

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Testosterone Undecanoate EVER Pharma, 250 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 250 mg testosteronu undekanonianu, co odpowiada 157,9 mg testosteronu.

Każda ampułka/fiolka z 4 mL roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 mg testosteronu undekanonianu, co odpowiada 631,5 mg testosteronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

2000 mg benzylu benzoesu na ampułkę/fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Jasnożółty do żółtego roztwór olejowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Testosteronowa terapia zastępcza w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu jest potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedną ampułkę/fiolkę produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma (odpowiadającą 1000 mg testosteronu undekanonianu) wstrzykuje się co 10 do 14 tygodni. Wstrzyknięcia wykonywane z taką częstością pozwalają utrzymać wystarczające stężenie testosteronu i nie prowadzą do kumulacji.

Rozpoczęcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia i we wstępnej jego fazie należy oznaczać stężenie testosteronu w surowicy krwi. W zależności od stężenia testosteronu w surowicy krwi i objawów klinicznych, pierwszą przerwę między wstrzyknięciami można skrócić do minimalnie 6 tygodni, przy zalecanych przerwach od 10 do 14 tygodni w leczeniu podtrzymującym. Po takiej dawce nasycającej można szybciej uzyskać wystarczające stężenie testosteronu w stanie stacjonarnym.

Leczenie podtrzymujące i indywidualizacja leczenia

Przerwy między wstrzyknięciami powinny się mieścić w zalecany zakresie od 10 do 14 tygodni. Podczas leczenia podtrzymującego należy uważnie monitorować stężenia testosteronu w surowicy krwi. Zaleca się regularne oznaczanie stężeń testosteronu w surowicy krwi.

Oznaczenia należy wykonywać pod koniec przerwy między wstrzyknięciami, oceniając objawy kliniczne. Stężenia testosteronu powinny się mieścić w dolnej jednej trzeciej zakresu normy. Stężenia poniżej zakresu normy wskazują na potrzebę skrócenia przerwy między wstrzyknięciami.

W przypadku wysokich stężeń w surowicy krwi można rozważyć wydłużenie przerw.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma nie należy stosować u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych klinicznych u mężczyzn w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących stosowania testosteronu undekanonianu u pacjentów w podeszłym wieku, wnioskuje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma jest przeciwwskazane u pacjentów z nowotworem wątroby występującym obecnie lub w przeszłości (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Podanie domięśniowe.

Wstrzyknięcia należy wykonywać bardzo powoli (przez dwie minuty). Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań domięśniowych. Należy zadbać, aby wstrzykiwać produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma głęboko do mięśnia pośladkowego, zachowując zwykłe środki ostrożności jak przy podawaniu domięśniowym. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby nie podać produktu leczniczego donaczyniowo (patrz punkt 4.4, sekcja „Sposób podawania”). Zawartość ampułki/fiolki powinna zostać wstrzyknięta domięśniowo natychmiast po jej otwarciu. (Dla ampułki patrz punkt 6.6 „Wskazówki dotyczące przygotowania/otwierania ampułki OPC (One-Point-Cut)”).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma jest przeciwwskazane u mężczyzn:

- z rakiem gruczołu krokowego zależnym od androgenów oraz rakiem gruczołu sutkowego,
- z nowotworami wątroby występującymi obecnie lub w przeszłości,
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

Stosowanie produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma jest przeciwwskazane u kobiet.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma u dzieci i młodzieży.

Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma należy stosować tylko wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia wykazano hipogonadyzm (hiper- lub hipogonadotropowy) i wykluczono inną etiologię objawów. Na niedobór testosteronu powinny jasno wskazywać objawy kliniczne (regresja drugorzędowych cech płciowych, zmiana budowy ciała, astenia, osłabienie libido, zaburzenia erekcji, itp.); należy go potwierdzić dwoma niezależnymi pomiarami stężenia testosteronu we krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania testosteronu undekanonianu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Aktualnie, nie ma konsensusu dotyczącego swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Należy jednak wziąć pod uwagę, że fizjologiczne stężenie testosteronu w surowicy krwi zmniejsza się wraz z wiekiem.

