**Súhrn charakteristických vlastností lieku**

**1. Názov lieku**

Agovirin Depot

25 mg/ml injekčná suspenzia

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE zloženie**

1 ml mikrokryštalickej vodnej suspenzie obsahuje 25 mg testosterónizobutyrátu.

Pomocné látky so známym účinkom: sorbitol, sodík.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. Lieková forma**

Injekčná suspenzia.

Mikrokryštalická vodná suspenzia po pretrepaní mliečnej farby, ktorá nesmie obsahovať zhluky kryštálov.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Úplný deficit alebo znížená produkcia testikulárnych androgénov, ťažká postmenopauzálna osteoporóza, aplastická anémia.

Testosterónová substitučná liečba mužského hypogonadizmu v prípade potvrdenia nedostatku testosterónu na základe klinických prejavov a biochemických testov.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Pri liečbe eunuchoidizmu, pseudoeunuchoidizmu, Klinefelterovho syndrómu, oneskorenej puberty, pri tzv. mužskom klimaktériu a niektorých poruchách mužskej fertility sa testosterónizobutyrát podáva v dávke 25 – 50 mg jedenkrát za 14 dní, prípadne i v dlhších intervaloch podľa dosiahnutého účinku. Účinnosť terapie je nutné sledovať stanovením hladín testosterónu a na základe klinických zmien. Dávkovanie je potrebné prispôsobiť individuálnej reakcii pacienta. Prvé príznaky hormonálneho účinku sa objavia za 1 – 2 týždne, úplná virilizácia sa dosiahne za 2 – 4 mesiace.

U chlapcov v pubertálnom veku s hypogonadotropným hypogonadizmom alebo primárnou testikulárnou deficienciou sa obyčajne začína s terapiou androgénmi medzi 12 – 14 rokom v závislosti na subjektívnej potrebe. U konštitucionálnej oneskorenej puberty (bez pozitívnej diagnózy hypogonadizmu) je potrebné substitučnú terapiu začať vo veku 15 – 17 rokov len v prípade, že je ohrozený psychický vývoj. Liečba oneskorenej puberty nie je indikovaná všeobecne pred 16 rokom. U pacientov v každom veku, u ktorých sa vyvinul hypogonadizmus pred nástupom puberty, je potrebné zvyšovať hladinu testosterónu postupne, podobne ako sa fyziologicky zvyšuje hladina testosterónu v puberte. Zabráni sa tak predčasnému uzavretiu epifyzárnych štrbín a zastaveniu rastu. Pri oneskorenej puberte má liečba trvať 4 – 6 mesiacov. Táto terapia nemá vplyv na konečný rast.

Pri liečbe aplastickej anémie sa podáva 1,5 – 2 mg testosterónizobutyrátu na kg hmotnosti tela. Môže byť potrebná dlhodobá liečba.

U postmenopauzálnych symptómov, pri ťažkej osteoporóze je potrebné kombinovať štandardnú substitučnú estradiolovú terapiu s testosterónizobutyrátom v dávke až 50 mg (AGOVIRIN DEPOT 2 ml) raz za 14 dní. Dávku je potrebné upraviť podľa dosiahnutého efektu a prejavov virilizácie.

Spôsob podávania

AGOVIRIN DEPOT sa aplikuje intramuskulárne, hlboko do svalu. Miesta vpichu sa musia striedať.

**4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
* gravidita laktácia (pozri časť 4.6),
* karcinóm prostaty a mliečnej žľazy u mužov,
* benígna hyperplázia prostaty,
* nefróza a nefrotická fáza nefritídy,
* hyperkalciémia resp. hyperkalciúria alebo v situáciách, kedy je zvýšené riziko vzniku týchto porúch,
* manifestné zlyhanie srdca.

Liek nie je vhodný na liečbu porúch potencie, ktoré nie sú endokrinného pôvodu.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Vodná mikrokryštalická suspenzia testosterónizobutyrátu má predĺžený účinok v porovnaní s olejovým roztokom. Prechádza placentárnou bariérou.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri kardiovaskulárnych, pečeňových a obličkových ochoreniach ako aj u všetkých ochorení, ktoré sa môžu zhoršovať v dôsledku retencie sodíka (napr. epilepsia, migréna, diabetes mellitus).

Substitučná terapia estermi testosterónu môže spôsobiť retenciu sodíka u pacientov, najmä u citlivých pacientov, ktorým sa podávajú vysoké dávky.

*Nasledujúce informácie boli potvrdené u mužskej populácie, kardiovaskulárne riziká u ženskej populácie neboli preskúmavané*

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.

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

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 treba tiež pravidelne sledovať nasledujúce laboratórne parametre: hemoglobín a hematokrit, pečeňové testy a lipidový profil.

*Poruchy zrážanlivosti krvi*

Testosterón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s trombofíliou, keďže sa u týchto pacientov v skúšaniach a hláseniach po uvedení lieku na trh vyskytli počas liečby testosterónom trombotické príhody.

Pediatrická populácia

*Novorodenci.* Nie sú indikácie pre použitie testosterónu u novorodencov.

*Deti.* Mimoriadna opatrnosť je potrebná pri používaní androgénov u detí vzhľadom na ich maskulinizačný účinok a možnosti predčasného uzavretia epifyzárnych štrbín. Pred pubertou a v puberte je nutné starostlivo vybrať dávku, aby sa zabránilo signifikantnej maskulinizácii a nízkemu vzrastu v dôsledku predčasného uzatvorenia epifyzárnych štrbín.

Relatívnou kontraindikáciou je podávanie dospievajúcim dievčatám.

Pacienti vo veku nad 65 rokov

Ak je nevyhnutné použiť substitučnú androgénovú terapiu u pacientov vo vyššom veku, je potrebné starostlivo zvážiť dávku vzhľadom na možné riziko zväčšenia prostaty a následné problémy s močením, retenciou tekutín a zvýšenou sexuálnou stimuláciou.

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

**4.5 Liekové a iné interakcie**

AGOVIRIN DEPOT zvyšuje citlivosť na antikoagulačné látky a účinnosť liečiv, ktoré sú biotransformované mikrozomálnymi enzýmami.

Testosterón zvyšuje riziko poškodenia pečene pri súčasnom podávaní hepatotoxických liečiv. Môže dôjsť ku zvýšeniu cholesterolémie. AGOVIRIN DEPOT môže ovplyvniť výsledky glukózového tolerančného testu.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Vodná mikrokryštalická suspenzia testosterónizobutyrátu prechádza placentárnou bariérou.

Testosterón je kontraindikovaný v gravidite vzhľadom na možné nebezpečenstvo virilizácie plodu.

Dojčenie

Testosterón je kontraindikovaný počas laktácie pre možnú virilizáciu dieťaťa.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

AGOVIRIN DEPOT nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky vyplývajú z androgénneho a anabolického účinku a na vyjadrenie určitej nežiaducej udalosti je najvhodnejšie začlenenie podľa MeDRA:

|  |  |
| --- | --- |
| **Trieda orgánových systémov** | **Nežiaduce účinky** |
| Benígne a malígne nádory, vrátane  nešpecifikovaných novotvarov (cysty a  polypy) | riziko zvýšeného výskytu rakoviny prsníka pri  hormonálnej náhradnej terapii (hormone replacement therapy, HRT) najmä v kombinácii s estrogénmi, rozvoj hepatálnych karcinómov |
| Poruchy endokrinného systému | zhrubnutie hlasu, inhibícia gonadotropnej funkcie  hypofýzy |
| Poruchy metabolizmu a výživy | zvýšená retencia dusíka, sodíka, draslíka, chloridov, hyperkalciémia |
| Psychické poruchy | manifestácia rôznych psychických porúch |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | poruchy pečeňových funkcií |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | zvýšená vaskularizácia kože, akné, hirzutizmus  (u žien) |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a  spojivového tkaniva | uzatvorenie epifyzárnych štrbín a zastavenie  lineárneho rast kostí (u detí)1 |
| Stavy v gravidite, v šestonedelí a  perinatálnom období | teratogenita |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | hypertrofia klitorisu, atrofia mliečnych žliaz,  zvýšenie sexuálnej apetencie, tlmenie spermatogenézy, degeneratívne zmeny semenníkov, stimulácia tvorby neoplaziem prostaty, riziko vzniku priapizmu |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšenie hematokritu, počtu červených krviniek a  hemoglobínu |

1 Opakované veľké dávky v detstve spôsobujú uzatvorenie epifyzárnych štrbín a zastavujú lineárny rast kostí

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

**5. Farmakologické vlastnosti**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, androgény.

ATC kód: G03BA03

Mechanizmus účinku

Testosterón sa metabolizuje na ďalšie dva hormonálne aktívne steroidy. Výsledný účinok testosterónu je súhrnom účinkov samotného testosterónu a 5α-dihydrotestosterónu a estrogénových metabolitov. Testo-sterón a 5α-dihydrotestosterón pôsobia prostredníctvom jedného androgénneho receptora lokalizovaného v pečeni v androgén-senzitívnych bunkách. Estrogénne metabolity pôsobia prostredníctvom estrogénneho receptora. Bunky, ktoré obsahujú androgénne receptory, majú schopnosť reagovať na zmenu hladiny androgénov priamo. Bunky bez androgénnych receptorov môžu byť androgénmi ovplyvnené nepriamo prostredníctvom rastových faktorov, ktoré sú syntetizované a vylučované inými bunkami pod vplyvom androgénnej stimulácie. Testosterón prechádza do bunky pasívnou difúziou a v mnohých bunkách citlivých na androgény nepôsobí priamo, ale najskôr sa mení na 5α-dihydrotestosterón. Až tento androgén sa potom viaže na androgénny receptor. Steroid-5α-reduktáza 1 je lokalizovaná väčšinou v koži mimo genitálií a v pečeni. Steroid-5α-reduktáza 2 je lokalizovaná najmä v mužskom urogenitálnom trakte a v koži externých genitálií obidvoch pohlaví. Spoločná lokalizácia 5α-reduktázy a androgénneho receptora v pečeni niektorých buniek môže byť dôležitým mechanizmom dosiahnutia selektívneho účinku androgénov. V tých bunkách, ktoré neobsahujú 5α-reduktázu, testosterón aktivuje androgénny receptor priamo.

Farmakodynamické účinky.

Testosterón je prirodzený androgénny hormón. Má rôzne účinky v rôznych štádiách ontogenetického vývoja. Spoločný receptor sprostredkuje ako androgénne tak aj anabolické účinky testosterónu. Modifikáciou molekuly testosterónu preto nie je možné tieto účinky oddeliť.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Spomalenie absorpcie z miesta vpichu sa dá dosiahnuť aj aplikáciou vo forme mikrokryštalickej vodnej suspenzie. Hladiny testosterónu po podaní depotných esterov testosterónu dosahujú maxima 4. – 5. deň po injekcii a pomaly sa znižujú v nasledujúcich 3 týždňoch. Takáto aplikácia spôsobuje veľmi výraznú fluktuáciu hladiny testosterónu po každej injekcii a to aj po dlhodobom podávaní. Testosterónizobutyrát sa najskôr hydrolyzuje a ako voľný steroid pôsobí na bunku. Po hydrolýze esteru sa cirkulujúci testosterón viaže na receptory v cieľových tkanivách a pôsobí rovnakým spôsobom ako prirodzený hormón. V pečeni sa testosterón uvoľnený z esterov tiež metabolizuje rovnako ako prirodzený hormón.

Biotransformácia

Testosterón vylučovaný rôznymi orgánmi, vytvorený z prekurzorov v periférnych tkanivách alebo exogénne podaný, sa intenzívne metabolizuje v pečeni na slabo androgénne deriváty a inaktívny etiocholanolón. Z podanej dávky značeného testosterónu sa 90 % vylúči močom a 6 % v nezmenenej forme stolicou prostredníctvom biliárneho systému. Metabolity androsterón a etiocholanolón sa vylučujú močom väčšinou ako glukuronoidy a sulfáty.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Cieľom substitučnej terapie je udržať stabilnú hladinu testosterónu v normálnom rozsahu.

Zvýšené hladiny testosterónu progresívne zvyšujú hmotnosť prostaty a seminálnych vezikulov. Účinky testosterónu na CNS (libido a potencia) nemajú presnú súvislosť s hladinou testosterónu v krvi, pokiaľ je hladina normálna alebo zvýšená. Testosterón sa zásadne podáva v minimálnych dávkach, ktoré zabezpečia normálnu androgénnu funkciu. Nevzniknú tak problémy, ktoré môžu vzniknúť v dôsledku používania vysokých dávok (napr. hypertrofia prostaty).

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Dávky testosterónu alebo jeho esterov, ktoré zvyšujú hladinu testosterónu vysoko nad fyziologické hodnoty, potlačujú sekréciu gonadotropínov, následne inhibujú spermatogenézu a indukujú atrofiu testes.

**6. Farmaceutické informácie**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

sodná soľ karmelózy

sorbitol

polysorbát 80

fenol

voda na injekciu

**6.2 Inkompatibility**

Testosterón rozkladajú látky s oxidačnou aktivitou, látky alkalické spôsobujú hydrolýzu esteru.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote 10 - 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Ampulky uchovávajte v stojacej polohe.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

1. 2 ml odlamovacie ampulky so samolepiacim štítkom, plastová vanička, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka
2. 2 ml neodlamovacie ampulky so samolepiacim štítkom, pilník, plastová vanička, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka

Veľkosť balenia: 5 ampuliek po 2 ml

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

**7. Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

BB Pharma a.s.

Durychova 101/66

142 00 Praha 4 - Lhotka

Česká republika

**8. Registračné číslo**

56/0449/69-S

**9. Dátum PRVEJ registrácie / predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1969

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. januára 2007

**10. Dátum revízie textu**

12/2018