PT Mecosin Indonesia  
Bogor, Indonesia



# NEBIDO® 1000 mg/4 ml Cairan Injeksi

Informasi penting, bacalah secara seksama!

## Komposisi

Setiap vial mengandung 1000 mg testosteron undekanoat (sebanding dengan 631,5 mg testosteron) di dalam cairan injeksi 4 ml (250 mg testosteron undekanoat/ml).

Informasi lengkap mengenai zat tambahan lihat 'Daftar zat tambahan'

## Bentuk Sediaan

Larutan berminyak jernih, tidak berwarna sampai berwarna coklat kekuningan

## Karakteristik

### Sifat farmakodinamik

➤ Kategori farmakoterapeutik:  
Turunan androgen 3-oksoandros-4-en-20-ol  
Kode ATC: G03B A03

Testosteron undekanoat merupakan ester androgen testosteron yang terdapat di alam. Bentuk aktif testosteron terbentuk melalui pemecahan rantai samping.

Testosteron adalah hormon androgen pria yang terpenting. Terutama diproduksi di dalam testis dan sebagian kecil di dalam korteks adrenal.

Testosteron berperan dalam pemunculan ciri khas maskulin selama masa fetus, awal masa anak-anak, dan perkembangan pubertas, dan kemudian berperan dalam mempertahankan fenotip maskulin serta fungsi yang dipengaruhi androgen (mis. spermatogenesis, kelenjar seks aksesori).

Saat sekresi testosteron berkurang, terjadi hipogonadisme pada pria yang ditandai rendahnya konsentrasi testosteron serum. Gejala dan tanda yang dihubungkan dengan hipogonadisme pada pria diantaranya adalah disfungsi ereksi dan menurunnya hasrat seksual, kelelahan, depresi sedih, serta juga mengalami berkurangnya karakteristik seksual sekunder, perkembangan yang tidak sempurna maupun regresi, peningkatan risiko osteoporosis, bertambahnya lemak viseral dan menurunnya massa badan tanpa lemak serta kekuatan otot. Androgen eksogen diberikan untuk memperbaiki kekurangan kadar testosteron endogen serta tanda dan gejala yang menyertai.

Berdasarkan organ sasaran, testosteron menunjukkan kisaran efek terutama androgenik (mis. prostat, vesikulus seminalis, epididimis) maupun anabolik-protein (otot, tulang, hematopoiesis, ginjal, hati).

Pada beberapa organ, testosteron memberikan efek setelah mengalami transformasi di perifer menjadi estradiol. Senyawa ini kemudian terikat ke reseptor estrogen pada inti sel target, misalnya sel-sel kelenjar pituitary, lemak, otak, dan sel-sel tulang, demikian halnya dengan sel-sel Leydig di dalam testis.

### Sifat Farmakokinetik

#### ➤ Absorpsi

**Nebido®** merupakan sediaan depo mengandung testosteron undekanoat. Diberikan melalui jalur intramuskular untuk menghindari efek lintas-pertama. Setelah larutan yang berminyak ini disuntikkan secara intramuskular, testosteron undekanoat secara perlahan dilepaskan dari depo dan hampir seluruhnya terpecah menjadi testosteron dan asam undekanoat oleh esterase serum. Satu hari setelah pemberian, mungkin dapat ditemukan peningkatan kadar testosteron plasma di atas nilai normal.

#### ➤ Kondisi stabil

Pada pria yang mengalami hipogonadisme, kadar rerata C<sub>max</sub> sebesar 38 nmol/l (11 ng/ml) dicapai dalam waktu tujuh hari setelah injeksi pertama testosteron undekanoat 1000 mg secara intramuskular. Injeksi kedua diberikan enam minggu setelah injeksi pertama, pengukuran kadar testosteron tertinggi mencapai sekitar 50 nmol/l (15 ng/ml). Dengan suntikan ketiga, interval dosis dapat tercapai dalam pola teratur selama sepuluh minggu. Keadaan stabil dicapai di antara injeksi

ketiga dan kelima. Kadar testosteron rerata  $C_{max}$  dan  $C_{min}$  pada kondisi stabil secara berturut-turut adalah 37 nmol/l (11 ng/ml) dan 16 nmol/l (5 ng/ml). Variabilitas median kadar  $C_{min}$  intraindividu dan antarindividu (koefisien variasi di dalam persen) secara berturut-turut adalah 22% (kisaran: 9 – 28%) dan 34% (kisaran: 25-48%).