Badanie lekarskie i testy laboratoryjne

Badanie lekarskie

Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem, każdego pacjenta należy poddać szczegółowemu badaniu, aby wykluczyć raka gruczołu krokowego. U pacjentów leczonych testosteronem należy starannie i regularnie wykonywać badania gruczołu krokowego i sułków, zgodnie z zalecanym sposobem postępowania (badanie *per rectum*, oznaczanie PSA). Należy je przeprowadzać przynajmniej raz w roku, a u pacjentów w wieku podeszłym i obciążonych zwiększonym ryzykiem (czynniki kliniczne i rodzinne), dwa razy w roku. Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne dotyczące monitorowania bezpieczeństwa podczas testosteronowej terapii zastępczej.

Testy laboratoryjne

Należy monitorować stężenie testosteronu na początku i regularnie podczas leczenia. Lekarze powinni indywidualnie dostosowywać dawkowanie w celu zapewnienia stężenia testosteronu występującego podczas prawidłowej czynności gonad.

U pacjentów otrzymujących długoterminowe leczenie androgenami należy również regularnie monitorować następujące parametry laboratoryjne: hemoglobinę, hematokryt, testy czynnościowe wątroby i profil lipidowy (patrz punkt 4.8).

Z powodu zmienności wyników laboratoryjnych, wszystkie pomiary stężenia testosteronu należy przeprowadzać w tym samym laboratorium.

Nowotwory

Androgeny mogą przyspieszyć progresję utajonego raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma u pacjentów z rakiem, którzy są zagrożeni hiperkalcemią (i następczą hiperkalcynurią) z powodu przerzutów do kości. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia wapnia w osoczu u tych pacjentów.

Stwierdzono przypadki łagodnych i złośliwych nowotworów wątroby u pacjentów otrzymujących androgenne substancje hormonalne. W przypadku wystąpienia poważnych dolegliwości w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub wystąpienia objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej u mężczyzn

stosujących produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma, należy rozważyć wykonanie diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia nowotworu wątroby.

Niewydolność serca, wątroby lub nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, wątroby lub nerek lub chorobą niedokrwienną serca, leczenie testosteronem może spowodować poważne powikłania w postaci obrzęków, przebiegających z zastoinową niewydolnością serca lub bez niej. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie.

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie prowadzono badań, które miałyby wykazać skuteczność i bezpieczeństwo tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując testosteronową terapię zastępczą u tych pacjentów.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do obrzęków np. w przypadku ciężkiej niewydolności serca, wątroby lub nerek, albo choroby niedokrwiennej serca, gdyż leczenie androgenami może spowodować zwiększenie retencji sodu i wody. W przypadku wystąpienia ciężkich powikłań charakteryzujących się obrzękiem, z lub bez zastoinowej niewydolności serca, leczenie należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.8).

Testosteron może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma należy stosować z zachowaniem ostrożności u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym.

Zaburzenia krzepnięcia krwi

Należy zawsze pamiętać o ograniczeniach stosowania wstrzyknięć domięśniowych u pacjentów z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami krwawienia.

Stwierdzono, że testosteron i jego pochodne nasilają działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny (patrz również punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania testosteronu u pacjentów z trombofilią lub czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE), ponieważ wyniki badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz publikowane dane wykazały występowanie u tych pacjentów podczas leczenia testosteronem incydentów zakrzepowych (np. zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy w oku). U pacjentów z trombofilią notowano przypadki VTE nawet podczas leczenia przeciwzakrzepowego, dlatego po wystąpieniu pierwszego zdarzenia zakrzepowego należy dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia testosteronem. Jeśli leczenie będzie kontynuowane, należy podjąć dalsze działania w celu minimalizacji u danego pacjenta ryzyka wystąpienia VTE.

Inne stany

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma u pacjentów z padaczką i migreną, ponieważ może dojść do zaostrzenia tych stanów.

U pacjentów leczonych androgenami, u których po terapii zastępczej dochodzi do normalizacji stężeń testosteronu w osoczu, może nastąpić poprawa wrażliwości na insulinę. Dlatego, może być konieczne zmniejszenie dawki leków hipoglikemizujących.

Niektóre objawy kliniczne takie, jak: drażliwość, nerwowość, zwiększenie masy ciała, przedłużone lub częste erekcje, mogą wskazywać na nadmierną ekspozycję na androgeny, wymagającą dostosowania dawkowania.

