

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Testosterón-undekanoát EVER Pharma 1000 mg/4 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá ampulka/injekčná liekovka so 4 ml obsahuje 1 000 mg testosterón-undekanoátu, čo zodpovedá 631,50 mg testosterónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá ampulka/injekčná liekovka obsahuje 2 000 mg benzyl-benzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Slabožltý až žltý 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 ampulka/injekčná liekovka Testosterón-undekanoátu EVER Pharma (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 nasycovacou dávkou je možné rýchlejšie dosiahnuť dostatočnú rovnovážnu hladinu testosterónu.

Udržiavacia liečba a individuálne prispôbenie 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 s ohľadom na klinické príznaky. Tieto hladiny v sére majú byť v rámci dolnej tretiny normálneho rozsahu. Hladiny v sére

pod normálnym rozsahom by indikovali potrebu kratšieho intervalu medzi injekciami. V prípade vysokých hladín v sére je možné zvážiť predĺženie intervalu injekčnej aplikácie.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Testosterón-undekanoát EVER Pharma 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 Testosterón-undekanoátu EVER Pharma je kontraindikované u pacientov 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 (dlhšie ako dve minúty). Testosterón-undekanoát EVER Pharma sa podáva výlučne intramuskulárne. Pri injekčnej aplikácii Testosterón-undekanoátu EVER Pharma 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 ampulky/injekčnej liekovky je potrebné podávať intramuskulárne ihneď po jej otvorení (pokyny na bezpečné otvorenie ampulky sú uvedené v časti 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Použitie Testosterón-undekanoátu EVER Pharma je kontraindikované u mužov s:

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

U žien je použitie Testosterón-undekanoátu EVER Pharma kontraindikované.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Testosterón-undekanoát EVER Pharma sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich.

Testosterón-undekanoát EVER Pharma 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 Testosterón-undekanoátu EVER Pharma. 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, pečeňové testy a lipidový profil (pozri časť 4.8).

Z dôvodu variability laboratórných hodnôt je potrebné všetky merania testosterónu vykonávať v rovnakom laboratóriu.

Nádory

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

Testosterón-undekanoát EVER Pharma je potrebné používať opatrne u onkologických pacientov ohrozených hyperkalcémiou (a pridruženou hyperkalcémiou) 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 Testosterón-undekanoátu EVER Pharma 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, pečeňová alebo obličková nedostatočnosť

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

Pečeňová alebo obličková nedostatočnosť

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 insuficiencie 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 Testosterón-undekanoát EVER Pharma používať u mužov s hypertenziou opatrne.

Poruchy zrážavosti 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 opatnosťou u pacientov s trombofiliou alebo rizikovými faktormi pre venózne trombembolizmus (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

Testosterón-undekanoát EVER Pharma je potrebné používať opatrne u pacientov s epilepsiou a migrénou, pretože môže spôsobiť zhoršenie týchto stavov.

Testosterón-undekanoát

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 zníženie dávkovania hypoglykemik.

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, Testosterón-undekanoát EVER Pharma je potrebné natrvalo vysadiť.

Zneužívanie lieku 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), pečenevých a/alebo psychických 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

Tak ako všetky olejové roztoky, aj Testosterón-undekanoát EVER Pharma sa musí vpichovať výlučne intramuskulárne a veľmi pomaly (dlhšie ako dve minúty). Pulmonálna mikroembólia spojená s aplikáciou olejových roztokov môže v zriedkavých prípadoch viesť k prejavom príznakov, ako je

kašeľ, dýchavičnosť, malátnosť, hyperhidróza, bolesť v hrudníku, závrat, parestézia alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas aplikácie alebo ihneď po aplikácii a sú reverzibilné. Pacienta je preto potrebné počas injekcie a krátko po nej pozorovať s cieľom umožniť skoré rozpoznanie možných prejavov a príznakov pulmonálnej mikroembólie spojenej s aplikáciou olejových roztokov. Liečba je zvyčajne podporná, napr. doplnkovým podaním kyslíka.

Po podaní Testosterón-undekanoátu EVER Pharma sa hlásili suspektné anafylaktické reakcie.

Informácia o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 2 000 mg benzyl-benzoátu v každej ampulke/injekčnej liekovke s obsahom 4 ml injekčného roztoku, 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).

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

Testosterón-undekanoát EVER Pharma 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

Testosterón-undekanoát EVER Pharma 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 Testosterón-undekanoátom EVER Pharma 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 ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$ injekcií) rovnako ako aj v rámci sledovania po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4).

Po podaní Testosterón-undekanoátu EVER Pharma boli hlásené suspektné anafylaktické reakcie.

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

V tabuľke 1 nižšie sa uvádzajú nežiaduce liekové reakcie (*Adverse Drug Reactions*, ADR) podľa tried orgánových systémov na základe MedDRA (*MedDRA system organ classes*, MedDRA SOC) hlásené s testosterón-undekanoátom. 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 Testosterón-undekanoát.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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 a $n=120$ mužov liečených 3 ml i.m. injekciami TU (testosterón-undekanoátu) 250 mg/ml

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: Polycytémia, zvýšený hematokrit*, zvýšený počet červených krviniek*, zvýšený hemoglobín*

Poruchy imunitného systému

Menej časté: Precitlivenosť

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: Zvýšená telesná hmotnosť

Menej časté: Zvýšená chuť do jedla, zvýšená hladina glykozylovaného hemoglobínu, hypercholesterolémia, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi

Psychické poruchy

Menej časté: Depresia, emočné poruchy, nespavosť, nepokoj, agresivita, podráždenosť

Poruchy nervového systému

Menej časté: Bolesť hlavy, migréna, tras

Poruchy ciev

Časté: Nával horúčavy

Menej časté: Kardiovaskulárna porucha, hypertenzia, závrat

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Bronchitída, sinusitída, kašeľ, dýchavica, chrápanie, dysfónia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Hnačka, nevoľnosť

Poruchy pečene a žľazových ciest

Menej časté: Abnormálne funkčné pečenné testy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Akné

Menej časté: Alopecia, erytém, vyrážka¹, pruritus, suchá koža

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: Artralgia, bolesť v končatine, svalové poruchy², muskuloskeletálna stuhnutosť, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Znížené množstvo moču, zadržiavanie moču, poruchy močových ciest, noktúria, dyzúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: Zvýšená hladina prostatického špecifického antigénu, abnormálny výsledok vyšetrenia prostaty, benígna hyperplázia prostaty

Menej časté: 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

Časté: Rozličné druhy reakcií v mieste vpichu³

Menej časté: Únava, asténia, hyperhidróza⁴

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Zriedkavé: Plúcna olejová mikroembólia**

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

** Frekvencia založená na počte injekcií.

Na opis určitej nežiaducej reakcie sa uvádza najvhodnejší termín MedDRA. Synonymá a pridružené stavy nie sú uvedené, ale musia sa takisto vziať do úvahy.

¹ Vyrážka vrátane populárneho 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

Opis 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 a synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas aplikácie injekcie alebo ihneď po aplikácii 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 seборе, 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 tvorbu 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 spermatogenéza, 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

Testosterón-undekanoát EVER Pharma 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 1. intramuskulárnej injekčnej aplikácii 1 000 mg testosterón-undekanoátu mužom trpiacim hypogonadizmom sa po 7 dňoch dosiahli priemerné hodnoty C_{max} 38 nmol/l (11 ng/ml). Druhá dávka bola podaná 6 týždňov po 1. injekčnej aplikácii a dosiahli sa maximálne koncentrácie testosterónu približne 50 nmol/l (15 ng/ml). Počas nasledujúcich 3 podaní bol udržiavaný konštantný dávkovací interval 10 týždňov a rovnovážne stavy sa dosiahli medzi 3. a 5. 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 (variačný 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 Testosterón-undekanoátu EVER Pharma.

Pri teste 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. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

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

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika 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

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Tento liek sa musí použiť ihneď po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka

5 ml ampulky z jantárového skla (typ I) s objemom náplne 4 ml.

Veľkosť balenia: 1 x 4 ml

Injekčná liekovka

5 ml injekčné liekovky z jantárového skla (typ I) s brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s objemom náplne 4 ml.

Veľkosť balenia: 1 x 4 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

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

Ampulka

Poznámky k manipulácii s OPC (One-Point-Cut) ampulkou:

Aby sa na otvorenie ampulky nemusel použiť pilník, je na ampulke pod farebným bodom označená ryha. Pred otvorením sa uistite, že akýkoľvek roztok z hornej časti ampulky stiekol dolu do spodnej časti ampulky. Na otvorenie použite obe ruky; jednou rukou držte spodnú časť ampulky a druhou rukou odlomte vrchnú časť ampulky smerom dozadu od farebného bodu.



Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Obsah injekčnej liekovky sa má podať intramuskulárne okamžite po natiiahnutí do striekačky. Po odstránení plastového viečka (A) neodstraňujte kovový krúžok (B) ani hliníkové viečko (C).



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0350/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. januára 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025