#### ➤ Distribusi

Sekitar 98% testosteron yang tersirkulasi di dalam serum pria adalah dalam bentuk terikat dengan *sex hormone binding globulin* (SHBG) dan albumin. Hanya fraksi yang tidak terikatlah yang diyakini aktif secara biologis. Pada infus testosteron intravena pada pria lanjut usia, waktu paruh eliminasi testosteron sekitar satu jam dan volume distribusi sekitar 1,0 l/kg.

#### ➤ Metabolisme / Biotransformasi

Setelah pemecahan ester, testosteron undekanoat dimetabolisme melalui cara yang sama seperti proses metabolisme dan eliminasi testosteron endogen. Asam undekanoat dimetabolisme melalui oksidasi beta melalui cara yang sama seperti asam karboksilat alifatik lainnya. Metabolit aktif utama testosteron adalah estradiol dan dihidrotestosteron.

#### ➤ Eliminasi / Ekskresi

Testosteron mengalami metabolisme intrahepatik dan ekstrahepatik yang ekstensif. Setelah pemberian testosteron yang telah dilabel secara radiologik, sekitar 90% radioaktif dapat ditemukan di dalam urin dalam bentuk konjugat asam glukuronat dan asam sulfurat; setelah melewati jalur enterohepatik, sekitar 6% dapat ditemukan di dalam feses. Produk ekskresi ginjal mengandung androsteron dan etikolanolon. Setelah pemberian formula depo ini secara intramuskular, waktu paruhnya adalah  $90 \pm 40$  hari.

### Data keamanan preklinis

Studi toksisitas menunjukkan tidak adanya perbedaan efek yang dapat dijelaskan melalui profil hormon di dalam **Nebido®**.

Testosteron terbukti tidak memberikan efek mutagenik pada uji mutasi terbalik in-vitro (tes Ames) dan pada uji sel ovarium hamster. Pada uji binatang percobaan, didapatkan korelasi antara pengobatan androgen dan terbentuknya beberapa jenis kanker. Data eksperimen menunjukkan bahwa pada tikus terdapat insidens terjadinya kanker prostat yang lebih tinggi setelah pengobatan testosteron.

Hormon seksual dapat memicu perkembangan tumor tertentu yang telah diketahui karsinogennya. Kemaknaan klinis temuan ini tidak diketahui.

Uji fertilitas pada primata dan hewan pengerat menunjukkan bahwa pengobatan testosteron dapat mengganggu fertilitas tergantung dengan dosis yang digunakan melalui penekanan spermatogenesis.

### Indikasi

Pengganti hormon testosteron pada hipogonadisme primer dan sekunder pada pria.

### Dosis dan Cara Pemberian

#### Cara pemberian

Untuk pemberian intramuskular

#### Aturan dosis

**Nebido®** (1 vial mengandung 1000 mg testosteron undekanoat) diinjeksikan setiap 10 hingga 14 minggu. Frekuensi injeksi seperti ini mampu mempertahankan kadar testosteron yang memadai dan tidak terjadi akumulasi.

Injeksi harus diberikan sangat perlahan. **Nebido®** hanya diberikan untuk injeksi intramuskular. Perhatian khusus harus diberikan untuk menghindari injeksi intrapembuluh darah.

#### ➤ Pengobatan Awal

Kadar testosteron serum harus diukur sebelum memulai pengobatan. Interval injeksi pertama dapat dikurangi hingga minimum 6 minggu. Dengan dosis beban ini, kadar stabil dapat dicapai dalam waktu singkat.