Może dojść do nasilenia wcześniej istniejącego bezdechu sennego.

Sportowców leczonych substytucyjnie testosteronem z powodu pierwotnego lub wtórnego hipogonadyzmu męskiego, należy poinformować, że ten produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może dawać dodatni wynik w testach antydopingowych.

Androgeny nie są odpowiednim środkiem do przyspieszania rozwoju mięśni u osób zdrowych ani do wzmacniania sprawności fizycznej.

Jeżeli objawy nadmiaru androgenów utrzymują się lub nawracają podczas stosowania zalecanych dawek, należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma.

Nadużywanie produktu leczniczego i uzależnienie od produktu leczniczego

Testosteron był nadużywany zazwyczaj w dawkach przekraczających dawkę zalecaną w zarejestrowanym wskazaniu oraz w skojarzeniu z innymi anabolicznymi steroidami androgennymi. Nadużywanie testosteronu oraz innych anabolicznych steroidów androgennych może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, w tym: zdarzeń sercowo-naczyniowych (w niektórych przypadkach zakończonych zgonem), zdarzeń wątrobowych i (lub) psychiatrycznych. Nadużywanie testosteronu może doprowadzić do uzależnienia oraz wystąpienia objawów z odstawienia po znacznym zmniejszeniu dawki lub nagłym przerwaniu stosowania. Nadużywanie testosteronu oraz innych anabolicznych steroidów androgennych wiąże się z poważnym zagrożeniem zdrowia i jest odradzane.

Sposób podawania

Jak wszystkie roztwory olejowe, produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma należy wstrzykiwać domięśniowo i bardzo powoli (przez dwie minuty). Mikrozatory płuc wywołane roztworem olejowym mogą rzadko prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: kaszel, duszność, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, parestezje, omdlenie. Reakcje te mogą pojawić się podczas wykonywania wstrzyknięcia lub bezpośrednio po nim i mają charakter odwracalny. Podczas każdego wstrzyknięcia produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma oraz bezpośrednio po nim, pacjenta należy obserwować, aby umożliwić wczesne stwierdzenie objawów, które mogą wskazywać na mikrozatorowość płucną wywołaną roztworem olejowym (ang. *pulmonary oily microembolism*, POME). Leczenie jest zazwyczaj wspomagające, np. przez dodatkowe podanie tlenu.

Po podaniu testosteronu undekanonianu obserwowano reakcje anafilaktyczne.

Informacje o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 2000 mg benzylu benzoesu w każdej ampule/fiolce w pojemności 4 mL, co odpowiada 500 mg/mL.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Stwierdzono, że testosteron i jego pochodne zwiększają aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny. Pacjenci otrzymujący doustne leki przeciwzakrzepowe wymagają starannego monitorowania, zwłaszcza na początku i na końcu leczenia androgenami. Zaleca się częstsze określanie czasu protrombinowego oraz INR.

Inne interakcje

Jednoczesne podawanie testosteronu z hormonem adrenokortykotropowym (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) lub kortykosteroidami może nasilać powstawanie obrzęków; z tego względu należy

zachować ostrożność podając te substancje czynne, zwłaszcza u pacjentów z chorobami serca lub wątroby, albo ze skłonnością do obrzęków.

Interakcje w badaniach laboratoryjnych: androgeny mogą zmniejszać stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, prowadząc do zmniejszenia stężeń całkowitego T4 i zwiększonego wychwyty T3 i T4 na żywicy. Jednak, stężenia wolnych hormonów tarczycy mogą pozostać niezmienione i nie występują kliniczne objawy zaburzeń czynności tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Testosteronowa terapia zastępcza odwracalnie hamuje spermatogenezę (patrz punkt 4.8 oraz punkt 5.3).

Ciąża i karmienie piersią

Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma nie jest wskazany do stosowania u kobiet i nie wolno go stosować u kobiet w ciąży lub matek karmiących (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zapoznając się z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem androgenów, należy odnieść się także do punktu 4.4.

Podczas leczenia testosteronu undekanonianem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: trądzik oraz ból w miejscu wstrzyknięcia.

