



耐必多 注射劑

Nebido 1000mg/4ml solution for injection

衛署藥輸字第024688號

本藥限由醫師使用

1. 品名

耐必多注射劑

2. 成份含量

本品(一安瓿或一小瓶)每 4 毫升注射液含 testosterone undecanoate 1000 毫克，相當於 testosterone 631.5 毫克(250 毫克 testosterone undecanoate/毫升)。所有賦形劑，請參閱 6.1“賦形劑”章節。

3. 劑型

注射液
澄清，淡黃色油性液體。

4. 臨床特性

4.1 適應症

經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(hypogonadism)的替代治療

4.2 用法與用量

投與途徑
注射劑

用量

每 10 到 12 週注射一次本品(一安瓿或一小瓶相當於 1000 毫克的 testosterone undecanoate)。依此頻率給藥可令使用者體內維持足夠的睪丸脂酮濃度又不至於產生積蓄效果。
本注射液須以極緩慢的速度施打。本品僅限於肌內注射，要格外小心避免注射到血管內，避免打開安瓿時割傷，請參見 6.3“使用說明”章節。

-開始治療

治療前要先測量血清中睪丸脂酮的濃度。第一個注射間隔最短可減至 6 週。如此加重給藥後，很快就可達到穩定的血中濃度。

-個別治療

建議偶爾在注射間期的末期檢測血中睪丸脂酮的濃度。若濃度低於正常值表示須縮短注射間期，相反如果濃度太高便須考慮拉長給藥間隔。一般給藥間隔應仍在建議的 10 到 12 週之間。

特殊族群

兒科病患：

本品不可使用在小孩和青少年，而且臨床研究尚未使用在小於 18 歲的男性（請參見 4.4“警語及注意事項”章節）。

老年人病患：

目前已知的資料並無建議老年人須調整劑量（請參見 4.4“警語及注意事項”章節），本品不可使用在年齡超過 65 歲的男性。

肝功能不全病患：

尚未有針對肝功能不全病患所執行的臨床試驗，本品禁止使用在曾有或目前罹患肝腫瘤的男性（請參見 4.3“禁忌”章節）。

腎功能不全病患：

尚未有針對腎功能不全病患所執行的臨床試驗。

4.3 禁忌

與雄性素相關的攝護腺癌或男性乳腺癌患者。
惡性腫瘤伴隨高血鈣患者。
曾有或目前罹患肝腫瘤者。
對本品主成分或賦形劑過敏的病患。
本品禁止用於女性。

4.4 警語及注意事項

年長的病患使用雄性素有較高的機會引發前列腺增生現象。雖沒有明確的證據顯示雄性素會引發前列腺癌，但卻知其會促進原有前列腺癌的生長。因此在開始使用睪丸脂酮治療前須先排除前列腺癌的可能性。

注意事項中建議男性患者應作定期的攝護腺檢查。

長期接受雄性素治療的病患應定期檢查血紅素與血比容，藉以發現紅血球增多症現象(參見“4.8 不良反應”章節)。

一般來說，後天或先天遺傳性出血疾病的患者在使用肌肉注射時必須考慮出血的風險。已有報導指出，睪丸脂酮及其衍生物會增加香豆素衍生物(coumarin derived)口服抗凝劑的活性（參見“4.5 與其他藥物相互作用和其他形式的相互作用”）。

易產生血栓的患者應謹慎使用睪丸脂酮，因已有睪丸脂酮治療患者造成血栓的案例在上市後研究中被報導。

使用荷爾蒙物質，例如：雄性素時曾有發生良性和惡性肝腫瘤的案例被報導。當使用本品的男病患發生嚴重的上腹部疼痛、肝臟腫大、腹部內出血等病徵時，必須考慮可能有肝腫瘤的存在。當使用含有雄性素治療時會導致鈉和水分滯留增加，有水腫現象的病人要小心使用，例如有嚴重心臟、肝臟或腎功能不全或缺血性心臟疾病的情況。水腫並有/無伴隨鬱血性心臟衰竭的嚴重併發症之情況下，必須立即停止治療(參見 4.8“不良反應”章節)。