#### ➤ Individualisasi pengobatan

Setiap akhir interval injeksi, disarankan untuk dilakukan pengukuran kadar testosteron serum. Kadar serum di bawah batas normal memberikan petunjuk perlunya interval injeksi yang lebih singkat. Jika kadar serum tinggi, dapat dipertimbangkan untuk menambah interval injeksi. Interval injeksi sebaiknya berada dalam kisaran yang disarankan yaitu antara 10 hingga 14 minggu.

## **Informasi tambahan untuk populasi khusus**

### *Pasien Anak-anak*

Nebido® tidak diindikasikan untuk digunakan pada anak-anak dan remaja dan belum dievaluasi secara klinis pada pria dibawah usia 18 tahun (lihat **Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan**).

### *Pasien dengan gangguan hati*

Belum ada penelitian resmi yang dilakukan pada pasien dengan gangguan hati. Penggunaan Nebido® dikontraindikasikan pada pria dengan riwayat atau memiliki tumor hati (lihat bagian '**Kontraindikasi**').

### *Pasien dengan gangguan ginjal*

Belum ada penelitian resmi yang dilakukan pada pasien dengan gangguan ginjal.

## **Kontraindikasi**

- Karsinoma yang dipengaruhi androgen pada prostat atau kelenjar mamma pria
- Hiperkalsemia yang menyertai tumor ganas
- Riwayat maupun memiliki tumor hati
- Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau bahan tambahan lainnya

Wanita tidak boleh menggunakan Nebido.

## **Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan**

**Nebido®** tidak direkomendasikan penggunaannya pada anak-anak atau remaja.

**Nebido®** hanya dapat digunakan bila telah terbukti hipogonadisme (hiper- atau hipogonadotropik) dan setelah menyingkirkan kemungkinan penyebab gejala lainnya. Defisiensi testosteron harus dapat ditunjukkan melalui tanda-tanda klinis (regresi karakteristik seksual sekunder, perubahan komposisi tubuh, asthenia, hilangnya libido, disfungsi ereksi, dsb) dan melalui pemeriksaan kadar testosteron dalam darah pada dua waktu yang berbeda.

Hanya sedikit penelitian **Nebido®** pada pasien berusia di atas 65 tahun. Pada saat ini tidak terdapat konsensus mengenai referensi kadar testosteron terkait usia. Bagaimanapun juga, kita harus ingat bahwa kadar testosteron serum secara fisiologis berkurang dengan bertambahnya usia.

### ➤ Pemeriksaan Medis

Sebelum memulai terapi testosteron, semua pasien harus menjalani pemeriksaan medis lengkap untuk menyingkirkan terdapatnya risiko karsinoma prostat. Pasien yang diterapi menggunakan testosteron harus diperiksa secara teliti dan teratur dengan serangkaian pemeriksaan standar pada prostat dan kelenjar mamma (pemeriksaan rektal digital dan kadar PSA serum). Hal ini sebaiknya dilakukan setidaknya setahun sekali, dan dua tahun sekali pada pasien lanjut usia serta pasien yang berisiko (jika jelas terdapat faktor risiko klinis maupun riwayat keluarga).

Selain pemeriksaan laboratorium kadar testosteron pada pasien yang menggunakan terapi androgen jangka panjang, parameter berikut harus diperiksa secara berkala: hemoglobin dan hematokrit (untuk mendeteksi terjadinya polisitemia), dan tes fungsi hati (lihat **Efek yang tidak diinginkan**).

Oleh karena adanya variabilitas pemeriksaan laboratorium, seluruh pengukuran kadar testosteron sebaiknya dilakukan di laboratorium yang sama.

### ➤ Tumor

Androgen dapat memicu pembentukan karsinoma prostat subklinis ataupun hiperplasia prostat jinak.

**Nebido®** sebaiknya digunakan secara hati-hati pada pasien kanker yang berisiko mengalami hiperkalsemia (dan terkait hiperkalsiuria). Disarankan untuk secara rutin memeriksa kadar kalsium pada pasien ini.