Mikrozatory płuc, wywołane roztworem olejowym, mogą rzadko prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: kaszel, duszność, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, parestezje, omdlenie. Reakcje te mogą pojawić się podczas wykonywania wstrzyknięcia lub bezpośrednio po nim i mają charakter odwracalny. W badaniach klinicznych (w $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ wstrzyknięć), jak również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowały sytuacje, w których firma lub osoba zgłaszająca podejrzewała rozpoznanie mikrozatoru płuc wywołanego roztworem olejowym (patrz punkt 4.4).

Po podaniu testosteronu undekanonianu obserwowano reakcje anafilaktyczne.

Androgeny mogą przyspieszyć progresję utajonego raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

W tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją grup układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs) zgłaszane dla testosteronu undekanonianu. Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie danych z badań klinicznych i zdefiniowano jako często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Działania niepożądane pochodzą z sześciu badań klinicznych (N=422) i zostały ocenione jako przynajmniej możliwie związane przyczynowo ze stosowaniem testosteronu undekanonianu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1: Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją grup układów i narządów MedDRA SOCs zebrane na podstawie danych z sześciu badań klinicznych, N=422 (100,0%), tj. mężczyźni z niedoczynnością gonad leczeni za pomocą domięśniowych wstrzyknięć 4 mL (N=302) oraz 3 mL (N=120) roztworu testosteronu undekanonianu 250 mg/mL.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Policytemia, zwiększony hematokryt*, zwiększona liczba erytrocytów*, zwiększone stężenie hemoglobiny*

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Reakcja nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Zwiększenie masy ciała

Niezbyt często: Zwiększenie apetytu, zwiększone stężenie hemoglobiny glikozylowanej, hipercholesterolemia, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Depresja, zaburzenia emocjonalne, bezsenność, niepokój, agresja, drażliwość

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Ból głowy, migrena, drżenie

Zaburzenia naczyniowe

Często: Uderzenia gorąca

Niezbyt często: Zaburzenia sercowo- naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, kaszel, duszność, chrapanie, dysfonia

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, nudności

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Niezbyt często: Nadmierne wypadanie włosów, rumień, wysypka¹, świąd, sucha skóra

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból stawów, ból kończyny, zaburzenia mięśniowe², sztywność mięśni szkieletowych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zmniejszony wypływ moczu, zatrzymanie moczu, zaburzenie czynności układu moczowego, oddawanie moczu w nocy, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Zwiększone stężenie swoistego antygenu sterczowego, nieprawidłowy wynik badania gruczołu krokowego, łagodny rozrost gruczołu krokowego

Niezbyt często: Dysplazja gruczołu krokowego, stwardnienie gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenie czynności gruczołu krokowego, zaburzenia libido, ból jąder, stwardnienie piersi, ból piersi, ginekomastia, zwiększone stężenie estradiolu, zwiększone stężenie testosteronu we krwi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Różne rodzaje reakcji w miejscu wstrzyknięcia³

Niezbyt często: Zmęczenie, astenia, nadmierne pocenie⁴

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Rzadko: Mikrozatory płuc wywołane roztworem olejowym**

* Odpowiednią częstość obserwowano w związku ze stosowaniem produktów zawierających testosteron

** Częstość na podstawie liczby wstrzyknięć

W celu opisania określonych działań niepożądanych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA. Nie wymieniono synonimów i ich stanów pokrewnych, ale należy również wziąć je pod uwagę.

¹ Wysypka, w tym wysypka grudkowa

² Zaburzenie mięśniowe: skurcze mięśnia, uszkodzenie mięśnia oraz ból mięśniowy

³ Różne rodzaje reakcji w miejscu wstrzyknięcia: ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwihak w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia

⁴ Nadmierne pocenie się: nadmierne pocenie się oraz poty nocne

Opis wybranych działań niepożądanych

Mikrozatory płuc, wywołane roztworem olejowym mogą rzadko prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: kaszel, duszność, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, parestezje, omdlenie. Reakcje te mogą pojawić się podczas wykonywania wstrzyknięcia lub bezpośrednio po nim i mają charakter odwracalny. W badaniach klinicznych (w $\geq 1/10\ 000$ i w $< 1/1000$ wstrzyknięć), jak również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowały sytuacje, w których firma lub osoba zgłaszająca podejrzewała rozpoznanie mikrozatoru płuc wywołanego roztworem olejowym (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających testosteron, poza wyżej wymienionymi działaniami niepożądanymi, odnotowano również: nerwowość, wrogość, bezdech senny, różne reakcje skórne, w tym łojotok, przyspieszony porost włosów, zwiększenie częstości erekcji oraz bardzo rzadko żółtaczkę.

