

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Testosterone undecanoate SUN 1 000 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 injekčná liekovka so 4 ml injekčného roztoku obsahuje 1 000 mg testosterón-undekanoátu, čo zodpovedá 631,5 mg testosterónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

2 000 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

Substitučná liečba testosterónom pri mužskom hypogonadizme 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 Testosterone undecanoate SUN (čo zodpovedá 1 000 mg testosterón-undekanoátu) sa podáva injekčne každých 10 až 14 týždňov. Podanie injekcie s touto frekvenciou umožňuje udržať dostatočnú koncentráciu testosterónu a nespôsobuje jeho akumuláciu.

Začiatok liečby

Pred začiatkom a počas iniciácie liečby sa majú stanoviť koncentrácie testosterónu v sére. V závislosti od koncentrácie testosterónu v sére a klinických príznakov je možné prvý interval podania injekcie skrátiť na minimum, t.j. 6 týždňov v porovnaní s odporúčaným rozsahom 10 až 14 týždňov pre udržiavaciu liečbu. S touto začiatočnou dávkou je možné rýchlejšie dosiahnuť dostatočnú ustálenú koncentráciu testosterónu.

Udržiavacia liečba a individuálne prispôbenie liečby

Interval podania injekcie má byť v odporúčanom rozsahu 10 až 14 týždňov. Počas udržiavacej liečby sa vyžaduje dôkladné sledovanie koncentrácie testosterónu v sére. Odporúča sa vykonávať pravidelné merania koncentrácie testosterónu v sére. Merania je potrebné vykonávať na konci intervalu podania injekcie a po zvážení klinických príznakov. Koncentrácie v sére majú byť

v rámci dolnej tretiny normálneho rozsahu. Koncentrácie v sére pod normálnym rozsahom by indikovali potrebu kratšieho intervalu medzi injekciami. V prípade vysokých koncentrácií v sére je možné zvážiť predĺženie intervalu medzi injekciami.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Testosterón nie je indikovaný deťom a dospievajúcim a nebol klinicky hodnotený u chlapcov mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Limitované údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne štúdie. Použitie testosterónu je kontraindikované pacientom 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). Testosterón sa podáva výlučne intramuskulárnou injekciou. Pri injekčnom podaní testosterónu hlboko do gluteálneho svalu je potrebné postupovať opatrne a dodržiavať zvyčajné preventívne opatrenia týkajúce sa intramuskulárneho podania. Obzvlášť treba dávať pozor, aby nedošlo k intravazálnemu podaniu injekcie (pozri „Podávanie“ v časti 4.4). Obsah injekčnej liekovky treba podať intramuskulárne ihneď po jej otvorení.

4.3 Kontraindikácie

Použitie testosterónu je kontraindikované mužom 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.

Ženám je použitie testosterónu kontraindikované.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Používanie testosterónu sa neodporúča deťom a dospievajúcim.

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

Starší pacienti

U pacientov vo veku nad 65 rokov existujú iba obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou

používania testosterónu. V súčasnosti neexistuje konsenzus ohľadom referenčných hodnôt koncentrácie testosterónu podľa veku. Treba však vziať do úvahy, že fyziologicky sa koncentrácia testosterónu v sére starnutím 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 treba dôkladne a pravidelne sledovať prostatu a prsníky v súlade s odporúčanými metódami (palpačné rektálne vyšetrenie a stanovenie hodnoty prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére) aspoň raz ročne, u starších a rizikových pacientov (s klinickými alebo rodinnými faktormi) dvakrát ročne. Do úvahy sa majú vziať národné odporúčania pre sledovanie bezpečnosti substitučnej liečby testosterónom.

Laboratórne testy

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

Z dôvodu kolísania laboratórnych hodnôt treba všetky merania testosterónu vykonávať v rovnakom laboratóriu.

Nádory

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

Testosterón treba 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 androgény sa hlásili prípady benígnych a malígnych nádorov pečene. Ak sa u mužov, ktorí používajú testosterón vyskytnú závažné ťažkosti v hornej časti brucha, zväčšenie pečene alebo prejavy vnútrobrušného krvácania, v diferenciálnej diagnóze sa má zvážiť možnosť nádoru pečene.

Srdcová, pečenná alebo obličková insuficiencia

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

Pečenná alebo obličková insuficiencia

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa doteraz nevykonali žiadne štúdie za účelom preukázania účinnosti a bezpečnosti tohto lieku. Preto je u týchto pacientov pri substitučnej liečbe testosterónom potrebná opatrnosť.

Srdcová insuficiencia

U pacientov s predispozíciou 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 zlyhávaním srdca alebo bez neho sa liečba musí okamžite ukončiť (pozri časť 4.8).

Testosterón môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, preto sa má testosterón používať u mužov

s hypertenziou s opatrnosťou.

Poruchy zrážavosti krvi

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

Bolo hlásené, že testosterón a jeho deriváty zvyšujú účinok perorálnych antikoagulancií odvodených od kumarínu (pozri časť 4.5).

Testosterón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s trombofiliou alebo rizikovými faktormi pre venóznym 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 pacientov s trombofiliou 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 treba používať s opatrnosťou u pacientov s epilepsiou a migrénou, pretože môže spôsobiť zhoršenie týchto stavov.

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

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

Môže dôjsť k zosilneniu preexistujúceho spánkového apnoe.

Športovcov podstupujúcich substitučnú liečbu testosterónom pri primárnom alebo sekundárnom mužskom hypogonadizme treba upozorniť nato, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu v antidopingových testoch.

Androgény nie sú vhodné na posilňovanie vývinu svalov u zdravých osôb ani na zvyšovanie fyzickej zdatnosti.

Ak príznaky nadmernej dávky androgénov pretrvávajú alebo ak sa znova objavia počas liečby v odporúčaných dávkovacích intervaloch, liečbu testosterónom je potrebné natrvalo ukončiť.

Abúzus lieku a závislosť

Testosterón bol zneužívaný zvyčajne v dávkach vyšších, ako sa odporúča v schválenej indikácii (indikáciách) 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 od neho odrádzať.

Podávanie

Tak ako všetky olejové roztoky, aj testosterón sa musí podávať výlučne intramuskulárne a veľmi pomaly (viac ako dve minúty). Tuková mikroembólia pľúc môže v zriedkavých prípadoch viesť k prejavom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, nevoľnosť, hyperhidróza, bolesť na hrudníku,

závrat, parestézia alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas podania alebo ihneď po podaní a sú reverzibilné. Pacienta je preto potrebné počas podania injekcie a krátko po ňom pozorovať, aby bolo možné včas rozpoznať možné prejavy a príznaky tukovej mikroembólie pľúc. Liečba je zvyčajne podporná, napr. podanie kyslíka.

Boli hlásené anafylaktické reakcie, ktoré mohli mať súvislosť s podaním testosterónu.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 2 000 mg benzyl-benzoátu v každej 4 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 500 mg/ml.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulancia

Pre testosterón a jeho deriváty bol popísaný vplyv na zvýšenie účinku perorálnych antikoagulancií odvodených od kumarínu. Pacienti užívajúci perorálne antikoagulancia vyžadujú pozorné sledovanie, najmä na začiatku a konci liečby androgénmi. Odporúča sa častejšie sledovanie protrombínového času a určovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR).

Iné interakcie

Súbežné podávanie testosterónu s adrenokortikotropným hormónom (ACTH) alebo kortikosteroidmi môže zvýšiť tvorbu edémov, a preto je potrebné tieto liečivá podávať obozretne, najmä u pacientov s ochoreniami srdca alebo pečene alebo u pacientov s predispozíciou na vznik edémov.

Interakcie, ktoré môžu ovplyvniť výsledky laboratórnych testov: androgény môžu znižovať koncentráciu globulínu viažuceho tyroxín, čo následne spôsobuje zníženie celkovej koncentrácie T4 v sére a zvýšené vychytávanie T3 a T4. Koncentrácie voľných hormónov štítnej žľazy však zostávajú nezmenené a klinické nálezy nesvedčia o poruche činnosti štítnej žľazy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

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

Gravidita a dojčenie

Testosterón nie je indikovaný na liečbu žien a nesmú ho používať tehotné ani dojčiace ženy (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky spojené s používaním androgénov, pozri tiež časť 4.4.

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

Tuková mikroembólia pľúc môže v zriedkavých prípadoch viesť k prejavom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, nevoľnosť, hyperhidróza, bolesť na hrudníku, závrat, parestézie alebo synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas podania injekcie alebo ihneď po podaní a sú reverzibilné. Prípady, ktoré držiteľ registrácie alebo ohlasujúci považovali za možné prejavy tukovej mikroembólie pľúc boli zriedkavo hlásené v klinických skúšaniach ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ injekcií) aj po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4).

Boli hlásené anafylaktické reakcie, ktoré mohli mať súvislosť s podaním testosterónu. Androgény môžu urýchliť progresiu subklinického karcinómu prostaty a benígnej hyperplázie prostaty.

V tabuľke 1 nižšie sa uvádzajú nežiaduce účinky (*adverse drug reactions*, ADR) podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA (MedDRA SOCs). 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 $< 1/1\,000$). Nežiaduce účinky boli hlásené v 6 klinických skúšaniach (n=422) a súvislosť s liečbou testosterónom bola hodnotená prinajmenšom ako možná.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Tabuľka 1: kategorizované s ohľadom na frekvenciu u mužov s nežiaducimi účinkami 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		Hypersenzitivita	
Poruchy metabolizmu a výživy	Zvýšená telesná hmotnosť	Zvýšená chuť do jedla Zvýšená koncentrácia glykovaného hemoglobínu Hypercholesterolémia Zvýšená koncentrácia triacylglycerolov v krvi Zvýšená koncentrácia cholesterolu v krvi	
Psychické poruchy		Depresia Emočné poruchy Nespavosť Nepokoj Agresivita Podráždenosť	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Migréna Trasľavosť	

Poruchy ciev	Návaly horúčavy	Kardiovaskulárna porucha Hypertenzia Závrat	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchitída Sinusitída Kašeľ Dýchavičnosť Chrúpanie Dysfónia	
Poruchy gastro-intestinálneho traktu		Hnačka Nevoľnosť	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Pečeňové testy mimo normy Zvýšená koncentrácia 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 končatinách Poruchy svalov ² Muskuloskeletárna stuhnutosť Zvýšená koncentrácia kreatínfosfokinázy v krvi	
Poruchy obličiek a močových ciest		Znížený prúd moču Retencia moču Poruchy močových ciest Noktúria Dyzúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Zvýšená koncentrácia prostatického špecifického antigénu Výsledok vyšetrenia prostaty mimo normy Benígna hyperplázia prostaty	Dysplázia prostaty Indurácia prostaty Prostatitída Poruchy prostaty Porucha libida Bolesť semenníkov Indurácia prsníkov Bolesť prsníkov Gynekomastia Zvýšená koncentrácia estradiolu Zvýšená koncentrácia testosterónu v krvi	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Rozličné typy reakcií v mieste injekcie ³	Únava Asténia Hyperhidróza ⁴	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Tuková mikroembólia pľúc**

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

** Frekvencia založená na počte injekcií.

Na popis určitých nežiaducich účinkov sa použil najvhodnejší termín podľa databázy MedDRA. Synonymá a príbuzné stavy nie sú uvedené, ale musia sa takisto vziať do úvahy.

- ¹ Vyrážka vrátane papulárneho exantému
- ² Porucha svalov: svalové spazmy, napätie svalov a svalová bolesť
- ³ Rozličné typy reakcií v mieste injekcie: bolesť v mieste injekcie, nepríjemný pocit v mieste injekcie, svrbenie v mieste injekcie, erytém v mieste injekcie, hematóm v mieste injekcie, podráždenie v mieste injekcie a reakcia všeobecne v mieste podania injekcie
- ⁴ Hyperhidróza: Hyperhidróza a nočné potenie

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Tuková mikroembólia pľúc môže v zriedkavých prípadoch viesť k prejavom a príznakom, ako je kašeľ, dýchavičnosť, nevoľnosť, hyperhidróza, bolesť na hrudníku, závrat, parestézie a synkopa. Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas podania alebo ihneď po podaní a sú reverzibilné.