Kasus tumor hati jinak dan ganas telah dilaporkan pada pengguna hormonal, seperti senyawa androgen. Jika terjadi keluhan perut bagian atas yang parah, pembesaran hati atau tanda-tanda perdarahan intra-abdomen pada pria yang menggunakan Nebido, maka tumor hati harus dimasukkan dalam pertimbangan diagnostik diferensial.

## ➤ Penyakit-Penyakit Lain

Penggunaan secara hati-hati perlu dilakukan pada pasien yang mengalami kecenderungan edema, misalnya pada penderita jantung yang serius, insufisiensi renal atau hepatic, atau penyakit jantung iskemik, dimana terapi dengan androgen dapat menyebabkan peningkatan retensi natrium dan air. Pada kasus komplikasi yang parah yang ditandai dengan edema dengan atau tanpa pengobatan gagal jantung kongestif maka pengobatan harus dihentikan segera (lihat bagian "efek yang tidak diinginkan").

Testosteron dapat menyebabkan tekanan darah meningkat dan penggunaan **Nebido**<sup>®</sup> pada pria penderita hipertensi harus dilakukan secara hati-hati.

Umumnya, saat memberikan injeksi intramuskular pada pasien dengan gangguan pembekuan darah kongenital maupun didapat harus dilakukan observasi sepanjang terapi.

Sebagai aturan umum, resiko pendarahan dari penggunaan injeksi intramuskular pada pasien dengan riwayat pendarahan didapat atau yang diturunkan harus diperhitungkan. Testosteron dan turunannya telah dilaporkan meningkatkan aktivitas antikoagulan oral yang berasal dari kumarin (lihat "Interaksi dengan Pengobatan Lain dan Bentuk Interaksi Lain")

Testosterone harus digunakan dengan hati-hati pada pasien trombofilia, dikarenakan terdapat studi pasca pemasaran dan laporan dengan kejadian thrombosis pada pasien selama terapi testosteron.

**Nebido**<sup>®</sup> hanya dapat digunakan dengan hati-hati pada pasien epilepsi atau migrain, mengingat kedua kondisi ini dapat diperburuk

Dapat terjadi perbaikan sensitivitas insulin pada pasien yang diobati dengan androgen yang mencapai kadar normal testosteron dalam darah setelah terapi pengganti hormon testosteron.

Beberapa gejala klinis seperti iritabilitas, gugup, penambahan berat badan, ereksi yang sering atau sangat memanjang waktunya dapat menjadi pertanda paparan berlebihan terhadap androgen sehingga memerlukan penyesuaian dosis.

Apnea (henti napas) saat tidur yang telah ada sebelumnya dapat diperburuk.

Atlet yang menerima terapi pengganti hormon testosteron karena mengalami hipogonadisme primer atau sekunder harus diberitahu bahwa produk obat ini mengandung zat aktif yang dapat memberikan hasil positif pada pemeriksaan anti-doping.

Androgen tidak diperuntukkan pembentukan massa otot pada individu yang sehat atau untuk meningkatkan kemampuan fisik.

Pemberian **Nebido**<sup>®</sup> harus dihentikan jika gejala kelebihan paparan androgen tetap terjadi atau terjadi kembali saat terapi dengan regimen dosis yang direkomendasikan.

Testosteron mungkin disalahgunakan, terutama pada dosis tinggi yang melebihi anjuran dosis sesuai indikasi yang telah disetujui dan jika dikombinasikan dengan steroid androgenik anabolik lain.

Penyalahgunaan testosteron dapat mengakibatkan ketergantungan dan gejala kecanduan setelah penurunan dosis yang signifikan atau penghentian penggunaan secara tiba-tiba.

Penyalahgunaan testosteron bersamaan dengan steroid androgenik anabolik lain dapat menyebabkan efek samping yang serius termasuk reaksi kardiovaskular (dengan dampak yang fatal pada beberapa kasus), hepatic, dan/atau psikiatrik.

