

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Steroid 1000 mg/4 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 250 mg testosterón-undekanoátu, čo zodpovedá 157,9 mg testosterónu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg testosterón-undekanoátu, čo zodpovedá 631,50 mg testosterónu.

Pomocná látka so známym účinkom

2000 mg benzyl-benzoátu v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, žltkastý olejový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Testosterónová substitučná liečba mužského hypogonadizmu v prípade potvrdenia nedostatku testosterónu na základe klinických prejavov a biochemických testov (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna injekčná liekovka Steroidu (zodpovedajúca 1 000 mg testosterón-undekanoátu) sa podáva injekčne každých 10 až 14 týždňov. Injekčná aplikácia s touto frekvenciou umožňuje udržať dostatočnú hladinu testosterónu a nespôsobuje jeho akumuláciu.

Začiatok liečby

Pred začiatkom a počas iniciácie liečby sa majú stanoviť hladiny testosterónu v sére. V závislosti od hladiny testosterónu v sére a klinických príznakov je možné prvý interval injekčnej aplikácie skrátiť na minimum, t.j. 6 týždňov v porovnaní s odporúčaným rozsahom 10 až 14 týždňov pre udržiavaciu liečbu. S touto počiatočnou dávkou je možné rýchlejšie dosiahnuť dostatočnú rovnovážnu hladinu testosterónu.

Udržiavacia liečba a individuálne prispôsobenie liečby

Interval injekčnej aplikácie má byť v odporúčanom rozsahu 10 až 14 týždňov. Počas udržiavacej liečby sa vyžaduje dôkladné sledovanie hladiny testosterónu v sére. Odporúča sa vykonávať pravidelné merania hladiny testosterónu v sére. Merania je potrebné vykonávať na konci intervalu injekčnej aplikácie a po zvážení klinických príznakov. Tieto hladiny v sére majú byť v rámci dolnej

treťou normálneho rozsahu. Hladiny v sére pod normálnym rozsahom by indikovali potrebu kratšieho injekčného intervalu. V prípade vysokých hladín v sére je možné zvážiť predĺženie injekčného intervalu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Steroid nie je určený pre deti a dospievajúcich a nebol klinicky hodnotený u mužov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Obmedzené údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie. Použitie Sterovidu je kontraindikované u mužov s existujúcimi nádormi pečene alebo ich výskytom v minulosti (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie.

Spôsob podávania

Na intramuskulárne použitie.

Injekcie sa musia podávať veľmi pomaly (viac ako dve minúty). Sterovid sa podáva výlučne intramuskulárne. Pri injekčnej aplikácii Sterovidu hlboko do gluteálneho svalu je potrebné postupovať opatrne a dodržiavať zvyčajné preventívne opatrenia týkajúce sa intramuskulárnej aplikácie. Osobitná pozornosť sa musí venovať tomu, aby sa zabránilo intravazálnej injekčnej aplikácii (pozri „Podávanie“ v časti 4.4). Obsah injekčnej liekovky sa musí podať intramuskulárne ihneď po jej otvorení.

4.3 Kontraindikácie

Použitie Sterovidu je kontraindikované u mužov s:

- precitlivosťou na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- androgén-dependentným karcinómom prostaty alebo mužskej prsnej žľazy,
- nádorom pečene (súčasným alebo prekonaným).

U žien je použitie Sterovidu kontraindikované.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Steroid sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich.

Steroid sa má používať iba po preukázaní hypogonadizmu (hyper- a hypogonadotropného typu) a ak bola pred začatím liečby vylúčená iná etiológia zodpovedná za príznaky. Nedostatočná hladina testosterónu sa musí zreteľne preukázať klinickými príznakmi (potlačenie sekundárnych pohlavných znakov, zmena kompozície tela, asténia, znížené libido, erektilná dysfunkcia a podobne) a musia ju potvrdiť dve samostatné merania hladiny testosterónu v krvi.

Starší pacienti

U pacientov vo veku nad 65 rokov existujú iba obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou používania Sterovidu. V súčasnosti neexistuje zhoda názorov ohľadom referenčných hodnôt hladiny testosterónu v krvi podľa veku. Je potrebné však vziať do úvahy, že fyziologicky sa hladina testosterónu v sére so zvyšovaním veku znižuje.