Leczenie dużymi dawkami testosteronu prowadzi często do przemijającego zahamowania lub zmniejszenia spermatogenezy, skutkiem czego jest zmniejszenie rozmiaru jąder. Testosteronowa terapia zastępcza w leczeniu zaburzonej czynności hormonalnej jąder (hipogonadyzm) może rzadko powodować długotrwałe, bolesne erekcje (priapizm). Duże dawki lub długoterminowe podawanie testosteronu sporadycznie prowadzi do zatrzymania wody w organizmie oraz wystąpienia obrzęków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania nie stosuje się szczególnego postępowania leczniczego oprócz odstawienia tego produktu leczniczego lub zmniejszenia jego dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: androgeny, pochodne 3-oksoandrostenu (4) Kod ATC: G03B-A03

Testosteronu undekanonian jest estrem naturalnie występującego androgenu – testosteronu. Forma czynna, testosteron, powstaje przez odszczepienie łańcucha bocznego.

Testosteron jest najważniejszym androgenem u mężczyzn, syntetyzowanym głównie w jądrach i w niewielkim stopniu, w korze nadnerczy.

Testosteron jest odpowiedzialny za ekspresję męskich cech w czasie rozwoju płodowego, we wczesnym dzieciństwie i w okresie pokwitania, a tym samym za utrzymanie fenotypu męskiego i funkcji zależnych od androgenów (np. spermatogenezy, dodatkowych gruczołów płciowych). Działa też np. w skórze, mięśniach, szkieletcie, nerkach, wątrobie, szpiku kostnym i ośrodkowym układzie nerwowym.

Zależnie od narządu docelowego, spektrum działania testosteronu jest głównie androgenne (np. gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, najądrze) lub białkowo-anaboliczne (mięśnie, kości, hematopoeza, nerki, wątroba).

Działanie testosteronu w niektórych narządach występuje po obwodowej konwersji testosteronu do estradiolu, który wówczas wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrze komórki docelowej, np. przysadki, tkanki tłuszczowej, mózgu, kości i komórki Leydiga w jądrze.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate EVER Pharma jest podawanym domięśniowo produktem testosteronu undekanonianu o przedłużonym uwalnianiu (forma depot), a zatem nie zachodzi efekt pierwszego przejścia. Po domięśniowym wstrzyknięciu olejowego roztworu testosteronu undekanonianu, związek ten jest stopniowo uwalniany i niemal całkowicie rozkładany przez esterazy osocza na testosteron i kwas undecylenowy. Zwiększenie stężeń testosteronu w surowicy krwi powyżej wartości wyjściowych można zaobserwować jeden dzień po podaniu.

Stan stacjonarny

Po pierwszym wstrzyknięciu domięśniowym 1000 mg testosteronu undekanonianu u mężczyzn z hipogonadyzmem, średnie wartości C_{max} wynoszące 38 nmol/L (11 ng/mL) uzyskano po siedmiu dniach. Drugą dawkę podano sześć tygodni po pierwszym wstrzyknięciu, osiągając maksymalne stężenia testosteronu około 50 nmol/L (15 ng/mL). Przy następnych trzech dawkach utrzymywano stałe przerwy między wstrzyknięciami wynoszące 10 tygodni, uzyskując stan stacjonarny między trzecią a piątą dawką. Średnie wartości C_{max} i C_{min} testosteronu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio około 37 nmol/L (11 ng/mL) i 16 nmol/L (5 ng/mL). Mediana zmienności śród- i międzypersonicznej (współczynnik zmienności, %) wartości C_{min} wynosiła odpowiednio 22% (zakres: 9% – 28%) i 34% (zakres: 25% – 48%).