睪丸脂酮可能會造成血壓升高，高血壓患者應謹慎使用 Nebido。

目前尚未有小孩及 18 歲以下青少年使用本品的臨床試驗資料。

在兒童身上雄性素除了令男性化外，尚會加速生長及骨骼的成熟令骺骨提早密合，身高因而受抑。也常見出現痤瘡的情形。

可能令原有睡眠中停止呼吸的現象更形嚴重。健康的個體不適合使用雄性素來促進肌肉的發育或增強生理的功能。

如同所有的油性溶液，本品只限由肌內注射緩慢給藥，在罕見例子油性溶液會導致肺部微栓塞，其產生的症狀例如：咳嗽、呼吸困難、抑鬱不安、多汗、胸痛、暈眩、感覺異常或昏厥，這些反應可能會發生在注射時或注射後立即產生，這些症狀是可逆的，使用的治療經常是輔助性療法，例如：氧氣補充法。

注射本藥後懷疑會產生的過敏性反應已經被報導。

上市後研究發現睪固酮補充治療可能會增加嚴重心血管事件之風險，如心肌梗塞、中風或心臟衰竭，或增加靜脈栓塞事件之風險，如深層靜脈血栓形成和肺栓塞，故開立處方前後應謹慎評估患者是否具有任何心血管相關之風險因子或病史。

由於長期安全性數據資料不足，當接受睪固酮補充治療期間，應同時密切監測可能發生的嚴重心血管事件。

4.5 與其他藥物及其他形式的交互作用

● 影響睪丸脂酮的藥物

Barbiturates 和其他酵素誘導物

會誘導微粒體酵素(microsomal enzyme) 的藥品(如： barbiturates)可能增加睪丸脂酮的廓清率。

● 雄性素對其他藥品的影響

Oxyphenbutazone

已報導會增加 oxyphenbutazone 的血清濃度。

口服抗凝血劑

睪丸脂酮及其衍生物已被報導會增加香豆素衍生物(coumarin derived)之口服抗凝血劑的活性，可能需要調整劑量，除了這些考量之外，原則上有後天或先天遺傳性血液疾病患者，須留意其在使用肌內注射藥品時的所有限制。

降血糖藥

雄性素可增強胰島素降低血糖的效應。因此，可能需要調低降血糖藥的劑量。

4.6 生育、懷孕及授乳

生育

雄性素取代療法會可逆性的降低精蟲形成（參見 4.8 不良反應和 5.3 臨床前安全資料）。

懷孕

不適用。

授乳

不適用。

4.7 對開車及操作機械能力的影響

尚未觀察到任何影響。

4.8 不良反應

安全性總覽

使用雄性素有不良反應，請參閱“4.4 警語及注意事項”章節。

使用本品後最常被報導的不良反應是痤瘡和注射部位疼痛。

下表 1 與本品有關的藥品不良反應 (ADRs) 是依據 MedDRA 全身器官分類(MedDRA SOC)*所列，發生頻率依據臨床試驗的資料，定義為常見 (≥1/100 至 <1/10) 和不常見 (≥1/1000 至 <1/100)，藥品不良反應已被記錄在 6 個臨床試驗 (N=422) 而且被認為與 Nebido 有可能的因果關係。

不良反應之摘要報告表

表 1：以 MedDRA SOC 將男性發生藥品不良反應的相關頻率分類，以 6 個臨床試驗的資料為依據，N=422 (100.0%)*

系統器官分類	常見	不常見
血液和淋巴系統疾病	紅血球增多症	血比容上升、紅血球數目增加、血紅素增加
免疫系統疾病		過敏
代謝和營養疾病	體重增加	食慾增加、糖化血紅素增加、高膽固醇血症、血液三酸甘油酯增加、血液膽固醇增加
精神疾病		憂鬱、情緒失調、失眠、心神不定、攻擊行為、易怒
神經系統疾病		頭痛、偏頭痛、震顫
血管疾病	熱潮紅	心血管疾病、高血壓、血壓升高、暈眩
呼吸道、胸部和縱隔腔疾病		支氣管炎、寶炎、咳嗽、呼吸困難、打鼾、發聲障礙
胃腸道疾病		腹瀉、噁心
肝膽疾病		肝功能檢測不正常、Aspartate aminotransferase 增加
皮膚和皮下組織疾病	痤瘡	禿頭、紅斑、疹子、丘疹、搔癢、皮膚乾燥
肌肉骨骼和結締組織		關節痛、四肢疼痛、肌肉痙攣、肌肉拉

