

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Testosterone Undecanoate Besins, 1000 mg/4 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 250 mg undekanonianu testosteronu, co odpowiada 157,9 mg testosteronu.

Każda fiolka zawierająca 4 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1000 mg undekanonianu testosteronu, co odpowiada 631,5 mg testosteronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

2000 mg benzoesu benzylu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, żółtawy oleisty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedną fiolkę produktu leczniczego Testosterone Undecanoate Besins (odpowiadającą 1000 mg undekanonianu testosteronu) wstrzykuje się co 10 do 14 tygodni.

Wstrzyknięcia wykonywane z taką częstotliwością pozwalają utrzymać wystarczające stężenie testosteronu i nie prowadzą do akumulacji.

Rozpoczęcie leczenia

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

Leczenie podtrzymujące i indywidualizacja leczenia

Przerwy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami powinny mieścić się w zalecanych zakresie od 10 do 14 tygodni. Podczas leczenia podtrzymującego należy uważnie monitorować stężenie testosteronu w surowicy. Zaleca się regularne oznaczanie stężenia testosteronu w surowicy.

Oznaczenia należy wykonywać pod koniec przerwy między wstrzyknięciami, biorąc pod uwagę objawy kliniczne. Te stężenia w surowicy powinny mieścić się w dolnej jednej trzeciej zakresu normy. Stężenia poniżej zakresu normy wskazują na konieczność skrócenia przerwy między wstrzyknięciami.

W przypadku wysokiego stężenia w surowicy można rozważyć wydłużenie przerwy pomiędzy wstrzyknięciami.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate Besins nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży i nie został poddany ocenie klinicznej u mężczyzn w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych wnioskuje się, że nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Podanie domięśniowe.

Wstrzyknięcia należy wykonywać bardzo powoli (przez dwie minuty). Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate Besins jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych. Należy dołożyć starań, aby podać produkt leczniczy Testosterone Undecanoate Besins głęboko do mięśnia pośladkowego, zachowując zwykłe środki ostrożności stosowane przy podawaniu domięśniowym. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby nie podać produktu donaczyniowo (patrz punkt 4.4 „Sposób podawania”). Zawartość fiolki należy wstrzyknąć domięśniowo natychmiast po otwarciu.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Testosterone Undecanoate Besins jest przeciwwskazane u mężczyzn:

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

Stosowanie produktu leczniczego Testosterone Undecanoate Besins jest przeciwwskazane u kobiet.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate Besins należy stosować tylko wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia wykazano hipogonadyzm (hiper- lub hipogonadotropowy) i wykluczono inną etiologię objawów. Niedobór testosteronu powinien przejawiać się wyraźnymi cechami klinicznymi (zanik drugorzędowych cech płciowych, zmiana budowy ciała, osłabienie, zmniejszenie libido, zaburzenia wzrodu itp.) i powinien zostać potwierdzony na podstawie dwóch oddzielnych oznaczeń testosteronu we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Testosterone Undecanoate Besins u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Aktualnie nie

ma zgodności co do swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Należy jednak wziąć pod uwagę, że fizjologicznie stężenie tego hormonu w surowicy maleje z wiekiem.

Badanie lekarskie i testy laboratoryjne

Badania lekarskie

Przed rozpoczęciem stosowania testosteronu każdy pacjent musi zostać poddany dokładnym badaniom mającym na celu wykluczenie ryzyka już istniejącego raka gruczołu krokowego. U pacjentów poddawanych leczeniu testosteronem konieczne jest staranne i regularne kontrolowanie stanu gruczołu krokowego i sutków przy użyciu zalecanych metod (badanie *per rectum* i oznaczanie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy) co najmniej raz na rok oraz dwa razy na rok u osób w podeszłym wieku i z grupy podwyższonego ryzyka (z czynnikami klinicznymi lub rodzinnymi). Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne dotyczące monitorowania bezpieczeństwa podczas testosteronowej terapii zastępczej.

Badania laboratoryjne

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

U pacjentów otrzymujących długoterminowe leczenie androgenami należy również regularnie kontrolować następujące parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny i hematokrytu, testy czynnościowe wątroby i profil lipidowy (patrz punkt 4.8).

Ze względu na zmienność wyników badań laboratoryjnych wszystkie oznaczenia testosteronu powinny być wykonywane w tym samym laboratorium.

Nowotwory

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

Produkt leczniczy Testosterone Undecanoate Besins należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą nowotworową, u których występuje ryzyko hiperkalcemii (i związanej z nią hiperkalciurii) ze względu na przerzuty do kości. U tych pacjentów zaleca się regularne kontrolowanie stężenia wapnia w surowicy.

Stwierdzono przypadki łagodnych i złośliwych nowotworów wątroby u pacjentów otrzymujących androgenne substancje hormonalne. W przypadku wystąpienia poważnych dolegliwości w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej u mężczyzn stosujących produkt Testosterone Undecanoate Besins, należy rozważyć wykonanie diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia nowotworu wątroby.

Niewydolność serca, wątroby lub nerek

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

Niewydolność wątroby lub nerek

Nie przeprowadzono badań w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność stosując testosteronową terapię zastępczą u tych pacjentów.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z predyspozycjami do występowania obrzęków, np. w przypadku ciężkiej niewydolności serca, wątroby, nerek lub choroby niedokrwiennej serca, ponieważ leczenie androgenami może spowodować zwiększenie retencji sodu i wody. W przypadku wystąpienia ciężkich powikłań charakteryzujących się obrzękami z zastoinową niewydolnością serca lub bez niej, leczenie należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.8).

Testosteron może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, w związku z czym produkt leczniczy Testosterone Undecanoate Besins należy stosować z zachowaniem ostrożności u mężczyzn z nadciśnieniem.

Zaburzenia krzepnięcia krwi

Zasadniczo należy zawsze przestrzegać ograniczeń stosowania wstrzyknięć domięśniowych u pacjentów z nabytymi lub dziedzicznymi zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Zgłaszano, że testosteron i jego pochodne zwiększają aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny (patrz również punkt 4.5)

Należy zachować ostrożność podczas stosowania testosteronu u pacjentów z trombofilią lub czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), ponieważ w badaniach porejestacyjnych i publikowanych danych zgłaszano występowanie u tych pacjentów zdarzeń zakrzepowych (np. zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zakrzepicy w oku) w trakcie leczenia testosteronem. U pacjentów z trombofilią zgłaszano przypadki VTE nawet podczas leczenia przeciwzakrzepowego, dlatego po wystąpieniu pierwszego zdarzenia zakrzepowego należy dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia testosteronem. W przypadku kontynuacji leczenia należy podjąć dalsze działania w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia VTE u danego pacjenta.

Inne stany

Produkt Testosterone Undecanoate Besins należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z padaczką i migreną, ponieważ może on nasilać te stany chorobowe.

U pacjentów leczonych androgenami, u których po terapii zastępczej uzyskuje się prawidłowe stężenie testosteronu w osoczu, może nastąpić poprawa insulinowrażliwości. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki leków hipoglikemizujących.

Niektóre objawy kliniczne: drażliwość, nerwowość, przyrost masy ciała, częste lub przedłużone erekcje mogą wskazywać na nadmierną ekspozycję na androgeny, wymagającą zmiany dawkowania.

Może dojść do nasilenia wcześniej występującego bezdechu sennego.

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

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

Jeśli objawy nadmiernej ekspozycji na androgeny utrzymują się lub nawracają podczas stosowania zalecanych dawek, należy całkowicie odstawić produkt Testosterone Undecanoate Besins.

Nadużywanie produktu leczniczego i uzależnienie

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

Sposób podawania

Jak wszystkie roztwory olejowe, produkt Testosterone Undecanoate Besins należy wstrzykiwać wyłącznie domięśniowo i bardzo powoli (przez dwie minuty). Mikrozatory płuc wywołane roztworem

olejowym mogą w rzadkich przypadkach prowadzić do wystąpienia takich objawów przedmiotowych i podmiotowych jak: kaszel, duszność, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, parestezje lub omdlenie. Reakcje te mogą pojawić się podczas wykonywania wstrzyknięcia lub bezpośrednio po nim i mają charakter odwracalny. Podczas każdego wstrzyknięcia produktu oraz bezpośrednio po nim, pacjenta należy obserwować, aby umożliwić wczesne stwierdzenie objawów, które mogą wskazywać na mikrozatorowość płucną (ang. *pulmonary oily microembolism*, POME) wywołaną roztworem olejowym. Leczenie jest zazwyczaj wspomagające, np. przez dodatkowe podanie tlenu.

Zgłaszano podejrzewane reakcje anafilaktyczne po wstrzyknięciu testosteronu undekanonianu.

Informacje o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 2000 mg benzylu benzoesu w każdej fiole o pojemności 4 ml, co odpowiada 500 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

Inne interakcje

Jednoczesne stosowanie testosteronu z ACTH lub kortykosteroidami może nasilać powstawanie obrzęków; dlatego należy zachować ostrożność podając te substancje czynne, zwłaszcza u pacjentów z chorobami serca lub wątroby, albo ze skłonnością do obrzęków.

Interakcje w badaniach laboratoryjnych: Androgeny mogą zmniejszać stężenie globuliny wiążącej tyroksynę, powodując zmniejszenie całkowitego stężenia T4 w surowicy i zwiększenie wychwytu T3 i T4 przez żywicę. Jednak stężenie wolnych hormonów tarczycy nie ulega zmianie i nie stwierdzono objawów klinicznych niewydolności gruczołu tarczowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

Ciąża i karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Informacje na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem androgenów można znaleźć również w punkcie 4.4.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia testosteronu undekanonianem są trądzik i ból w miejscu wstrzyknięcia.

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

Zgłaszano podejrzewane reakcje anafilaktyczne po wstrzyknięciu testosteronu undekanonianu.

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela 1: Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją grup układowo-narządowych według terminologii SOC MedDRA zebrane na podstawie danych z sześciu badań klinicznych, N=422 (100,0%), tj. mężczyźni z niedoczynnością gonad leczeni za pomocą domięśniowych wstrzyknięć 4 ml (N=302) oraz 3 ml (N=120) roztworu TU 250 mg/ml.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Policytemia Zwiększony hematokryt* Zwiększona liczba erytrocytów* Zwiększone stężenie hemoglobiny*		
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała	Zwiększenie apetytu Zwiększone stężenie hemoglobiny glikozyłowanej Hipercholesterolemia Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi	
Zaburzenia psychiczne		Depresja Zaburzenia emocjonalne Bezsenna Niepokój Agresja Drażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy Migrena Drżenie	

Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Zaburzenia sercowo-naczyniowe Nadciśnienie tętnicze Zawroty głowy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie oskrzeli Zapalenie zatok Kaszel Duszność Chrapanie Dysfonia	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Łysienie Rumień Wysypka ¹ Świąd Suchość skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Ból kończyny Zaburzenia mięśniowe ² Sztywność mięśni szkieletowych Podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zmniejszenie ilości wydzielanego moczu Zatrzymanie moczu Zaburzenie czynności układu moczowego Oddawanie moczu w nocy Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zwiększenie stężenia swoistego antygenu sterczowego Nieprawidłowy wynik badania gruczołu krokowego Łagodny rozrost gruczołu krokowego	Dysplazja gruczołu krokowego Stwardnienie gruczołu krokowego Zapalenie gruczołu krokowego Zaburzenie czynności gruczołu krokowego Zaburzenia libido Ból jądra Stwardnienie piersi Ból piersi Ginekomastia Zwiększone stężenie estradiolu Zwiększone stężenie testosteronu we krwi	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Różne rodzaje reakcji w miejscu wstrzyknięcia ³	Uczucie zmęczenia Osłabienie Nadmierne pocenie się ⁴	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Mikrozatory płucne wywołane roztworem olejowym **

* Odpowiednią częstość obserwowano w związku ze stosowaniem produktów zawierających testosteron.

** Częstość w oparciu o liczbę wstrzyknięć.

Podano najbardziej odpowiedni termin MedDRA opisujący określone działanie niepożądane. Nie wymieniono synonimów ani stanów pokrewnych, ale należy również wziąć je pod uwagę.

¹ Wysypka, w tym wysypka grudkowa

² Zaburzenia mięśniowe: skurcze mięśni, uszkodzenie mięśnia oraz ból mięśniowy

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

⁴ Nadmierna potliwość: nadmierna potliwość i poty nocne

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Leczenie dużymi dawkami preparatów zawierających testosteron często odwracalnie zaburza lub zmniejsza spermatogenezę, w wyniku czego następuje zmniejszenie wielkości jąder; terapia zastępcza testosteronem w przypadku hipogonadyzmu może rzadko powodować długotrwałe, bolesne erekcje (priapizm). Duże dawki i długotrwałe stosowanie testosteronu sporadycznie prowadzi do zatrzymania wody w organizmie oraz wystąpienia obrzęków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Androgeny, pochodne 3-oksoandrostenu (4)
Kod ATC: G03BA03.

Undekanonian testosteronu jest estrem naturalnie występującego androgenu - testosteronu. Forma czynna, testosteron, powstaje w wyniku odsczczenia łańcucha bocznego.

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

Testosteron jest odpowiedzialny za ekspresję cech męskich w okresie płodowym, we wczesnym dzieciństwie i w okresie dojrzewania, a następnie za utrzymanie fenotypu męskiego i funkcji zależnych od androgenów (np. spermatogeneza, dodatkowe gruczoły płciowe). Pełni również funkcje, np. w skórze, mięśniach, szkielecie, nerkach, wątrobie, szpiku kostnym i OUN.

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

Oddziaływanie testosteronu na niektóre narządy docelowe występuje po obwodowej konwersji testosteronu do estradiolu, który następnie wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrach komórek docelowych, np. komórek przysadki, komórek tłuszczowych, komórek mózgu, komórek kostnych oraz komórek Leydiga w jądrach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Stan stacjonarny

Po pierwszym wstrzyknięciu domięśniowym 1000 mg undekanonianu testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem, po 7 dniach uzyskano średnie wartości C_{max} wynoszące 38 nmol/l (11 ng/ml). Drugą dawkę podawano 6 tygodni po pierwszym wstrzyknięciu i maksymalne stężenie testosteronu wynosiło około 50 nmol/l (15 ng/ml). Przy następnych trzech podaniach utrzymywano stałą przerwę między dawkami wynoszącą 10 tygodni i stan stacjonarny uzyskano między trzecią a piątą dawką. Średnie wartości C_{max} i C_{min} testosteronu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio około 37 (11 ng/ml) i 16 nmol/l (5 ng/ml). Mediana zmienności śród- i międzyosobniczej (współczynnik zmienności, %) wartości C_{min} wynosiła odpowiednio 22% (zakres: 9-28%) i 34% (zakres: 25-48%).

Dystrybucja

W surowicy mężczyzn około 98% krążącego testosteronu wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) i albuminami. Jedynie wolna frakcja testosteronu jest uznawana za biologicznie czynną. Po dożylnym wlewie testosteronu u mężczyzn w podeszłym wieku okres półtrwania w fazie eliminacji testosteronu wynosił około jednej godziny i wyznaczono pozorną objętość dystrybucji wynoszącą około 1,0 l/kg.

Metabolizm

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

Wydalanie

Testosteron podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu i pozawątrobowemu. Po podaniu testosteronu znakowanego radioaktywnie około 90% radioaktywności pojawia się w moczu w postaci związków sprzężonych z kwasem glukoronowym i siarkowym, a około 6% w kale, po przejściu krążenia jelitowo-wątrobowego. Do substancji czynnych w moczu należą androsteron i etiocholanon. Po podaniu domięśniowym tego preparatu o przedłużonym uwalnianiu szybkość uwalniania charakteryzuje się okresem półtrwania 90 ± 40 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Stwierdzono, że testosteron nie jest mutageny w badaniach *in vitro* z zastosowaniem modelu odwrotnej mutacji (test Ames) lub z zastosowaniem komórek jajników chomika. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych zaobserwowano związek pomiędzy terapią androgenową i rozwojem niektórych nowotworów. Dane z doświadczeń na szczurach wskazują na zwiększoną częstość występowania raka gruczołu krokowego po leczeniu testosteronem.

Wiadomo, że hormony płciowe ułatwiają rozwój niektórych nowotworów wywoływanych przez znane czynniki rakotwórcze. Znaczenie kliniczne tej ostatniej obserwacji nie jest znane.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzylu benzoesan
Olej rycynowy, oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata.

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego z korkiem z gumy bromobutyłowej do produktów iniekcyjnych oraz aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off* z pomarańczowym plastikowym dyskiem, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 x 4 ml.

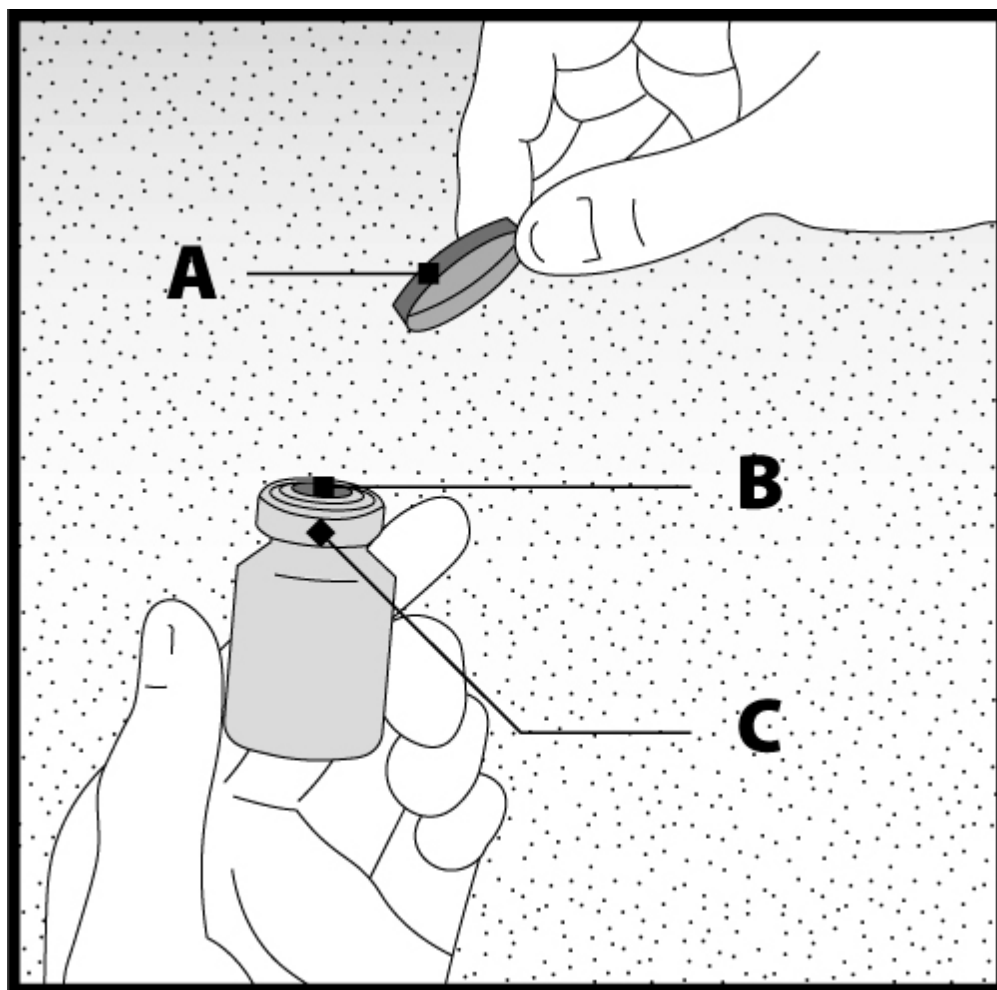
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych przed użyciem należy obejrzyć; można stosować tylko klarowne roztwory nie zawierające cząstek stałych.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku i wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawartość fiolki należy wstrzyknąć domięśniowo natychmiast po pobraniu jej do strzykawki. Po zdjęciu plastikowej zatyczki (A) nie zdejmować metalowego pierścienia (B) ani kapsla (C).



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Besins Healthcare Ireland Limited
Plaza 4, Level 4 Custom House Plaza
Harbourmaster Place, IFSC
Dublin 1, D01 A9N3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO