

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Testosteron Teva 1000 mg/4 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă conține undecanoat de testosteron 250 mg corespunzând cu testosteron 157,9 mg

Fiecare flacon de 4 ml de soluție injectabilă conține undecanoat de testosteron 1000 mg corespunzând cu testosteron 631,5 mg

Excipient cu efect cunoscut

2000 mg benzoat de benzil per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție uleioasă, limpede, gălbuie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Terapia de substituție cu testosteron pentru hipogonadismul masculin, în cazul în care deficitul de testosteron a fost confirmat pe baza tabloului clinic și prin teste biochimice (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Se administrează un flacon de Testosteron Teva (corespunzând unei doze de 1000 mg de undecanoat de testosteron) la fiecare 10-14 săptămâni. Injecțiile administrate la această frecvență pot menține o concentrație suficientă de testosteron și nu conduc la acumularea medicamentului.

Începerea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului și în perioada inițierii acestuia trebuie măsurate concentrațiile serice de testosteron. În funcție de concentrațiile serice ale testosteronului și de simptomele clinice, primul interval dintre injecții poate fi redus la minimum 6 săptămâni comparativ cu intervalul de 10-14 săptămâni recomandat pentru menținerea concentrațiilor. Prin această doză de încărcare vor putea fi atinse mai rapid concentrațiile suficiente de testosteron la starea de echilibru.

Tratamentul de întreținere și individualizarea tratamentului

Perioada dintre administrările injecțiilor trebuie să se situeze în intervalul recomandat de 10 până la 14 săptămâni. Pe parcursul tratamentului de întreținere, concentrațiile serice de testosteron trebuie monitorizate cu atenție. Se recomandă determinarea cu regularitate a concentrațiilor serice de testosteron. Determinările trebuie efectuate la finalul intervalului dintre injecții, luându-se în considerare simptomele clinice. Concentrațiile serice trebuie să se încadreze în treimea inferioară a intervalului normal. Concentrațiile serice sub valorile normale indică necesitatea reducerii intervalului dintre administrări. În cazul unor concentrații serice mari se poate lua în considerare mărirea intervalului dintre administrări.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Testosteron Teva nu este indicat pentru utilizarea la copii și adolescenți și nu a fost evaluat clinic la persoane de sex masculin cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Datele limitate disponibile nu sugerează necesitatea unei ajustări a dozei la pacienți vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii oficiale la pacienți cu insuficiență hepatică. Utilizarea Testosteron Teva este contraindicată la persoanele de sex masculin cu tumori hepatice în prezent sau în antecedente (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii oficiale la pacienți cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Pentru administrare intramusculară.

Injecțiile trebuie administrate foarte lent (în decurs de peste două minute). Testosteron Teva este strict conceput pentru injectare intramusculară. Administrarea trebuie efectuată cu atenție pentru a injecta Testosteron Teva profund în mușchiul gluteal, după luarea măsurilor de precauție uzuale pentru injectarea intramusculară. Trebuie acordată o atenție deosebită pentru evitarea injectării intravasculare (vezi pct. 4.4 „Administrare”). Conținutul flaconului trebuie injectat intramuscular imediat după deschidere.

4.3 Contraindicații

Utilizarea Testosteron Teva este contraindicată la bărbații cu:

- carcinom androgen-dependent al prostatei sau glandei mamare
- tumori hepatice în prezent sau în antecedente
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (enumerați la pct. 6.1).

Utilizarea Testosteron Teva la femei este contraindicată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Testosteron Teva nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți.

Testosteron Teva trebuie utilizat numai în cazurile demonstrate de hipogonadism (hiper- și hipogonadotrofic) și numai dacă orice alte etiologii responsabile de simptomatologie au fost excluse înainte de inițierea tratamentului. Insuficiența secreției de testosteron trebuie clar demonstrată prin manifestările clinice (regresia caracteristicilor sexuale secundare, modificarea compoziției corporale,

astenie, libido redus, disfuncție erectilă etc.) și confirmată prin două determinări separate ale concentrației de testosteron sanguin.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată privind siguranța și eficacitatea utilizării Testosteron Teva la pacienți cu vârsta peste 65 de ani. În momentul actual nu există un consens în ceea ce privește valorile de referință ale testosteronului pentru diferite grupe de vârstă. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere că valorile fiziologice ale testosteronului seric scad pe măsura înaintării în vârstă.

Examinarea medicală și testele de laborator

Examinarea medicală

Înainte de inițierea tratamentului cu testosteron, toți pacienții trebuie examinați cu atenție pentru a se exclude riscul de cancer de prostată preexistent. Trebuie realizată o monitorizare atentă și regulată a prostatei și sânilor în conformitate cu metodele recomandate (examinare prin tușeu rectal și estimarea PSA seric) la pacienții care primesc tratament cu testosteron cel puțin o dată pe an și de două ori pe an la pacienții vârstnici sau la pacienții cu factori de risc (factori clinici sau familiali). Trebuie luate în considerare recomandările ghidurilor locale privind monitorizarea siguranței tratamentului de substituție cu testosteron.

Teste de laborator

Concentrația testosteronului trebuie monitorizată la momentul inițial și la intervale regulate pe parcursul tratamentului. Medicii trebuie să ajusteze doza pentru fiecare pacient pentru a asigura menținerea nivelurilor fiziologice de testosteron. La pacienții care urmează tratament androgenic pe termen lung, trebuie de asemenea evaluați în mod regulat următorii parametri de laborator: valorile hemoglobinei și hematocritului, rezultatele testelor funcționale hepatice și profilul lipidic (vezi pct. 4.8).

Având în vedere variabilitatea valorilor de laborator, toate determinările testosteronului trebuie efectuate la același laborator.

Tumori

Androgenii pot accelera progresia cancerului de prostată subclinic și a hiperplaziei benigne de prostată.

Testosteron Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au cancer de prostată și risc de hipercalcemie (și hipercalciurie) din cauza metastazelor osoase. Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor serice de calciu la acești pacienți.

În rândul utilizatorilor de substanțe hormonale precum cele pe bază de androgeni au fost raportate cazuri de tumori hepatice benigne și maligne. În caz de probleme abdominale severe la nivelul abdomenului superior sau semne de hemoragie intraabdominală la bărbații care utilizează Testosteron Teva, existența unei tumori hepatice trebuie inclusă în diagnosticul diferențial.

Insuficiență cardiacă, hepatică sau renală

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hepatică sau renală severă sau cu boală cardiacă ischemică, tratamentul cu testosteron poate cauza complicații severe caracterizate prin edem asociat sau nu cu insuficiență cardiacă congestivă. În acest caz, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Insuficiență hepatică sau renală

Nu s-au efectuat studii pentru demonstrarea eficacității și siguranței acestui medicament la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Prin urmare, terapia de substituție cu testosteron trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

Insuficiență cardiacă

Trebuie exercitată precauție în cazul pacienților predispuși la apariția edemelor, de exemplu cei cu insuficiență cardiacă, hepatică sau renală severă sau cu boală cardiacă ischemică, întrucât tratamentul

cu androgeni poate duce la creșterea retenției de sodiu sau apă. În cazul unor complicații severe caracterizate prin apariția edemelor asociate sau nu cu insuficiență cardiacă congestivă, tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.8).

Testosteronul poate determina o creștere a tensiunii arteriale, iar Testosteron Teva trebuie utilizat cu precauție la bărbații cu hipertensiune arterială.

Tulburări de coagulare

Ca regulă generală, trebuie luate întotdeauna în calcul limitările utilizării injecțiilor intramusculare la pacienții cu tulburări hemoragice dobândite sau moștenite.

S-a raportat că testosteronul și compușii derivați cresc activitatea anticoagulantelor orale derivate cumarinice (vezi și pct. 4.5).

Testosteronul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu trombofilie sau factori de risc pentru tromboembolism venos (TEV), deoarece studiile după punerea pe piață și rapoartele au evidențiat reacții adverse trombotice (de exemplu, tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar, tromboză oculară) la acești pacienți în timpul tratamentului cu testosteron. La pacienții cu trombofilie au fost raportate cazuri de TEV chiar și în timpul tratamentului anticoagulant, prin urmare continuarea tratamentului cu testosteron după primul eveniment trombotic trebuie evaluată cu atenție. În cazul continuării tratamentului, trebuie luate măsuri suplimentare pentru reducerea la minimum a riscului individual de TEV.

Alte afecțiuni

Testosteron Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu epilepsie și migrenă, deoarece aceste afecțiuni pot fi agravate.

La pacienții tratați cu androgeni care ating concentrații plasmatice normale de testosteron în urma terapiei de substituție poate apărea îmbunătățirea sensibilității la insulină. Prin urmare poate fi necesară scăderea dozei agenților hipoglicemianți.

Anumite semne clinice de tip iritabilitate, nervozitate, creștere în greutate, erecții prelungite sau frecvente, pot indica expunerea excesivă la androgeni, necesitând ajustarea dozelor.

Apneea în somn preexistentă poate fi potențată.

Sportivii cărora li se administrează tratament de substituție cu testosteron pentru hipogonadism masculin primar și secundar trebuie atenționați că acest medicament conține o substanță activă ce poate produce o reacție pozitivă la testele anti-doping.

Tratamentul cu androgeni nu este adecvat pentru potențarea dezvoltării musculare la persoane sănătoase sau pentru îmbunătățirea abilităților fizice.

Tratamentul cu Testosteron Teva trebuie întrerupt definitiv dacă simptomele expunerii excesive la androgen persistă sau reapar în timpul tratamentului cu doza recomandată.

Abuzul și dependența de medicamente

Testosteronul face obiectul abuzului, de obicei la doze mai mari decât cele recomandate pentru indicația (indicațiile) aprobată (aprobate) și în asociere cu alți steroizi androgeni anabolizanți.

Abuzul de testosteron și de alți steroizi androgeni anabolizanți poate determina reacții adverse grave care includ: evenimente cardiovasculare (soldate cu deces în unele cazuri), hepatice și/sau psihiatrice. Abuzul de testosteron poate determina dependență și simptome de sevraj la reducerea semnificativă a dozei sau întreruperea bruscă a utilizării. Abuzul de testosteron și alți steroizi androgeni anabolici comportă riscuri grave pentru sănătate și trebuie descurajat.

Administrare

La fel ca în cazul tuturor soluțiilor uleioase, Testosteron Teva trebuie injectat numai intramuscular și foarte lent (pe parcursul a două minute). Microembolismul pulmonar la injectarea soluțiilor uleioase poate conduce, în cazuri rare, la semne și simptome precum tuse, dispnee, maleză, hiperhidroză, durere toracică, amețeală, parestezie sau sincopă. Aceste reacții pot apărea în timpul injecțiilor sau imediat după acestea și sunt reversibile. Prin urmare, pacientul trebuie ținut sub observație în timpul și imediat după administrarea fiecărei injecții pentru a permite identificarea din timp a semnelor și simptomelor posibile de microembolism pulmonar indus de soluțiile uleioase. Tratamentul este de obicei unul de susținere, de exemplu prin administrarea de oxigen suplimentar

Au fost raportate suspiciuni de reacții anafilactice după injectarea de Testosteron Teva.

Informații despre excipienți

Acest medicament conține 2000 mg benzoat de benzil per fiecare flacon de 4 ml, care este echivalent cu 500 mg/ml.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante cu administrare pe cale orală

S-a raportat că testosteronul și compușii derivați cresc activitatea anticoagulantelor orale derivate cumarinice. Pacienții care administrează anticoagulante orale necesită o monitorizare atentă, în special la începutul și sfârșitul tratamentului cu androgeni. Se recomandă intensificarea monitorizării timpului de protrombină și a determinărilor valorilor INR.

Alte interacțiuni

Administrarea concomitentă de testosteron și ACTH sau corticosteroizi poate accentua formarea edemelor; prin urmare, aceste substanțe active trebuie administrate cu prudență, în special la pacienții cu afecțiuni cardiace sau hepatice sau la pacienții predispuși la formarea edemelor.

Interacțiuni cu rezultatele testelor de laborator: Androgenii pot scădea concentrațiile globulinei de legare a tiroxinei, ceea ce determină o scădere a concentrațiilor serice totale de T4 și creșterea captării T3 și T4 pe rășini. Concentrațiile hormonului tiroidian liber rămân neschimbate, neexistând dovezi clinice ale disfuncției tiroidiene.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Terapia de substituție cu testosteron poate reduce reversibil spermatogeneza (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Sarcina și alăptarea

Testosteron Teva nu este destinat utilizării la femei și nu trebuie folosit de femeile gravide sau care alăptează (pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Testosteron Teva nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cu privire la reacțiile adverse asociate cu utilizarea androgenilor, vă rugăm să consultați pct. 4.4.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu Testosteron Teva sunt acneea și durerea la locul injectării.

Microembolismul pulmonar la injectarea soluțiilor uleioase poate conduce, în cazuri rare, la semne și simptome precum tuse, dispnee, maleză, hiperhidroză, durere toracică, amețeală, parestezie sau

sincopă. Aceste reacții pot apărea în timpul injecțiilor sau imediat după acestea și sunt reversibile. Cazuri suspectate de complicitate sau de către raportor ca reprezentând microembolism pulmonar la soluție uleioasă au fost rar raportate în studiile clinice ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ injecții), precum și după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate suspiciuni de reacții anafilactice după injectarea de Testosteron Teva.

Androgenii pot accelera progresia cancerului de prostată subclinic și a hiperplaziei benigne de prostată.

În Tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate în asociere cu Testosteron Teva, pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO). Frecvențele se bazează pe datele din studiile clinice și sunt definite astfel: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$). RAM au fost înregistrate în 6 studii clinice (N=422) și sunt considerate cel puțin corelate cauzal cu Testosteron Teva.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1: Frecvența relativă a RAM la bărbați, în funcție de clasele ASO MedDRA – pe baza datelor cumulate din șase studii clinice, N=422 (100,0%), mai exact N=302 bărbați cu hipogonadism tratați cu doze injectabile i.m. de 4 ml și N=120 tratați cu doze de 3 ml de TU 250 mg/ml

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1000$)
Tulburări hematologice și limfatice	Policitemie Valori crescute ale hematocritului* Număr crescut de eritrocite* Valori crescute ale hemoglobinei*		
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție	Creștere ponderală	Apetit alimentar scăzut Valori crescute ale hemoglobinei glicozilate Hipercolesterolemie Valori crescute ale trigliceridelor sanguine Valori crescute ale colesterolului sanguin	
Tulburări psihice		Depresie Tulburări emoționale Insomnie Agitație Agresivitate Iritabilitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Migrenă Tremor	
Tulburări vasculare	Hiperemie	Tulburări cardiovasculare Hipertensiune arterială Amețeală	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronșită Sinuzită Tuse Dispnee	

		Sforăit Disfonie	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Tulburări hepatobiliare		Valori anormale ale testelor funcției hepatice Valori crescute ale aspartat aminotransferazei	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee	Alopecie Eritem Erupție cutanată tranzitorie ¹ Prurit Xerodermie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Durere la nivelul extremităților Afecțiuni musculare ² Rigiditate musculo-scheletică Valori crescute ale creatinfosfokinazei serice	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Scăderea fluxului urinar Retenție urinară Afecțiuni ale tractului urinar Nicturie Disurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Valori crescute ale antigenului specific prostatei Modificări anormale ale prostatei la examinare Hiperplazia benignă a prostatei	Neoplazie intraepitelială prostatică Indurarea prostatei Prostatită Afecțiuni prostatice Tulburări ale libidoului Durere testiculară Indurarea sânilor Durere la nivelul sânilor Ginecomastie Valori crescute ale estradiolului Valori crescute ale testosteronului sanguin	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Diferite tipuri de reacții la locul injectării ³	Fatigabilitate Astenie Hiperhidroză ⁴	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Microembolism pulmonar cauzat de soluția uleioasă**

*Frecvența respectivă a fost observată în relație cu utilizarea medicamentelor ce conțin testosteron.

**Frecvența este bazată pe numărul de injecții.

Lista include cei mai adecvați termeni MedDRA pentru descrierea unei anumite reacții adverse. Sinonimele sau afecțiunile aferente nu sunt incluse, dar trebuie luate în considerare.

¹Erupție cutanată tranzitorie, inclusiv de tip papular.

² Afecțiuni musculare: spasme musculare, întindere musculară și mialgie

³ Diferite tipuri de reacții la locul injectării: Durere la locul injectării, disconfort la locul injectării, prurit la locul injectării, eritem la locul injectării, hematom la locul injectării, iritație la locul injectării, reacție la locul injectării

⁴ Hiperhidroză: hiperhidroză și transpirații nocturne

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Microembolismul pulmonar la injectarea soluțiilor uleioase poate conduce, în cazuri rare, la semne și simptome precum tuse, dispnee, maleză, hiperhidroză, durere toracică, amețeală, parestezie sau sincopă. Aceste reacții pot apărea în timpul administrării injecțiilor sau imediat după acestea și sunt reversibile. Cazuri suspectate de complicație sau de către raportor ca reprezentând microembolism pulmonar la soluție uleioasă au fost rar raportate în studiile clinice (la $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ injecții), precum și după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

În plus față de reacțiile adverse menționate mai sus, în timpul tratamentului cu preparate ce conțin testosteron au fost raportate nervozitate, ostilitate, apnee în somn, diferite reacții cutanate, inclusiv sebooree, creșterea excesivă a părului, creșterea frecvenței erecțiilor și, în cazuri foarte rare, icter.

Terapia cu doze mari de preparate pe bază de testosteron întrerupe sau reduce, în mod reversibil, procesul de spermatogeneză, determinând astfel reducerea în dimensiuni a testiculelor; terapia de substituție cu testosteron pentru hipogonadism poate cauza, în cazuri rare, erecții persistente și dureroase (priapism). Administrarea în doze mari sau pe termen lung a testosteronului crește uneori incidența retenției de lichide sau a edemelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

După supradozajul cu acest medicament nu sunt necesare măsuri terapeutice speciale în afară de întreruperea tratamentului sau reducerea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Androgeni, derivați de 3-oxoandrogen (4); codul ATC: G03B A03

Undecanoatul de testosteron este un ester al hormonului androgen natural, testosteronul. Forma activă, testosteronul, rezultă prin clivarea catenei laterale.

Testosteronul este cel mai important androgen masculin, fiind preponderent sintetizat la nivelul testiculelor și într-o proporție mică în cortexul glandelor suprarenale.

Testosteronul este responsabil de exprimarea caracteristicilor masculine în perioada fetală, în copilăria timpurie și în timpul dezvoltării pubertare, iar ulterior de menținerea fenotipului masculin și a funcțiilor androgen-dependente (de exemplu, spermatogeneza, glandele sexuale accesorii). De asemenea, exercită funcții la nivelul pielii, mușchilor, sistemului osos, rinichilor, ficatului, măduvei osoase și SNC.

În funcție de organul țintă, spectrul activităților testosteronului este în special androgenic (de exemplu, la nivelul prostatei, veziculelor seminale, epididim) sau anabolizant proteic (la nivel muscular, osos, în hematopoieză, la nivel renal, hepatic).

Efectele testosteronului la nivelul anumitor organe se manifestă după conversia periferică a testosteronului în estradiol, care apoi se leagă de receptorii pentru estrogen în nucleul celulei țintă, de exemplu glanda hipofiză, țesutul adipos, creier, oase și celulele testiculare Leydig.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Testosteron Teva este un preparat retard de undecanoat de testosteron, cu administrare intramusculară, care evită astfel efectul primului pasaj hepatic. După injectarea intramusculară a undecanoatului de testosteron sub formă de soluție uleioasă, compusul este eliberat treptat din preparatul retard și este clivat aproape complet de esterazele serice în testosteron și acid undecanoic. La o zi după administrare se poate determina o creștere a concentrațiilor serice ale testosteronului peste valorile bazale.

Concentrații la starea de echilibru

După prima injectare intramusculară a 1000 mg de undecanoat de testosteron la bărbați hipogonadici, au fost obținute valori medii ale $C_{\max}$ de 38 nmol/l (11 ng/ml) după 7 zile. A doua doză a fost administrată la 6 săptămâni după prima injecție și a avut ca rezultat atingerea concentrațiilor maxime de testosteron de circa 50 nmol/l (15 ng/ml). Pe durata următoarelor 3 administrări fost păstrat un interval constant de 10 săptămâni între administrări, concentrațiile la starea de echilibru fiind atinse între a 3-a și a 5-a administrare. Valorile medii ale $C_{\max}$ și $C_{\min}$ de testosteron la starea de echilibru au fost de aproximativ 37 (11 ng/ml) și, respectiv, 16 nmol/l (5 ng/ml). Variația mediană intra- și interindividuală (coeficient de variație, %) a valorilor $C_{\min}$ a fost de 22% (interval: 9-28%) și, respectiv, 34% (interval: 25-48%).

Distribuție

În serul subiecților de sex masculin, circa 98% din testosteronul circulant este legat de SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) și de albumină. Numai fracțiunea liberă de testosteron este considerată activă biologic. După administrarea intravenoasă a testosteronului la bărbați vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al testosteronului a fost de aproximativ 1 oră și s-a determinat un volum aparent de distribuție de circa 1,0 l/kg.

Metabolizare

Testosteronul generat prin clivare esterică din undecanoatul de testosteron este metabolizat și excretat în același mod ca testosteronul endogen. Acidul undecanoic este metabolizat prin β -oxidare în aceeași manieră ca alți acizi carboxilici alifatici. Metaboliții activi majori ai testosteronului sunt estradiolul și dihidrotestosteronul.

Eliminare

Testosteronul este metabolizat extensiv pe cale hepatică și extrahepatică. După administrarea testosteronului radio-marcant, circa 90% din radioactivitate se detectează în urină sub formă de conjugați ai acidului glucuronic și ai acidului sulfuric, iar 6% apare în materiile fecale după efectuarea circuitului enterohepatic. Metaboliții urinari includ androsteronul și etiocolanolonul. După administrarea intramusculară a acestei formule retard, viteza de eliberare este caracterizată printr-un timp de înjumătățire de 90 ± 40 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice nu au evidențiat alte efecte în afara celor ce pot fi explicate prin profilul hormonal al Testosteron Teva.

Testosteronul nu s-a dovedit a fi mutagen *in vitro* atunci când s-a utilizat modelul mutației bacteriene inverse (testul Ames) sau celule ovariene de hamster. În studiile efectuate la animale de laborator a fost identificată o corelație între tratamentul cu androgeni și anumite tipuri de cancer. Datele

experimentale din studiile la șobolan au relevat o creștere a incidenței cancerului de prostată după tratamentul cu testosteron.

Se cunoaște că hormonii sexuali facilitează apariția anumitor tumori induse de agenți carcinogeni cunoscuți. Relevanța clinică a acestei ultime observații nu este cunoscută.

Studiile privind efectele asupra fertilității la rozătoare au indicat că tratamentul cu testosteron poate afecta fertilitatea prin suprimarea spermatogenezei în manieră dependentă de doză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Benzoat de benzil
Ulei de ricin rafinat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
Medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu cu disc din plastic de culoare albă.

Mărimea ambalajului: 1 x 4 ml.

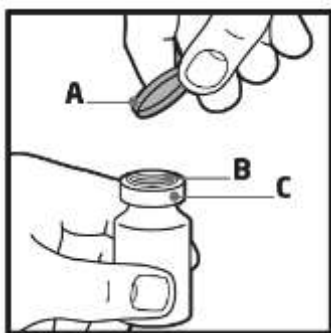
6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

La temperaturi scăzute, proprietățile acestei soluții pe bază de ulei se pot modifica temporar (de exemplu, vâscozitate crescută, aspect tulbure). Dacă se păstrează la temperatură scăzută, medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau la temperatura corpului înainte de utilizare.

Soluția pentru injectare intramusculară trebuie verificată vizual înaintea utilizării și doar soluțiile limpezi, care nu prezintă particule trebuie utilizate.

Medicamentul este pentru utilizare unică și orice soluție neutilizată trebuie aruncată în conformitate cu reglementările locale.

Flaconul este de unică folosință. Conținutul flaconului trebuie injectat intramuscular imediat după extragerea în seringă. După scoaterea capacului din plastic (A), nu îndepărtați inelul metalic (B) sau capacul sertizat (C).



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14899/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023