織疾病		傷、肌痛、肌肉骨骼僵硬、血液 creatine phosphokinase 增加
腎臟和尿道疾病		尿液流量減少、尿滯留、尿道疾病、夜尿、排尿困難
生殖系統和胸部疾病	前列腺特異抗原增加、前列腺檢查不正常、良性前列腺肥大	前列腺上皮內瘤、前列腺硬結、前列腺炎、前列腺疾病、性慾增加、性慾減少、睪丸疼痛、乳房硬結、乳房疼痛、男性女乳症、Oestradiol 增加、血液游離睪丸脂酮增加、血液睪丸脂酮增加
一般疾病和給藥部位的症狀	各種給藥部位的反應***	疲勞、無力、多汗、盜汗

* 已列出用於敘述特定不良反應最適當的 MedDRA 專有名詞，同義字或相關的症狀並不會被列出，但也須被納入不良反應中。

** 302 位性腺功能低下的男人肌肉注射 4 毫升；120 位性腺功能低下的男人肌肉注射 3 毫升(每毫升含 250 毫克的 testosterone undecanoate)。

*** 各種給藥部位的反應：注射部位疼痛、注射部位不適、注射部位搔癢、注射部位紅斑、注射部位血腫、注射部位發炎、注射部位的反應。

不良反應的敘述

油性溶液導致肺部微栓塞發生在罕見的案例，其所產生的症狀例如：咳嗽、呼吸困難、抑鬱不安、多汗、胸痛、暈眩、感覺異常或昏厥，這些反應可能會發生在注射時或注射後立即產生，這些症狀是可逆的，被本公司或通報者懷疑油性溶液導致肺部微栓塞的案例已經被報導在臨床試驗(界於 1/1000 至 1/10,000 間之注射案例)和上市後使用經驗中 (請參閱 4.4”警語及注意事項”章節)。

注射本藥後懷疑會產生的過敏性反應已經被報導。

除了上述的不良反應，焦躁、敵意、睡眠呼吸中止、各種皮膚的症狀包括皮脂溢、毛髮生長增加、勃起頻率增加、黃疸(非常罕見案例)已被報導發生在使用含有睪丸脂酮的製劑治療時。使用高劑量睪丸脂酮製劑治療時通常會導致可逆性的精子生成中斷或減少，因此睪丸的大小會減小；性腺功能低下症使用睪丸脂酮替代療法在少數案例會導致勃起持續和疼痛(持續勃起症)，使用高劑量或長期使用睪丸脂酮治療偶爾會增加水分滯留和水腫。

4.9 過量使用

過量使用時，除了停止本品的治療或減少劑量外沒有其他特別的醫療處置。

4.10 濫用及成癮性

雄性素不適合使用來促進肌肉的發育或增強生理的功能。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥理治療分類: Androgenes, 3-oxoandrogen (4) derivatives

ATC code: G03B A03

Testosterone undecanoate 是天然雄性素睪丸脂酮的酯化物。切除支鏈後單獨的睪丸脂酮才具活性。

5.2 藥動學特性

吸收

本品是 testosterone undecanoate 肌肉注射製劑，因此沒有首渡效應，肌肉注射 testosterone undecanoate 油性溶液後，活性成分會漸漸的釋放，而且幾乎完全經由血清酯酶分解成

testosterone 和 undecanoic acid。

分佈

在兩個各別的試驗，性腺功能低下症的男人使用 1000mg 的 testosterone undecanoate 肌肉注射治療一次後，testosterone 平均最高濃度分別是 24 nmol/l(第 14 天)和 45 nmol/l(第 7 天)，最高 testosterone 濃度下降估計的半衰期是約 53 天。在男人血清中，約 98%的睪丸脂酮會與 SHBG 及白蛋白結合，只有游離狀態的睪丸脂酮被認為具有生物活性，老年人靜脈輸注 testosterone 後，所測得的擬似分佈體積是約 1.0 l/kg。

代謝/生物轉化

Testosterone 是 testosterone undecanoate 經由酯鍵斷裂所產生，代謝和排泄途徑與內生性 testosterone 相同。

排出/排泄

Testosterone 經由廣泛的肝臟和肝外途徑代謝，給予放射性標識的 testosterone 後，大約 90%放射性活性物以 glucuronic 和 sulphuric acid 結合的方式存在於尿中，經過腸肝循環後 6%會出現在糞便中，尿中的代謝物包括 androsterone 和 etiocholanolone。

穩定狀態的情況

性腺功能低下的男人使用 1000mg 的 testosterone undecanoate 重複肌肉注射(每 10 個星期注射一次)，穩定狀態將在注射第 3 次至第 5 次間達到，穩定狀態時 testosterone 的平均 C_{max} 和 C_{min} 分別是 42 nmol/l 和 17 nmol/l，血清中最高 testosterone 濃度降低的半衰期約 90 天，與活性成分釋放的速度相符合。

5.3 臨床前安全資料

系統性毒性

急性毒性

一般與類固醇荷爾蒙相同，testosterone 的急性毒性非常低。

慢性毒性

在齧齒類動物或非齧齒類動物的全身性毒性試驗，重複給予 testosterone undecanoate 或 testosterone 的 enanthate ester 後，沒有可能對人體造成非預期危險的影響被觀察到。

致突變和致癌的可能性

針對 testosterone undecanoate 和 testosterone 的體外和體內致突變的研究顯示沒有致突變的可能性。齧齒類動物的研究顯示 testosterone 和其酯類具有促進荷爾蒙依賴性癌症發展的作用，一般而言，性荷爾蒙會促進某些荷爾蒙依賴性癌症和腫瘤的生長。

生殖毒性

齧齒類動物和靈長類動物的生殖研究顯示 testosterone 會抑制精子生成(此抑制程度與使用劑量有關)減低生育力，而且使用 testosterone 治療的雄性大白鼠其後代並沒有胚胎致死或致畸胎的影響被觀察到，使用本品可能會導致雌性胎兒在某些成長階段產生男性化的症狀，然而研究胚胎毒性的影響(特別是致畸胎)指出沒有可預期器官發展不全的情形。

局部耐受性及接觸敏感性

豬使用肌肉注射的局部耐受性試驗顯示，本品不會加劇溶劑所導致的刺激作用。

6. 藥劑特性

6.1 賦形劑

Benzyl benzoate, castor oil, refined (for parenteral use).

6.2 配伍禁忌

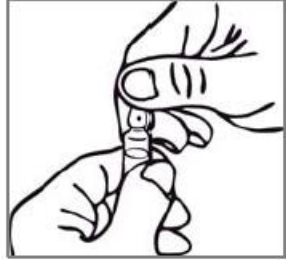
本品不得與其它藥物混合。

6.3 使用說明

安瓿裝

使用單點切割安瓿的注意事項:

在安瓿色點的下方有一預截痕的記號，所以不需切割安瓿頸部，在打開安瓿前須先確認在安瓿上方的溶液都已流至安瓿下方，使用雙手將安瓿打開，一手握住安瓿的下方，另一手握住安瓿的上方，朝色點的反方向將安瓿折斷。



打開安瓿後立即以肌肉注射給藥。

玻璃小瓶裝

限單次使用。移除塑膠蓋(A)但不移除金屬環(B)或螺旋蓋(C)。打開玻璃小瓶後立即以肌肉注射給藥。



6.4 儲存條件: 30°C 以下

製造廠: Bayer Pharma AG

廠址: Muellerstrasse 178, D-13353 Berlin, Germany

次級包裝廠: Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte. Ltd.

廠址: 15 Changi North Way #01-02, #02-02, #02-10 Singapore 498770, Singapore

藥商: 台灣拜耳股份有限公司

地址: 台北市信義路五段 7 號 54 樓

Nebido 1000mg/4ml solution for injection / CCDS08 /Mar2017/ TW10