Prípady, ktoré držiteľ registrácie alebo ohlasujúci považovali za možné prejavy tukovej mikroembólie pľúc boli zriedkavo hlásené v klinických skúšaniach ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ injekcií) aj po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4).

Počas liečby liekmi s obsahom testosterónu sa okrem vyššie uvedených nežiaducich účinkov 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 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. Liečivo, testosterón, sa tvorí odštiepením postranného reťazca.

Testosterón predstavuje najdôležitejší mužský androgén, ktorý sa tvorí hlavne v semenníkoch a v určitom malom množstve v kôre nadobličiek.

Testosterón je zodpovedný za prejav mužských pohlavných znakov počas fetálneho obdobia, raného detstva a dospievania a následne udržiava mužský fenotyp a androgén-dependentné funkcie (napríklad spermatogéza, prídavné pohlavné žľazy). Vykonáva aj ďalšie funkcie napríklad v koži, vo svaloch, v kostre, obličkách, pečeni, kostnej dreni a centrálnej nervovej sústave (CNS).

V závislosti od cieľového orgánu je spektrum činností testosterónu hlavne androgénne (napr. prostata,

semenníky, nadsemenníky) a proteoanabolické (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

Testosterone undecanoate SUN je intramuskulárne podávaný depotný liek s obsahom testosterón-undekanoátu, a preto nedochádza k efektu prvého prechodu pečeňou (*first-pass* efekt). Po intramuskulárnom podaní injekcie 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 koncentrácie testosterónu v sére nad bazálne hodnoty.

Rovnovážny stav

Po prvom intramuskulárnom injekčnom podaní 1 000 mg testosterón-undekanoátu mužom s hypogonadizmom sa po siedmich dňoch dosiahli priemerné hodnoty $c_{\max}$ 38 nmol/l (11 ng/ml). Druhá dávka bola podaná šesť týždňov po prvom podaní injekcie 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 rovnovážny stav sa dosiahol medzi tretím a piatym podaním.

Priemerné hodnoty $c_{\max}$ a $c_{\min}$ koncentrácie testosterónu v rovnovážnom stave boli približne 37 nmol/l (11 ng/ml) resp. 16 nmol/l (5 ng/ml). Medián intra- a interindividuálnej variability (variačný koeficient, %) hodnôt $c_{\min}$ bol 22 % (rozsah: 9-28 %) resp. 34 % (rozsah: 25-48 %).

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 distribučný objem 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 značeného testosterónu sa približne 90% rádioaktivity objaví v moči vo forme konjugátov s kyselinou glukorónovou a sírovou a 6% sa objaví v stolici po enterohepatálnej cirkulácii. K metabolitom vylučovaným do moču patria androsterón a etiocholanolón. Po intramuskulárnom podaní tohto depotného lieku dosahuje rýchlosť uvoľňovania počas 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.

V *in vitro* testoch na reverznom mutačnom modeli (Amesov test) ani na bunkách vaječníkov škrečkov

nebol testosterón mutagénny. V štúdiách na laboratórnych zvieratách sa zistil vzťah medzi liečbou androgénmi a niektorými nádormi. Experimentálne údaje zo štúdií na potkanoch preukázali po liečbe testosterónom zvýšený výskyt karcinómu prostaty.

O pohlavných hormónoch je známe, že podporujú rast niektorých nádorov, indukovaných známymi karcinogénmi. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Štúdie fertility na hlodavcoch a primátoch preukázali, že liečba testosterónom môže v závislosti od dávky znížiť plodnosť z dôvodu supresie 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
čistený ricínový olej

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Liek sa musí použiť ihneď po otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml injekčná liekovka z jantárového skla s brómbutylovou injekčnou zátkou, uzavretá hliníkovým vyklápacím viečkom, obsahujúca 4 ml injekčného roztoku.

Veľkosť balenia: 1 x 4 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Roztok na intramuskulárnu injekciu treba pred použitím vizuálne skontrolovať. Používať sa môžu iba číre roztoky bez častíc.

Tento liek je určený iba na jednorazové použitie a všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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



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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0244/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025