Oleh karena bentuknya berupa larutan yang berminyak, **Nebido**<sup>®</sup> harus diinjeksi hanya dengan cara intramuskular dan sangat perlahan. Dalam kasus yang jarang, mikroemboli pulmoner akibat larutan yang berminyak dapat menyebabkan gejala dan tanda berupa batuk, sesak napas, tidak enak badan, hiperhidrosis, nyeri dada, pusing, parestesia atau pingsan. Reaksi ini dapat terjadi segera setelah injeksi dan bersifat reversibel. Terapi penyerta biasanya bersifat suportif, misalnya dengan pemberian tambahan oksigen.

Telah dilaporkan terjadinya reaksi anafilaksis yang dicurigai timbul setelah pemberian injeksi **Nebido**<sup>®</sup>

## Interaksi dengan Pengobatan Lain dan Bentuk Interaksi Lain

### ➤ Antikoagulan Oral

Testosteron dan turunannya telah dilaporkan meningkatkan aktifitas antikoagulan oral yang berasal dari kumarin, yang memungkinkan diperlukannya penyesuaian dosis. Terlepas dari temuan ini, resiko pendarahan dari penggunaan injeksi intramuskular pada pasien dengan riwayat pendarahan yang diturunkan harus diperhitungkan sebagai aturan umum

Pasien yang mendapatkan antikoagulan oral memerlukan pemantauan ketat, terutama pada awal dan akhir terapi androgen. Pemeriksaan waktu protrombin (PT) dan pemeriksaan INR sebaiknya dilakukan lebih sering.

## Interaksi Lain

Pemberian bersamaan testosteron dan ACTH maupun kortikosteroid dapat memicu terjadinya edema. Oleh karena itu, dibutuhkan kehati-hatian saat memberikan obat dengan zat-zat aktif ini, terutama pada pasien dengan penyakit hati atau jantung maupun pada pasien yang rentan mengalami edema.

Gangguan pengujian laboratorium: androgen dapat menurunkan kadar tiroksin terikat-globulin sehingga menyebabkan penurunan kadar T4 plasma secara keseluruhan dan peningkatan absorpsi resin T3 dan T4. Namun demikian, kadar tiroid bebas tidak terpengaruh. Serta tidak terdapat bukti gangguan fungsi tiroid.

## Fertilitas, Kehamilan dan Menyusui

Nebido® hanya boleh digunakan oleh laki-laki dan tidak boleh digunakan oleh wanita.

### Kehamilan

Tidak berlaku

### Menyusui

Tidak berlaku

### Fertilitas

Terapi sulih hormon testosteron dapat mengurangi spermatogenesis secara reversible. Studi fertilitas pada hewan pengerat dan primata menunjukkan bahwa pengobatan dengan testosteron dapat mengganggu fertilitas dengan menekan spermatogenesis tergantung dengan dosis yang digunakan. Tidak ditemukan kematian embrio dan efek teratogenik pada keturunan tikus jantan yang diberikan testosteron. Pemberian Nebido® dapat menyebabkan virilasi janin betina pada tahap perkembangan tertentu. Akan tetapi, penelitian hingga embriotoksitas, terutama efek teratogenik tidak menunjukkan gangguan perkembangan organ seperti yang diharapkan (lihat **Efek yang tidak diinginkan** dan **data keamanan preklinis**).

## Efek Terhadap Mengemudi dan Mengendalikan Mesin

Nebido® tidak menyebabkan gangguan saat mengemudi dan mengendalikan mesin.

## Efek yang tidak diinginkan

### Ringkasan profil keamanan

Mengenai efek yang tidak diinginkan akibat penggunaan androgen, silahkan lihat bagian **“Peringatan dan Perhatian Khusus”**.

Efek yang tidak diinginkan yang sering dilaporkan selama pengobatan menggunakan Nebido adalah jerawat dan nyeri pada tempat injeksi.

Tabel 1 di bawah ini menjelaskan efek samping (ADRs) melalui penggolongan sistem organ MedDRA (MedDRA SOCs, versi 10.1)\* yang dilaporkan pada penggunaan Nebido. Frekuensi berdasarkan data uji klinis dan ditentukan kedalam kelompok Sering ( $\geq 1/100$  dan  $< 1/10$ ) dan Jarang ( $\geq 1/1000$  dan  $< 1/100$ ). Efek samping dicatat dari 6 uji klinis (N=422) dan ditetapkan setidaknya ada kemungkinan terkait dengan pemberian **Nebido®**.

### Tabulasi daftar efek samping

Tabel 1: *Frekuensi relatif pada pria dengan ADR dikategorikan oleh MedDRA SOC, berdasarkan data yang diperoleh dari enam uji klinis, N=422 (100,0%)\*\**

Penggolongan Sistem Organ	Sering ( $\geq 1/100$ dan $< 1/10$ )	Jarang ( $\geq 1/1000$ dan $< 1/100$ )
Gangguan Sistem Limfatik dan Darah	Polisitemia	Hematokrit meningkat Jumlah sel darah merah meningkat Hemoglobin meningkat
Gangguan Sistem Imun		Hipersensitivitas
Gangguan nutrisi dan metabolisme	Berat badan meningkat	Nafsu makan meningkat Hemoglobin glikosilat meningkat Hiperkolesterolemia

Penggolongan Sistem Organ	Sering ( $\geq 1/100$ dan $< 1/10$ )	Jarang ( $\geq 1/1000$ dan $< 1/100$ )
		Trigliserida darah meningkat Kolesterol darah meningkat
Gangguan Psikiatrik		Depresi Gangguan Emosi Insomnia Gelisah Agresi Iritabilitas
Gangguan Sistem Saraf		Sakit Kepala Migrain Tremor
Gangguan Vaskular	<i>Hot flush</i>	Hipertensi Gangguan kardiovaskular Tekanan darah meningkat Pusing
Gangguan mediastinum, pernafasan, dan toraks		Bronkitis Sinusitis Batuk Sesak napas Mengorok Disfonia
Gangguan Gastrointestinal		Diare Mual
Gangguan Hepatobilier		Uji fungsi hati abnormal Aspartat aminotransferase meningkat
Jaringan Kulit dan Subkutan	Jerawat	Botak Eritemia Ruam Ruam papular Pruritus Kulit kering
Gangguan Jaringan Ikat dan Muskuloskeletal		Artralgia Nyeri anggota badan Kejang otot Cedera regang otot Mialgia Kekakuan muskuloskeletal Fosfokinase kreatin darah meningkat
Gangguan Ginjal dan Saluran Kemih		Aliran urin menurun Retensi urin Gangguan saluran kemih Nokturia Disuria
Gangguan Sistem Reproduksi dan Payudara	Antigen Spesifik Prostat (PSA) meningkat Pemeriksaan prostat abnormal Hiperplasia prostat jinak	Neoplasma intraepitel prostat Indurasi prostat Prostatitis Gangguan prostat Libido meningkat Libido menurun Nyeri testis Indurasi payudara Nyeri payudara Ginekomastia Estradiol meningkat Testosteron bebas dalam darah meningkat Testosteron darah meningkat
Gangguan Umum dan Kondisi Tempat Penyuntikan	Berbagai reaksi pada tempat penyuntikan***	Kelelahan Astenia Hiperhidrosis Keringat malam

\*Terminologi MedDRA (versi 10.1) yang paling tepat dalam menjelaskan beberapa reaksi yang tidak diinginkan disebutkan pada tabel diatas. Kondisi serupa atau yang berhubungan tidak disebutkan, namun harus tetap diperhitungkan.

\*\* Pria dengan hipogonadisme yang diberikan injeksi i.m. testosteron undekanoat (250 mg/ml) sebanyak 4 ml (N=302) dan 3 ml (N=120).

\*\*\*Beberapa reaksi di tempat penyuntikkan: nyeri di lokasi injeksi, ketidaknyamanan di lokasi injeksi, pruritus di lokasi injeksi, eritema di lokasi injeksi, hematoma di lokasi injeksi, iritasi di lokasi injeksi, reaksi di lokasi injeksi

### Deskripsi efek samping tertentu

Mikroemboli pulmoner akibat larutan yang berminyak pada kasus yang jarang dapat menyebabkan beberapa gejala dan tanda diantaranya adalah batuk, sesak napas, tidak enak badan, hiperhidrosis, nyeri dada, pusing, parestesia, atau pingsan. Reaksi tersebut dapat terjadi selama atau sesaat setelah injeksi dan bersifat reversibel. Kasus-kasus yang dicurigai oleh perusahaan atau oleh pelapor berupa mikroemboli pulmoner jarang dilaporkan dalam uji klinis (pada  $\geq 1/10.000$  dan  $< 1/1000$  injeksi), dan juga dalam pengalaman paskapemasaran (lihat bagian **Peringatan dan Perhatian Khusus Penggunaan**).

Telah dilaporkan terjadinya reaksi anafilaksis yang dicurigai setelah injeksi nebido.

Selain reaksi yang tidak diinginkan yang disebutkan di atas, gugup, mudah tersinggung, apnea (henti napas) dalam tidur, berbagai reaksi kulit termasuk kondisi seborrea, pertumbuhan rambut meningkat, frekuensi ereksi meningkat, dan pada kasus yang sangat jarang, sakit kuning/ikterus, telah dilaporkan pada pengobatan menggunakan sediaan yang mengandung testosteron.

Terapi menggunakan sediaan testosteron dosis tinggi umumnya mengganggu atau mengurangi spermatogenesis secara reversibel, oleh karena itu ukuran testis berkurang; terapi sulih hormon testosteron untuk hipogonadisme pada kasus yang jarang menyebabkan ereksi yang menetap dan menyakitkan (priapisme). Pemberian testosteron dalam jangka waktu panjang dan dosis tinggi terkadang dapat meningkatkan kejadian retensi air dan edema.

Walaupun hal-hal tersebut diatas tidak dilaporkan pada uji klinis Nebido<sup>®</sup>, tidak dapat disingkirkan kemungkinan reaksi yang tidak diinginkan tersebut juga dapat terjadi pada pengobatan menggunakan Nebido<sup>®</sup>.

Anda dapat melaporkan efek samping secara langsung melalui: Pusat Farmakovigilans c.q. Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Melalui pos: Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560 Email: [pv-center@pom.go.id](mailto:pv-center@pom.go.id) Tel: +62-21-4244691 Ext. 1079 Website: <https://e-meso.pom.go.id>.

### Overdosis

Pada kasus overdosis, tidak ada tindakan terapi khusus yang diperlukan selain penghentian atau pengurangan dosis pengobatan.

### Daftar Zat Tambahan

Benzil benzoat  
Castor oil refined

### Cara Penggunaan / penanganan

Sebelum digunakan, cairan untuk injeksi intramuskular harus diperiksa secara visual dan hanya cairan jernih yang bebas dari partikel yang dapat digunakan.

Nebido<sup>®</sup> diinjeksikan secara intramuskular segera setelah vial dibuka (lihat Dosis dan Cara pemberian).  
Nebido<sup>®</sup> tidak mengandung zat antimikroba. Nebido<sup>®</sup> hanya untuk penggunaan tunggal pada satu pasien.  
Sisanya harus dibuang

### Vial

Vial hanya dapat digunakan untuk penggunaan sekali.

Isi vial diinjeksikan secara intramuskular segera setelah cairan dimasukkan kedalam jarum suntik. Setelah penutup plastik vial dibuka (A), cincin logam (B) atau topi penutup (C) pada vial jangan dilepas/cabut.



## Kemasan

Dus, 1 vial @ 4 ml

No. Reg.: DKIXXXXXXXXXXX

## Penyimpanan

Jangan disimpan di atas suhu 30°C

Simpan semua obat dengan baik dan jauhkan dari jangkauan anak-anak.

**Harus dengan resep dokter**

Diproduksi oleh:  
Bayer AG,  
Berlin-Jerman

Didaftarkan oleh:  
PT Mecosin Indonesia  
Bogor, Indonesia