

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Testosteron undekanoát Besins 1000 mg/4 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 250 mg testosteron-undekanoátu, což odpovídá 157,9 mg testosteronu.

Jedna injekční lahvička se 4 ml injekčního roztoku obsahuje 1000 mg testosteron-undekanoátu, což odpovídá 631,5 mg testosteronu.

Pomocná látka se známým účinkem

2000 mg benzyl-benzoátu v jedné injekční lahvičce. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, nažloutlý olejový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba testosteronem u mužského hypogonadismu, pokud byl deficit testosteronu potvrzen klinickými příznaky a biochemickými vyšetřeními (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna injekční lahvička přípravku Testosteron undekanoát Besins (odpovídající 1000 mg testosteron-undekanoátu) se podává jednou za 10 až 14 týdnů.

Tato frekvence injekcí postačuje k udržení dostatečné hladiny testosteronu a nevedou k jeho kumulaci.

Zahájení léčby

Před zahájením a v úvodu léčby je třeba změřit hladiny testosteronu v séru. V závislosti na hladinách testosteronu v séru a klinických příznacích může být interval prvními dvěma injekcemi zkrácen na minimálně 6 týdnů oproti doporučenému udržovacímu intervalu 10 až 14 týdnů. Při této úvodní dávce může být rychleji dosaženo dostatečných rovnovážných hladin.

Udržovací léčba a individualizace léčby

Interval mezi injekcemi má být v doporučeném rozmezí 10 až 14 týdnů. Během udržovací léčby je nutné pečlivé sledování sérových hladin testosteronu. Doporučuje se pravidelně měřit sérové hladiny testosteronu.

Měření je třeba provádět na konci injekčního intervalu a má být přihlédnuto ke klinickým příznakům. Sérové hladiny se mají pohybovat v dolní třetině normálního rozmezí. Sérové hladiny pod dolní hranici normy naznačují nutnost kratšího intervalu mezi injekcemi. V případě vysokých sérových hladin lze zvážit prodloužení intervalu mezi injekcemi.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Přípravek Testosteron undekanoát Besins není indikován k použití u dětí a dospívajících a nebyl klinicky hodnocen u mužů mladších 18 let (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Omezené údaje nenaznačují potřebu úpravy dávkování u starších pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie. Použití přípravku Testosteron undekanoát Besins je kontraindikováno u mužů s prodělanými nebo přítomnými nádory jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie.

Způsob podání Intramuskulární podání.

Injekce se musí podávat velmi pomalu (po dobu více než dvou minut). Přípravek Testosteron undekanoát Besins je určen pouze k intramuskulárnímu podání. Je třeba dbát na to, aby se injekce přípravku Testosteron undekanoát Besins aplikovala hluboko do hýžděového svalu při dodržení obvyklých opatření pro intramuskulární podání. Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby nedošlo k intravazálnímu podání (viz bod 4.4 v části Aplikace). Obsah injekční lahvičky má být aplikován intramuskulárně ihned po otevření.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Testosteron undekanoát Besins je kontraindikován u mužů s:

- androgen-dependentním karcinomem prostaty nebo mléčné žlázy
- prodělanými nebo současnými nádory jater
- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,

Použití přípravku Testosteron undekanoát Besins u žen je kontraindikováno.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Testosteron undekanoát Besins se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících.

Přípravek Testosteron undekanoát Besins má být používán pouze tehdy, pokud byl prokázán hypogonadismus (hyper- a hypogonadotrofní) a pokud byla před zahájením léčby vyloučena jiná etiologie zodpovědná za symptomy. Deficit testosteronu má být jasně prokázán klinickými příznaky

(regrese sekundárních pohlavních znaků, změna stavby těla, astenie, snížené libido, erektilní dysfunkce atd.) a potvrzen dvěma samostatnými měřeními testosteronu v krvi.

Starší populace

Zkušenosti s bezpečností a účinností používání přípravku Testosteron undekanoát Besins u pacientů starších 65 let jsou omezené. V současné době neexistuje shoda ohledně věkově specifických referenčních hodnot testosteronu. Je však třeba vzít v úvahu, že fyziologicky jsou sérové hladiny testosteronu s rostoucím věkem nižší.