Lekárske vyšetrenie a laboratórne testy

Lekárske vyšetrenia

Pred začiatkom liečby testosterónom musia všetci pacienti podstúpiť podrobné vyšetrenie, aby sa vylúčilo riziko preexistujúceho karcinómu prostaty. U pacientov liečených testosterónom je potrebné dôkladne a pravidelne sledovať prostatu a prsníky v súlade s odporúčanými metódami (palpačné rektálne vyšetrenie a stanovenie hodnoty PSA v sére) aspoň raz ročne, u starších a rizikových pacientov (s klinickými alebo rodinnými faktormi) dvakrát ročne. Do úvahy sa majú vziať odporúčané postupy pre sledovanie bezpečnosti náhradnej liečby testosterónom.

Laboratórne testy

Hladina testosterónu sa má sledovať na začiatku liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby. Lekári majú upravovať dávkovanie individuálne, aby sa zaručilo udržiavanie eugonadálnych hladín testosterónu. U pacientov podstupujúcich dlhodobú liečbu androgénmi je tiež potrebné pravidelne sledovať nasledujúce laboratórne parametre: hemoglobín a hematokrit, pečenné testy a lipidový profil (pozri časť 4.8).

Z dôvodu variability v laboratórnych hodnotách je potrebné všetky merania testosterónu vykonávať v rovnakom laboratóriu.

Nádory

Androgény môžu urýchľovať rozvoj subklinického karcinómu prostaty a benígnej hyperplázie prostaty.

Steroid je potrebné používať opatrne u onkologických pacientov ohrozených hyperkalcémiou (a pridruženou hyperkalcúriou) z dôvodu metastáz v kostiach. U týchto pacientov sa odporúča vykonávať pravidelné sledovanie koncentrácií vápnika v sére.

U užívateľov hormonálnych liečiv ako sú androgénne látky sa hlásili prípady benígnych a malígnych nádorov pečene. Ak sa u používateľov Steroidu vyskytnú závažné ťažkosti v hornej časti brucha, zväčšenie pečene alebo prejavy vnútrobrušného krvácania, v rámci diferenciálnej diagnostiky sa má uvažovať o možnom nádore pečene.

Srdcová nedostatočnosť, nedostatočnosť pečene alebo obličiek

U pacientov trpiacich závažnou insuficienciou srdca, pečene alebo obličiek alebo s ischemickou chorobou srdca môže liečba testosterónom spôsobiť závažné komplikácie charakterizované vznikom edému s možným kongestívnym zlyhaním srdca. V takom prípade sa musí liečba okamžite ukončiť.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa doteraz nevykonali žiadne štúdie za účelom preukázania účinnosti a bezpečnosti tohto lieku. U týchto pacientov je preto potrebné testosterónovú substitučnú liečbu používať obozretne.

Srdcová nedostatočnosť

U pacientov predisponovaných na edémy, napríklad v prípade závažnej insuficencie srdca, pečene alebo obličiek alebo v prípade ischemickej choroby srdca, je potrebná opatrnosť, pretože liečba androgénmi môže zvýšiť retenciu sodíka a vody. V prípade vážnych komplikácií charakterizovaných vznikom edému s kongestívnym zlyhaním srdca alebo bez neho sa liečba musí okamžite ukončiť (pozri časť 4.8).

Testosterón môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, preto sa má Steroid používať u mužov s hypertenziou opatrne.

Poruchy zrážanlivosti krvi

Vo všeobecnosti platí, že u pacientov so získanou alebo vrodennou krvávacou poruchou je potrebné dodržiavať obmedzenia týkajúce sa používania intramuskulárnych injekcií.

Testosterón a jeho deriváty podľa skúseností zvyšujú účinok perorálnych antikoagulancií typu kumarínových derivátov (pozri časť 4.5).

Testosterón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s trombofiliou alebo rizikovými faktormi pre venózy tromboembolizmus (VTE), keďže sa u týchto pacientov v skúšaniach a hláseniach po uvedení lieku na trh vyskytli počas liečby testosterónom trombotické príhody (napr. trombóza hlbokých žíl, pľúcna embólia, očná trombóza). U trombofilných pacientov boli hlásené prípady VTE aj počas antikoagulačnej liečby, preto sa má starostlivo zhodnotiť pokračovanie liečby testosterónom po prvej trombotickej príhode. V prípade pokračovania liečby sa majú prijať ďalšie opatrenia na minimalizáciu individuálneho rizika VTE.