Dystrybucja

W surowicy u mężczyzn, około 98% testosteronu jest związane z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*, SHBG) i albuminą. Tylko wolna frakcja testosteronu jest uważana za biologicznie czynną. Po dożylnym wlewie testosteronu u mężczyzn w podeszłym wieku okres półtrwania testosteronu wynosił w przybliżeniu jedną godzinę, a pozorną objętość dystrybucji ustalono na około 1,0 L/kg.

Metabolizm

Testosteron uzyskany w wyniku rozkładu estru testosteronu undekanonianu jest metabolizowany w taki sam sposób jak testosteron endogeny. Kwas undecylenowy jest metabolizowany na drodze β -oksydacji w taki sam sposób jak inne alifatyczne kwasy karboksylowe. Głównymi czynnymi metabolitami testosteronu są estradiol i dihydrotestosteron.

Wydalanie

Testosteron podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu i pozawątrobowemu. Po podaniu testosteronu (znakowanego izotopem radioaktywnym), około 90% aktywności pojawia się w moczu w postaci związków sprzężonych z kwasem glukoronowym i siarkowym, a około 6% w kale, po przejściu krążenia jelitowo-wątrobowego. Do substancji czynnych w moczu należą androsteron i etiocholanon. Po domięśniowym podaniu formy depot szybkość uwalniania charakteryzuje się okresem półtrwania 90 ± 40 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych nie ujawniono innego działania niż to, które można wyjaśnić na podstawie profilu hormonalnego produktu leczniczego Testosterone Undecanoate EVER Pharma.

Stwierdzono, że testosteron nie jest mutageny *in vitro* przy zastosowaniu modelu odwrotnej mutacji (test Ames) lub komórek jajnikowych chomika. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono związek między leczeniem androgenami a występowaniem określonych raków. Dane z eksperymentów na szczurach wykazały zwiększoną zapadalność na raka gruczołu krokowego po leczeniu testosteronem.

Wiadomo, że hormony płciowe ułatwiają rozwój pewnych nowotworów indukowanych przez znane czynniki rakotwórcze. Znaczenie kliniczne tych ostatnich obserwacji nie jest znane.

Badania nad płodnością u gryzoni i naczelnych wykazały, że leczenie testosteronem może zaburzać płodność przez hamowanie spermatogenezy w sposób zależny od dawki.

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że testosteronu undekanonian może stwarzać zagrożenia dla środowiska wodnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzylu benzoesan

Olej rycynowy, oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań

dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka

Ampułka o pojemności 5 mL z oranżowego szkła (typu I) zawierająca 4 mL roztworu, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 x 4 mL

Fiolka

Fiolka o pojemności 5 ml z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy brombutylowej i aluminiowym kapsłem zawierająca 4 mL roztworu, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 x 4 mL

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przechowywania w niskich temperaturach właściwości tego roztworu na bazie oleju mogą przejściowo ulec zmianie (np. wyższa lepkość, zmętnienie). Jeśli produkt przechowywany jest w niskiej temperaturze, przed użyciem należy go doprowadzić do temperatury pokojowej lub temperatury ciała.

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych przed użyciem należy obejrzeć; można stosować tylko roztwory nie zawierające cząsteczek stałych.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

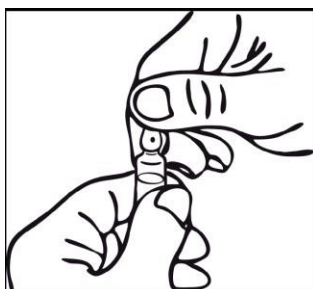
Ten produkt leczniczy może stwarzać zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ampułka

Wskazówki dotyczące przygotowania/otwierania ampułki OPC (One-Point-Cut):

Na ampułce poniżej kolorowego punktu, znajduje się nacięcie, które eliminuje konieczność nadpiłowania szyjki. Przed otwarciem należy upewnić się, że roztwór z górnej części ampułki spłynął do dolnej części. Do otwarcia ampułki należy użyć obu rąk przytrzymując jedną ręką dolną część ampułki natomiast drugą ręką należy odłamać górną część ampułki w kierunku od kolorowego punktu.



Fiolka

Fiolka służy wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawartość fiolki wstrzykiwać domięśniowo, natychmiast po pobraniu do strzykawki. Po usunięciu plastikowego wieczka (A) nie usuwać metalowego pierścienia (B) ani karbowanej nasadki (C).



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO