

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Testosteron EVER Pharma 1000 mg/4 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare fiolă/flacon de 4 ml de soluție injectabilă conține testosteron undecanoat 1000 mg, echivalent cu testosteron 631,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

2000 mg benzoat de benzil per fiolă/flacon. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție uleioasă, ușor gălbuie spre galben.

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 o fiolă / un flacon de Testosteron EVER Pharma (corespunzând unei doze de 1000 mg de testosteron undecanoat) la interval de 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 administrarea injecțiilor poate fi redus la minimum 6 săptămâni, comparativ cu intervalul de 10-14 săptămâni recomandat pentru menținerea concentrațiilor serice. Prin această doză de încărcare vor putea fi atinse mai rapid concentrațiile serice suficiente de testosteron la starea de echilibru.

Tratamentul de întreținere și individualizarea tratamentului

Perioada dintre administrarea 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 injectări, 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 EVER Pharma 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 EVER Pharma 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 renală.

Mod de administrare

Pentru administrare intramusculară.

Injecțiile trebuie administrate foarte lent (în decurs de peste două minute). Testosteron EVER Pharma este strict conceput pentru injectare intramusculară. Administrarea trebuie efectuată cu atenție pentru a injecta Testosteron EVER Pharma 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 fiolei/flaconului trebuie injectat intramuscular imediat după deschidere. (Pentru fiolă, vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind deschiderea fiolei în condiții de siguranță).

4.3 Contraindicații

Utilizarea Testosteron EVER Pharma 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 EVER Pharma la femei este contraindicată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Testosteron EVER Pharma nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți.

Testosteron EVER Pharma trebuie utilizat numai în cazurile demonstrate de hipogonadism (hiper- și hipogonadotropic) 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 sanguine de testosteron.

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată privind siguranța și eficacitatea utilizării Testosteron EVER Pharma 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. La pacienții tratați cu testosteron trebuie realizată o monitorizare atentă și regulată a prostatei și sânilor, în conformitate cu metodele recomandate (examinare prin tușeu rectal și estimarea PSA seric), cel puțin o dată pe an iar la pacienții vârstnici sau la pacienții cu factori de risc (factori clinici sau familiali) de două ori pe an. Trebuie luate în considerare recomandările ghidurilor locale privind monitorizarea siguranței tratamentului de substituție cu testosteron.

Teste de laborator

Concentrația serică a testosteronului trebuie monitorizată la momentul inițial și la intervale regulate pe parcursul tratamentului. Medicii trebuie să ajusteze doza pentru fiecare pacient în parte pentru a asigura menținerea nivelurilor fiziologice de testosteron. De asemenea, la pacienții care urmează tratament androgenic pe termen lung trebuie 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 EVER Pharma trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au cancer de prostată și risc de hipercalcemie (și hipercalcemie) 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 EVER Pharma, 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 EVER Pharma 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 ereditare.

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 EVER Pharma 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 EVER Pharma 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 psihice. 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 EVER Pharma 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, amețelă, parestezie sau sincopă. Aceste reacții pot apărea în timpul administrării injecțiilor sau imediat după aceea 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 suplimentară de oxigen.

Au fost raportate suspiciuni de reacții anafilactice după injectarea de Testosteron EVER Pharma.

Informații despre excipienți

Acest medicament conține 2000 mg benzoat de benzil per fiecare fiolă/flacon a 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 tratați cu 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 concomitent 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 serice ale 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 EVER Pharma nu este destinat utilizării la femei și nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează (pct. 4.3).

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

Testosteron EVER Pharma 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 EVER Pharma sunt acnea 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 administrării injecțiilor sau imediat după aceea și sunt reversibile. Cazuri suspectate de complicație sau de către raportor ca reprezentând microembolism pulmonar indus de soluția uleioasă au fost raportate rar în studiile clinice (la $\geq 1/10000$ 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 EVER Pharma.

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 undecanoat, 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 EVER Pharma.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: Policitemie, Valori crescute ale hematocritului*, Număr crescut de eritrocite*, Valori crescute ale hemoglobinei*

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Creștere ponderală

Mai puțin frecvente: Apetit alimentar scăzut, Valori crescute ale hemoglobinei glicozilate,

Hipercolesterolemie, Valori crescute ale trigliceridelor sanguine, Valori crescute ale colesterolului sanguin

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Depresie, Tulburări emoționale, Insomnie, Agitație, Agresivitate, Iritabilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: Cefalee, Migrenă, Tremor

Tulburări vasculare

Frecvente: Hipertermie

Mai puțin frecvente: Tulburări cardiovasculare, Hipertensiune arterială, Amețeală

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Bronșită, Sinuzită, Tuse, Dispnee, Sforăit, Disfonie

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: Diaree, Greață

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: Valori anormale ale testelor funcției hepatice, Valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Acnee

Mai puțin frecvente: Alopecie, Eritem, Erupție cutanată tranzitorie¹, Prurit, Xerodermie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: Artralgie, Durere la nivelul extremităților, Afecțiuni musculare², Rigiditate musculo-scheletică, Valori crescute ale creatinfosfokinazei serice

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Scădere a fluxului urinar, Retenție urinară, Afecțiuni ale tractului urinar, Nicturie, Disurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Valori crescute ale antigenului specific prostatei, Parametri anormali la examinarea prostatei, Hiperplazie benignă a prostatei

Mai puțin frecvente: Displazie prostatică, Indurație la nivelul prostatei, Prostatită, Afecțiuni ale prostatei, Tulburări ale libidoului, Durere testiculară, Indurație la nivelul sânilor, Durere la nivelul sânilor, Ginecomastie, Valori crescute ale estradiolului, Valori crescute ale testosteronului sanguin

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Diferite tipuri de reacții la locul injectării³

Mai puțin frecvente: Fatigabilitate, Astenie, Hiperhidroză⁴

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Rare: 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 indus de 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 aceea și sunt reversibile. Cazuri suspectate de companie sau de către raportor ca reprezentând microembolism pulmonar indus de soluția uleioasă au fost raportate rar 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 seboare, creștere excesivă a părului, creștere a 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-oxoandrostene (4); codul ATC: G03BA03
Testosteron undecanoat este un ester al hormonului androgen natural, testosteron. Forma activă, testosteronul, rezultă prin clivarea catenei laterale.

Testosteronul este cel mai important hormon 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 contribuie la 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 EVER Pharma este un medicament retard care conține testosteron undecanoat, pentru administrare intramusculară, evitând astfel efectul primului pasaj hepatic. După injectarea intramusculară de testosteron undecanoat sub formă de soluție uleioasă, compusul este eliberat treptat din medicamentul retard și este clivat aproape complet de esterazele serice în testosteron și acid undecanoic. La o zi după administrare se poate observa o creștere a concentrațiilor serice ale testosteronului, peste valorile bazale.

Concentrații la starea de echilibru

După prima injecție intramusculară a 1000 mg de testosteron undecanoat la bărbați cu hipogonadism 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 testosteron undecanoat 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 EVER Pharma.

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.

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că testosteron undecanoat poate prezenta un risc pentru compartimentul acvatic.

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

Fiolă:

Fiole de sticlă brună (tip I) de 5 ml, conținând un volum de 4 ml.

Mărimea ambalajului: 1 x 4 ml.

Flacon:

Flacon din sticlă brună, cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu, conținând un volum de 4 ml.

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 o singură utilizare.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. (Vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Fiolă

Note privind manipularea fiolei PR (cu punct de rupere):

Există un marcaj pre-definit sub punctul colorat de pe fiolă, eliminând necesitatea de a pili gâtul. Înainte de deschidere, asigurați-vă că orice soluție din partea superioară a fiolei curge până la partea inferioară. Utilizați ambele mâini pentru a deschide; în timp ce țineți partea inferioară a fiolei într-o mână, utilizați cealaltă mână pentru a rupe partea superioară a fiolei, în direcția opusă punctului colorat.



Flacon

Flaconul este pentru o singură utilizare. Conținutul unui flacon trebuie injectat intramuscular imediat după extragerea în seringă. După îndepărtarea capacului din plastic (A), nu scoateți inelul metalic (B) sau capacul de sertizare (C).



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15353/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024