Ďalšie stavy

Steroid je potrebné používať opatrne u pacientov s epilepsiou a migrénou, pretože môže spôsobiť zhoršenie týchto stavov.

U pacientov liečených androgénmi, u ktorých sa po substitučnej liečbe dosiahla normálna koncentrácia testosterónu v plazme, môže dôjsť k zlepšeniu citlivosti na inzulín. Preto môže byť potrebné znížiť dávkovanie hypoglykemických liekov.

Niektoré klinické prejavy, ako napríklad podráždenosť, nervozita, prírastok telesnej hmotnosti, dlhotrvajúce alebo časté erekcie, môžu signalizovať nadmernú dávku androgénu vyžadujúcu jej úpravu.

Môže dôjsť k zhoršeniu spánkového apnoe.

Športovci podstupujúci testosterónovú substitučnú liečbu pri primárnom alebo sekundárnom mužskom hypogonadizme majú byť upozornení, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri antidopingových testoch.

Androgény nie sú vhodné na zvyšovanie svalového rastu u zdravých osôb ani na zvyšovanie fyzických schopností.

Ak príznaky nadmernej dávky androgénov pretrvávajú alebo ak sa znova objavia počas liečby odporúčanými dávkami, Sterovid je potrebné natrvalo vysadiť.

Zneužívanie drog a závislosť

Testosterón je predmetom zneužívania, zvyčajne pri dávkach vyšších, ako sa odporúča pre schválenú indikáciu (indikácie) a v kombinácii s inými anabolickými androgénnymi steroidmi.

Zneužívanie testosterónu a iných anabolických androgénnych steroidov môže viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane kardiovaskulárnych (v niektorých prípadoch s fatálnymi následkami), pečenných a/alebo psychiatrických príhod. Zneužívanie testosterónu môže mať za následok závislosť a abstinenčné príznaky po významnom znížení dávky alebo náhlom ukončení liečby. Zneužívanie testosterónu a iných anabolických androgénnych steroidov predstavuje vážne zdravotné riziká a je potrebné sa mu vyhnúť.

Podávanie

Rovnako ako všetky olejové roztoky, Sterovid sa musí podávať striktne intramuskulárne a veľmi pomaly (viac ako dve minúty). Pulmonálna mikroembólia spojená s aplikáciou olejových roztokov môže v zriedkavých prípadoch viesť k prejavom a príznakom ako je kašeľ, dýchavičnosť, malátnosť, hyperhidróza, bolesť na hrudi, závrat, parestézia alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas alebo bezprostredne po podaní injekcie a sú reverzibilné. Pacienta je preto potrebné sledovať počas každej injekcie a bezprostredne po nej, aby bolo možné včas rozpoznať možné prejavy a príznaky pulmonálnej mikroembólie spojenej s aplikáciou olejových roztokov. Liečba je väčšinou podporná, napr. podávanie doplnkového kyslíka.

Po podaní Sterovidu sa hlásili suspektné anafylaktické reakcie.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 2000 mg benzyl-benzoátu v každej 4 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 500 mg/ml.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Testosterón a jeho deriváty podľa skúseností zvyšujú účinok perorálnych antikoagulancií typu kumarínových derivátov. Pacienti užívajúci perorálne antikoagulanciá vyžadujú pozorné sledovanie, najmä na začiatku a konci liečby androgénmi. Odporúča sa častejšie sledovanie protrombínového času a meranie medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR).

Inzulín a iné antidiabetiká

Súbežné používanie testosterónovej substitučnej liečby a inhibítorov sodíkového-glukózového kotransportéra 2 (SGLT-2) bolo spojené so zvýšeným rizikom erytrocytózy. Keďže obe látky môžu samostatne zvyšovať hladiny hematokritu, je možný kumulatívny účinok (pozri tiež časť 4.4). U pacientov, ktorí dostávajú obe liečby, sa odporúča sledovanie hladín hematokritu a hemoglobínu.

Iné interakcie

Súbežné podávanie testosterónu s ACTH alebo kortikosteroidmi môže zvýšiť tvorbu edémov; preto sa tieto liečivá majú podávať obozretné, najmä u pacientov s ochoreniami srdca a pečene alebo u pacientov s predispozíciou na vznik edému.

Interakcie, ktoré môžu ovplyvniť výsledky laboratórnych testov: Androgény môžu znižovať hladinu globulínu viažuceho tyroxín, čo následne spôsobuje zníženie celkovej hladiny T4 v sére a zvýšenú absorpciu T3 a T4 na živicu. Hladiny voľných hormónov štítnej žľazy však zostávajú nezmenené a neexistuje žiadny klinický dôkaz poruchy činnosti štítnej žľazy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Substitučná liečba testosterónom môže reverzibilne redukovať spermatogézu (pozri časti 4.8 a 5.3).

Gravidita a dojčenie

Steroid nie je určený pre ženy a nesmú ho používať tehotné alebo dojčiace ženy (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Steroid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ohľadom nežiaducich účinkov spojených s užívaním androgénov pozri, prosím, tiež časť 4.4.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami počas liečby Sterovidu boli akné a bolesť v mieste vpichu.

Pulmonálna mikroembólia spojená s aplikáciou olejových roztokov môže v zriedkavých prípadoch viesť k prejavom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, malátnosť, hyperhidróza, bolesť

v hrudníku, závrat, parestézia alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas aplikácie injekcie alebo ihneď po aplikácii a sú reverzibilné. Prípady podozrenia spoločnosti alebo ohlasovateľa na pulmonálnu olejovú mikroembóliu boli zriedkavo zaznamenané v klinických štúdiách (u $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ injekcií) rovnako ako aj v rámci sledovania po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4).

Po podaní Sterovidu boli hlásené suspektné anafylaktické reakcie.

Androgény môžu urýchliť progresiu subklinického karcinómu prostaty a benígnej hyperplázie prostaty.

V tabuľke 1 nižšie sa uvádzajú nežiaduce reakcie (*Adverse Drug Reactions*, ADR) súvisiace so Sterovidom podľa tried orgánových systémov na základe MedDRA (*MedDRA system organ classes*, MedDRA SOC). Frekvencie sú založené na údajoch z klinického skúšania a sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). ADR boli zaznamenané v 6 klinických štúdiách (n=422) a boli prinajmenšom považované za nežiaduce reakcie s možnou príčinnou súvislosťou s podaním testosterón-undekanoátu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1: Kategorizovaná relatívna frekvencia mužov s ADR usporiadaná podľa MedDRA SOC – založené na zhromaždených údajoch zo šiestich klinických skúšaní, n=422 (100,0 %), t.j. n=302 mužov s hypogonadizmom liečených 4 ml i.m. injekciami a n=120 mužov liečených 3 ml TU (testosterón-undekanoátu) 250 mg/ml

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Polycytémia Zvýšený hematokrit* Zvýšený počet červených krviniek* Zvýšený hemoglobín*		
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť	
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená telesná hmotnosť	Zvýšená chuť do jedla Zvýšená hladina glykozylovaného hemoglobínu Hypercholesterolémia Zvýšená hladina triglyceridov v krvi Zvýšená hladina cholesterolu v krvi	
Psychické poruchy		Depresia Emočné poruchy Nespavosť Nepokoj Agresivita Podráždenosť	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Migréna Tras	
Poruchy ciev	Nával horúčavy	Kardiovaskulárna porucha Hypertenzia Závrat	
Poruchy dýchacej		Bronchitída	Pulmonálna mikroembólia

sústavy, hrudníka a mediastína		Sinusitída Kašeľ Dýchavica Chrápanie Dysfónia	spojená s aplikáciou olejových roztokov
Poruchy gastro-intestinálneho traktu		Hnačka Nevôľnosť	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálne funkčné pečeňové testy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné	Alopécia Erytém Vyrážka ¹ Pruritus Suchá koža	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Bolesť v končatine Svalové poruchy ² Muskuloskeletálna stuhnutosť Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	
Poruchy obličiek a močových ciest		Znížené množstvo moču Zadržiavanie moču Poruchy močových ciest Noktúria Dyzúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu Abnormálny výsledok vyšetrenia prostaty Benígna hyperplázia prostaty	Intraepitelový nádor prostaty Indurácia prostaty Prostatitída Poruchy prostaty Zmeny libida Bolesť semenníkov Indurácia prsníkov Bolesť prsníkov Gynekomastia Zvýšená hladina estradiolu Zvýšená hladina testosterónu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Rozličné druhy reakcií v mieste vpichu ³	Únava Asténia Hyperhidróza ⁴	

* Uvedená frekvencia bola pozorovaná vo vzťahu k používaniu liekov obsahujúcich testosterón

¹ Vyrážka vrátane papulárneho exantému

² Poruchy svalov: svalové spazmy, svalové napätie a svalová bolesť

³ Rozličné druhy reakcií v mieste vpichu: Bolesť v mieste vpichu, diskomfort v mieste vpichu, pruritus v mieste vpichu, erytém v mieste vpichu, hematóm v mieste vpichu, podráždenie v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu

⁴ Hyperhidróza: Hyperhidróza a nočné potenie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Pulmonálna mikroembólia spojená s aplikáciou olejových roztokov môže v zriedkavých prípadoch viesť k prejavom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, malátnosť, hyperhidróza, bolesť

v hrudníku, závrat, parestézia alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas alebo bezprostredne po podaní injekcie a sú reverzibilné. V klinických skúšaniach, ako aj v rámci sledovania po uvedení lieku na trh, sa hlásili zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$ aplikácií) prípady, o ktorých sa spoločnosť alebo ohlasovateľ domnievali, že predstavujú pulmonálnu mikroembóliu spojenú s aplikáciou olejových roztokov (pozri časť 4.4).

Počas liečby liekmi s obsahom testosterónu sa okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií hlásila nervozita, hostilita, spánkové apnoe, rozličné kožné reakcie vrátane seborey, zvýšený rast ochlpenia, zvýšená frekvencia erekcií, a vo veľmi zriedkavých prípadoch žltacka.

Liečba vysokými dávkami liekov s obsahom testosterónu zvyčajne reverzibilne prerušuje alebo redukuje spermatogézu, čím znižuje veľkosť semenníkov. Substitučná liečba hypogonadizmu testosterónom môže v zriedkavých prípadoch vyvolať pretrvávajúce, bolestivé erekcie (priapizmus). Podávanie vysokých dávok testosterónu alebo dlhodobá liečba testosterónom niekedy zvyšujú výskyt zadržiavania vody a edémov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Po predávkovaní nie sú potrebné žiadne špeciálne terapeutické opatrenia okrem ukončenia liečby týmto liekom alebo zníženia dávky lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: androgény, 3-oxoandrostén-4-deriváty
ATC kód: G03BA03

Testosterón-undekanoát je ester prirodzene sa vyskytujúceho androgénu, testosterónu. Účinná forma, testosterón, sa tvorí odštiepením postranného reťazca.

Testosterón predstavuje najdôležitejší mužský androgén, ktorý sa tvorí hlavne v semenníkoch a v malej miere v kôre nadobličiek.

Testosterón je zodpovedný za prejav maskulínnej charakteristiky počas vývoja plodu, raného detstva a pubertálneho vývoja a následne za zachovanie mužského fenotypu a androgén-dependentných funkcií (napríklad spermatogéza, prídavné pohlavné žľazy). Vykonáva aj ďalšie funkcie napríklad v koži, vo svaloch, v kostre, obličkách, pečeni, kostnej dreni a CNS.

V závislosti od cieľového orgánu je spektrum činností testosterónu hlavne androgénne (napr. prostata, semenníky, nadsemenníky) a proteo-anabolické (svaly, kosti, hematopoéza, obličky, pečeň).

Účinky testosterónu v niektorých orgánoch sa zvyšujú po periférnej premene testosterónu na estradiol, ktorý sa následne naviaže na estrogénové receptory v jadre cieľovej bunky, napr. hypofýzy, tuku, mozgu, kosti a Leydigových bunkách v semenníkoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Steroid je intramuskulárne podávaný depotný prípravok s obsahom testosterón-undekanoátu, a preto u neho nedochádza k „first-pass“ metabolizmu. Po intramuskulárnej injekčnej aplikácii testosterón-undekanoátu vo forme olejového roztoku sa zlúčenina postupne uvoľňuje z miesta podania a takmer úplne sa rozštiepi sérovými esterázami na testosterón a kyselinu undecylénovú. Jeden deň po podaní je možné pozorovať zvýšenie hladiny testosterónu v sére nad bazálne hodnoty.

Rovnovážne stavy

Po prvej intramuskulárnej injekčnej aplikácii 1 000 mg testosterón-undekanoátu mužom trpiacim hypogonadizmom sa po siedmich dňoch dosiahli priemerné hodnoty $C_{\max}$ 38 nmol/l (11 ng/ml). Druhá dávka bola podaná šesť týždňov po prvej injekčnej aplikácii a dosiahli sa maximálne koncentrácie testosterónu približne 50 nmol/l (15 ng/ml). Počas nasledujúcich troch podaní bol udržiavaný konštantný dávkovací interval 10 týždňov a rovnovážne stavy sa dosiahli medzi tretím a piatym podaním. Priemerné hodnoty $C_{\max}$ a $C_{\min}$ hladiny testosterónu v rovnovážnom stave boli približne 37 nmol/l (11 ng/ml) a 16 nmol/l (5 ng/ml), v uvedenom poradí. Medián intra- a interindividuálnej variability (variálny koeficient, %) hodnôt $C_{\min}$ bol 22 % (rozsah: 9-28 %) a 34 % (rozsah: 25-48 %), v uvedenom poradí.

Distribúcia

V sére mužov je približne 98 % cirkulujúceho testosterónu naviazaného na globulín viažuci pohlavné hormóny (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) a albumín. Iba voľná frakcia testosterónu sa považuje za biologicky aktívnu. Po intravenóznei infúzii testosterónu starším mužom bol počas vylučovania testosterónu približne jedna hodina a zistil sa zdanlivý objem distribúcie približne 1,0 l/kg.

Biotransformácia

Testosterón, ktorý sa tvorí odštiepením esteru z testosterón-undekanoátu, sa metabolizuje a vylučuje rovnakým spôsobom ako endogénny testosterón. Kyselina undecylénová sa metabolizuje β -oxidáciou rovnakým spôsobom ako ostatné alifatické karboxylové kyseliny. Hlavnými aktívnymi metabolitmi testosterónu sú estradiol a dihydrotestosterón.

Eliminácia

Testosterón podlieha rozsiahlemu hepatálnemu a extrahepatálnemu metabolizmu. Po podaní rádioaktívne označeného testosterónu sa približne 90 % rádioaktivity objaví v moči ako konjugáty kyseliny glukurónovej a sírovej a 6 % sa objaví v stolici po enterohepatálnej cirkulácii. Medzi urologické lieky patrí androsterón a etiocholanolón. Po intramuskulárnej aplikácii tohto depotného prípravku je rýchlosť uvoľňovania charakterizovaná polčasom 90 ± 40 dní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie neodhalili iné účinky než tie, ktoré je možné vysvetliť na základe hormonálneho profilu Steroidu.

Pri teste testosterónu sa *in vitro* použitím reverzného mutačného modelu (Amesov test) alebo buniek vaječníkov škrečkov zistilo, že nemá mutagénne účinky. V pokusoch na laboratórnych zvieratách sa zistila súvislosť medzi liečbou androgénmi a určitými karcinómami. Experimentálne údaje z pokusov na potkanoch preukázali po liečbe testosterónom zvýšený výskyt karcinómu prostaty.

O pohlavných hormónoch je známe, že podporujú rast niektorých nádorov vyvolaných známymi karcinogénmi. Klinická platnosť tohto pozorovania nie je známa.

Štúdie plodnosti hlodavcov a primátov ukázali, že liečba testosterónom môže v závislosti od dávky znížiť plodnosť z dôvodu potlačenia spermatogenézy.

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že testosterón-undekanoát môže predstavovať riziko pre vodné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzyl-benzoát
ricínový olej, rafinovaný

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

42 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka

Injekčná liekovka z hnedého skla s brómbutylovou injekčnou zátkou a plastovým odklopným viečkom s objemom náplne 4 ml.

Veľkosti balenia: 1 x 4 ml a multibalenia 2 x 4 ml a 3 x 4 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok na intramuskulárnu injekčnú aplikáciu sa má pred použitím vizuálne skontrolovať a majú sa použiť iba číre roztoky bez častíc.

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pri chladných teplotách uchovávania sa môžu dočasne zmeniť vlastnosti tohto roztoku na báze oleja (napríklad vyššia viskozita, zakalenie). Ak sa liek uchováva pri chladnej teplote, pred použitím sa má uviesť na izbovú alebo telesnú teplotu.

Injekčná liekovka

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Obsah injekčnej liekovky sa má podať intramuskulárne okamžite po natiahnutí do striekačky. Po odstránení plastového viečka neodstraňujte hliníkové viečko.



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmevid s.r.o.
Kremnická 26, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0282/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. október 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026