Lékařské vyšetření a laboratorní testy

Lékařská vyšetření

Před zahájením léčby testosteronem musí všichni pacienti podstoupit podrobné vyšetření, aby se vyloučilo riziko již existujícího karcinomu prostaty. Pečlivé a pravidelné sledování prostaty a prsu musí být prováděno v souladu s doporučenými metodami (digitální rektální vyšetření a stanovení PSA v séru) u pacientů léčených testosteronem nejméně jednou ročně a dvakrát ročně u starších pacientů a rizikových pacientů (s přítomností klinických nebo familiárních faktorů). Je třeba vzít v úvahu lokální doporučení pro sledování bezpečnosti při substituční léčbě testosteronem.

Laboratorní testy

Hladina testosteronu má být sledována na začátku léčby a v pravidelných intervalech během léčby. Lékaři mají upravovat dávku individuálně tak, aby zajistili udržení eugonadální hladiny testosteronu. U pacientů dlouhodobě léčených androgeny mají být pravidelně sledovány také následující laboratorní parametry: hemoglobin a hematokrit, jaterní funkční testy a lipidový profil (viz bod 4.8).

Vzhledem k variabilitě laboratorních hodnot mají být všechna měření testosteronu prováděna ve stejné laboratoři.

Nádory

Androgeny mohou urychlit progresi subklinického karcinomu prostaty a benigní hyperplazie prostaty.

Přípravek Testosteron undekanoát Besins má být používán s opatrností u pacientů s nádorovým onemocněním s rizikem hyperkalcemie (a související hyperkalciurie), způsobené kostními metastázami. U těchto pacientů se doporučuje pravidelné sledování sérových koncentrací vápníku.

U uživatelů hormonálních látek, jako jsou androgenní látky, byly hlášeny případy benigních a maligních nádorů jater. Pokud se u mužů používajících přípravek Testosteron undekanoát Besins vyskytnou závažné potíže v horní části břicha, zvětšení jater nebo známky intraabdominálního krvácení, je třeba do diferenciálně-diagnostických úvah zahrnout nádor jater.

Srdeční, jaterní nebo renální insuficience

U pacientů trpících těžkou poruchou funkce srdce, jater nebo ledvin nebo ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit závažné komplikace charakterizované otoky s městnavým srdečním selháním nebo bez něj. V takovém případě musí být léčba okamžitě ukončena.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Nebyly provedeny žádné studie, které by prokázaly účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. U těchto pacientů má být substituční léčba testosteronem používána s opatrností.

Porucha srdeční funkce

U pacientů se sklonem k otokům, např. v případě těžké poruchy funkce srdce, jater nebo ledvin nebo ischemické choroby srdeční, je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože léčba androgeny může vést ke

zvýšené retenci sodíku a vody. V případě závažných komplikací charakterizovaných otoky s městnavým srdečním selháním nebo bez něj musí být léčba okamžitě ukončena (viz bod 4.8).

Testosteron může způsobit zvýšení krevního tlaku a přípravek Testosteron undekanoát Besins má být používán s opatrností u mužů s hypertenzí.

Poruchy srážlivosti krve

Obecně platí, že je vždy nutné dodržovat omezení při použití intramuskulárních injekcí u pacientů se získanými nebo dědičnými poruchami srážlivosti krve.

Bylo hlášeno, že testosteron a jeho deriváty zvyšují aktivitu perorálních antikoagulancií odvozených od kumarinů (viz také bod 4.5).

Testosteron má být používán s opatrností u pacientů s trombofilií nebo rizikovými faktory pro žilní tromboembolismus (VTE), protože u těchto pacientů byly provedeny studie po uvedení na trh a hlášeny trombotické příhody (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie, oční trombóza) během léčby testosteronem. U pacientů s trombofilií byly hlášeny případy VTE i při antikoagulační léčbě, proto je třeba pokračování v léčbě testosteronem po první trombotické příhodě pečlivě vyhodnotit. V případě pokračování v léčbě musí být přijata další opatření k minimalizaci individuálního rizika VTE.

Další stavy

Přípravek Testosteron undekanoát Besins má být používán s opatrností u pacientů s epilepsií a migrénou, protože může dojít ke zhoršení těchto stavů.

U pacientů léčených androgeny, kteří po substituční léčbě dosáhnou normálních plazmatických koncentrací testosteronu, může dojít ke zlepšení citlivosti na inzulín. Proto může být nutné snížit dávkování antidiabetik.

Některé klinické známky: podrážděnost, nervozita, nárůst tělesné hmotnosti, prodloužená nebo častá erekce mohou naznačovat nadměrnou expozici androgenům vyžadující úpravu dávkování.

Může dojít ke zhoršení již existující spánkové apnoe.

Sportovci léčení testosteronovou substitucí z důvodu primárního a sekundárního mužského hypogonadismu mají být upozorněni, že léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivní reakci při antidopingových testech.

Androgeny nejsou vhodné k nárůstu svalové hmoty u zdravých jedinců nebo ke zvýšení fyzické zdatnosti.

Přípravek Testosteron undekanoát Besins musí být trvale vysazen, pokud během léčby doporučeným dávkovacím režimem přetrvávají nebo se znovu objeví příznaky nadměrné expozice androgenům.

Zneužívání léků a závislost

Testosteron byl předmětem zneužívání, obvykle v dávkách vyšších než doporučených pro schválenou indikaci (schválené indikace) a v kombinaci s jinými anabolickými androgenními steroidy. Zneužívání testosteronu a jiných anabolických androgenních steroidů může vést k závažným nežádoucím účinkům včetně: kardiovaskulárních (v některých případech s fatálními následky), jaterních a/nebo psychiatrických příhod.

Zneužívání testosteronu může vést k závislosti a abstinenčním příznakům při výrazném snížení dávky nebo náhlém přerušení používání. Zneužívání testosteronu a jiných anabolických androgenních steroidů s sebou nese závažná zdravotní rizika a je třeba od něj odrazovat.

Aplikace

Jako všechny olejové roztoky musí být i přípravek Testosteron undekanoát Besins injikován výhradně intramuskulárně a velmi pomalu (**po dobu více než dvou minut**). Mikroembolie plic způsobená olejovými roztoky může ve vzácných případech vést ke známkám a příznakům, jako je kašel, dyspnoe, malátnost, hyperhidróza, bolest na hrudi, závrať, parestezie nebo synkopa. Uvedené účinky se mohou vyskytnout během injekce nebo bezprostředně po ní a jsou reverzibilní. V průběhu každé injekce a bezprostředně po ní je nutné pacienta sledovat, aby bylo možné případné známky a příznaky tukové mikroembolie plic včas rozpoznat. Léčba bývá zpravidla podpůrná, např. pomocí suplementární oxygenoterapie.

Bylo hlášeno podezření na anafylaktické reakce po injekci přípravku Testosteron undekanoát Besins.

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 2000 mg benzyl-benzoátu v jedné 4ml lahvičce, což odpovídá 500 mg/ml.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

Bylo zjištěno, že testosteron a jeho deriváty zvyšují aktivitu perorálních antikoagulancií odvozených od kumarinu. Pacienti užívající perorální antikoagulancia vyžadují pečlivé sledování, zejména na začátku nebo na konci léčby androgeny. Doporučuje se zvýšené sledování protrombinového času a stanovení INR.

Inzulín a další antidiabetika:

Androgeny mohou u diabetických pacientů zlepšit glukózovou toleranci a snížit potřebu inzulínu nebo jiných antidiabetik (viz bod 4.4). Pacienty s onemocněním diabetes mellitus je tedy třeba sledovat, a to zvláště na začátku nebo konci léčby a v pravidelných intervalech během léčby přípravkem Testosteron undekanoát Besins.

Souběžné používání substituční léčby testosteronem a inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2) je spojeno se zvýšeným rizikem erytrocytózy. Vzhledem k tomu, že obě látky mohou nezávisle zvýšit hodnotu hematokritu, je možný kumulativní účinek (viz také bod 4.4). U pacientů, kteří podstupují obě léčby, se doporučuje sledování hodnot hematokritu a hemoglobinu.

Další interakce

Současné podávání testosteronu s ACTH nebo kortikosteroidy může zvýšit tvorbu otoků; tyto léčivé látky je proto třeba podávat s opatrností, zejména u pacientů se srdečním nebo jaterním onemocněním nebo u pacientů se sklonem k otokům.

Interakce s laboratorními testy: Androgeny mohou snížit hladinu globulinu vázajícího tyroxin, což vede ke snížení celkové hladiny T4 v séru a zvýšení vychytávání T3 a T4 pomocí pryskyřice. Hladiny volných hormonů štítné žlázy však zůstávají nezměněny a nejsou žádné klinické důkazy o dysfunkci štítné žlázy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Substituční léčba testosteronem může reverzibilně snížit spermatogenezi (viz body 4.8 a 5.3).

Těhotenství a kojení

Přípravek Testosteron undekanoát Besins není určen těhotným ženám a nesmí se používat u těhotných či kojících žen (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Testosteron undekanoát Besins nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky spojené s používáním androgenů viz také bod 4.4.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u tohoto přípravku jsou akné a bolest v místě injekce.

Tuková mikroembolie plic může ve vzácných případech vést ke známkám a příznakům, jako je kašel, dušnost, malátnost, hyperhidróza, bolest na hrudníku, závratě, parestezie nebo synkopa. Tyto reakce se mohou objevit během injekce nebo bezprostředně po ní a jsou reverzibilní. Případy, které držitel rozhodnutí o registraci nebo ohlašující považovali za možné projevy tukové mikroembolie plic, byly vzácně hlášeny v klinických studiích ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$ injekcí) i z postmarketingových zkušeností (viz bod 4.4).

Byly hlášeny suspektní anafylaktické reakce po injekci přípravku Testosteron undekanoát Besins.

Androgeny mohou urychlit progresi subklinického karcinomu prostaty a benigní hyperplazie prostaty.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky (ADR) podle tříd orgánových systémů MedDRA (MedDRA SOC) hlášené u přípravku Testosteron undekanoát Besins.

Frekvence vycházejí z údajů z klinických studií a jsou definovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). Nežádoucí účinky byly zaznamenány v 6 klinických studiích ($n=422$) a byly považovány za alespoň pravděpodobně příčinně související s přípravkem Testosteron undekanoát Besins.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1: Kategorizovaná relativní frekvence výskytu nežádoucích účinků u mužů dle MedDRA SOC – na základě souhrnných údajů ze šesti klinických studií, $n=422$ (100,0 %), tj. $n=302$ hypogonadálních mužů léčených intramuskulárními injekcemi 4 ml a $n=120$ s 3 ml TU 250 mg/ml.

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Poruchy krve a lymfatického systému	Polycytemie Zvýšený hematokrit* Zvýšený počet erytrocytů* Zvýšený hemoglobin*		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená tělesná hmotnost	Zvýšená chuť k jídlu Zvýšený glykovaný hemoglobin Hypercholesterolemie Zvýšení triacylglycerolů v krvi Zvýšený cholesterol v krvi	

Psychiatrické poruchy		Deprese Emoční porucha Nespavost Neklid Agresivita Podrážděnost	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Migréna Třes	
Cévní poruchy	Návaly horka	Kardiovaskulární porucha Hypertenze Závrať	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchitida Sinusitida Kašel Dyspnoe Chrápání Dysfonie	Tuková mikroembolie plic
Gastrointestinální poruchy		Průjem Nauzea	
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální jaterní testy Zvýšení aspartátaminotransferázy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	Alopecie Erytém Vyrážka ¹ Pruritus Suchá pokožka	
Poruchy pohybové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Bolest v končetině Svalové poruchy ² Muskuloskeletální ztuhlost Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	
Poruchy ledvin a močových cest		Snížený proud moči Retence moči Porucha močového ústrojí Nokturie Dysurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zvýšený prostatický specifický antigen Abnormální výsledky vyšetření prostaty Benigní hyperplazie prostaty	Dysplazie prostaty Indurace prostaty Prostatitida Porucha prostaty Porucha libida Bolest varlat Zduření prsů Bolest prsů Gynekomastie Zvýšený estradiol Zvýšení hladiny	

		testosteronu v krvi	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Různé druhy reakcí v místě vpichu ³	Únava Astenia Hyperhidróza ⁴	

* Příslušná frekvence byla pozorována v souvislosti s použitím v přípravcích obsahujících testosteron.

Je uveden nejvhodnější termín MedDRA pro popis určitého nežádoucího účinku. Synonyma nebo příbuzné stavy nejsou uvedeny, ale mají být také brány v úvahu.

¹ Vyrážka včetně papulární vyrážky

² Svalové poruchy: svalové spasmy, svalové napětí a myalgie

³ Různé typy reakcí v místě vpichu: bolest v místě vpichu, diskomfort v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, erytém v místě vpichu, hematoma v místě vpichu, podráždění v místě vpichu, reakce v místě vpichu.

⁴ Hyperhidróza: hyperhidróza a noční pocení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mikroembolie plic způsobená olejovými roztoky může ve vzácných případech vést ke známkám a příznakům, jako je kašel, dyspnoe, malátnost, hyperhidróza, bolest na hrudi, závrať, parestezie nebo synkopa. Uvedené nežádoucí účinky se mohou vyskytnout během injekcí nebo bezprostředně po nich a jsou reverzibilní.

Případy, které držitel rozhodnutí o registraci nebo ohlašující považovali za možné projevy tukové mikroembolie plic, byly vzácně hlášeny v klinických studiích (u $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$ injekcí) i z postmarketingových zkušeností (viz bod 4.4).

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků byly při léčbě přípravky obsahujícími testosteron hlášeny nervozita, hostilita, spánková apnoe, různé kožní reakce včetně seborey, zvýšený růst ochlupení, zvýšená frekvence erekce a ve velmi vzácných případech žloutenka.

Terapie vysokými dávkami testosteronových přípravků obecně reverzibilně přerušuje nebo snižuje spermatogenezi, a tím zmenšuje velikost varlat; substituční testosteronová terapie hypogonadismu může ve vzácných případech způsobit přetrvávající bolestivou erekci (priapismus). Vysoké dávky nebo dlouhodobé podávání testosteronu příležitostně zvyšuje výskyt retence vody a otoků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10
E-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při předávkování není nutné žádné zvláštní terapeutické opatření kromě ukončení léčby léčivým přípravkem nebo snížení dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Androgeny, 3-oxoandrosten (4) deriváty. ATC kód: G03BA03.

Testosteron-undekanoát je ester přirozeně se vyskytujícího androgenu testosteronu. Aktivní forma, testosteron, vzniká štěpením postranního řetězce.

Testosteron je nejdůležitějším androgenem u mužů, který se syntetizuje hlavně ve varlatech a v malé míře v kůře nadledvin.

Testosteron je zodpovědný za expresi mužských znaků během vývoje plodu, raného dětství a puberty a následně za udržování mužského fenotypu a funkcí závislých na androgenech (např. spermatogeneze, přídatné pohlavní žlázy). Plní také funkce např. v kůži, svalch, kostře, ledvinách, játrech, kostní dřeni a CNS.

V závislosti na cílovém orgánu je spektrum aktivit testosteronu především androgenní (např. prostata, semenné vajíčky, nadvarlata) nebo proteoanabolické (svaly, kosti, krvetvorba, ledviny, játra).

Účinky testosteronu v některých orgánech vznikají po periferní přeměně testosteronu na estradiol, který se pak váže na estrogenové receptory v jádře cílových buněk, např. v hypofýze, tukové tkáni, mozku, kostech a testikulárních Leydigových buňkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek Testosteron undekanoát Besins je intramuskulárně podávaný depotní přípravek testosteron-undekanoátu, který tak obchází efekt prvního průchodu játry. Po intramuskulární injekci testosteron-undekanoátu ve formě olejového roztoku se sloučenina postupně uvolňuje z depotního místa a je téměř úplně rozštěpena sérovými esterázami na testosteron a kyselinu undekanovou. Zvýšení sérových hladin testosteronu nad bazální hodnoty lze pozorovat jeden den po podání.

Podmínky ustáleného stavu

Po první intramuskulární injekci 1000 mg testosteron-undekanoátu hypogonadálním mužům byly po 7 dnech získány průměrné hodnoty C_{max} 38 nmol/l (11 ng/ml). Druhá dávka byla podána 6 týdnů po 1. injekci a bylo dosaženo maximálních koncentrací testosteronu přibližně 50 nmol/l (15 ng/ml). Během následujících 3 podání byl zachován konstantní dávkovací interval 10 týdnů a mezi 3. a 5. podáním bylo dosaženo ustáleného stavu. Průměrné hodnoty C_{max} a C_{min} testosteronu v ustáleném stavu byly přibližně 37 (11 ng/ml) a 16 nmol/l (5 ng/ml). Střední intra – a interindividuální variabilita (variační koeficient, %) hodnot C_{min} byla 22 % (rozmezí: 9-28 %), resp. 34 % (rozmezí: 25-48 %).

Distribuce

V séru mužů je přibližně 98 % cirkulujícího testosteronu vázáno na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) a albumin. Za biologicky aktivní se považuje pouze volná frakce testosteronu. Po intravenózní infuzi testosteronu starším mužům byl eliminační poločas testosteronu přibližně jedna hodina a byl stanoven zdánlivý distribuční objem přibližně 1,0 l/kg.

Biotransformace

Testosteron, který vzniká štěpením esterů z testosteron-undekanoátu, se metabolizuje a vylučuje stejně jako endogenní testosteron. Kyselina undekanová je metabolizována β -oxidací stejným způsobem jako ostatní alifatické karboxylové kyseliny. Hlavními aktivními metabolity testosteronu jsou estradiol a dihydrotestosteron.

Eliminace

Testosteron podléhá rozsáhlému jaternímu a mimojaternímu metabolismu. Po podání radioaktivně značeného testosteronu se přibližně 90 % radioaktivity objeví v moči jako konjugáty kyseliny glukuronové a sírové a 6 % se objeví ve stolici poté, co látka projde enterohepatálním oběhem. Mezi produkty zachycené v moči patří androsteron a etiocholanolon. Po intramuskulárním podání tohoto depotního přípravku je rychlost uvolňování charakterizována poločasem 90±40 dní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie neodhalily jiné účinky než ty, které lze vysvětlit na základě hormonálního profilu přípravku Testosteron undekanoát Besins.

Bylo zjištěno, že testosteron není mutagení *in vitro* při použití modelu reverzní mutace (Amesův test) nebo buněk vaječnicků křečka. Ve studiích na laboratorních zvířatech byl zjištěn vztah mezi léčbou androgeny a některými druhy rakoviny. Experimentální údaje ze studií na potkanech prokázaly zvýšený výskyt rakoviny prostaty po léčbě testosteronem.

Je známo, že pohlavní hormony usnadňují vznik některých nádorů vyvolaných známými karcinogenními látkami. Klinický význam tohoto posledního pozorování není znám.

Studie fertility na hlodavcích a primátech ukázaly, že léčba testosteronem může narušit fertilitu potlačením spermatogeneze v závislosti na dávce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzyl-benzoát
Čištěný ricinový olej

6.2 Inkompatibility

Pokud nejsou k dispozici studie kompatibility, nesmí se tento léčivý přípravek mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Tento léčivý přípravek musí být použit okamžitě po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička z hnědého skla s brombutylovou injekční zátkou uzavřená hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem s oranžovým plastovým diskem. Velikost balení: 1x 4 ml.

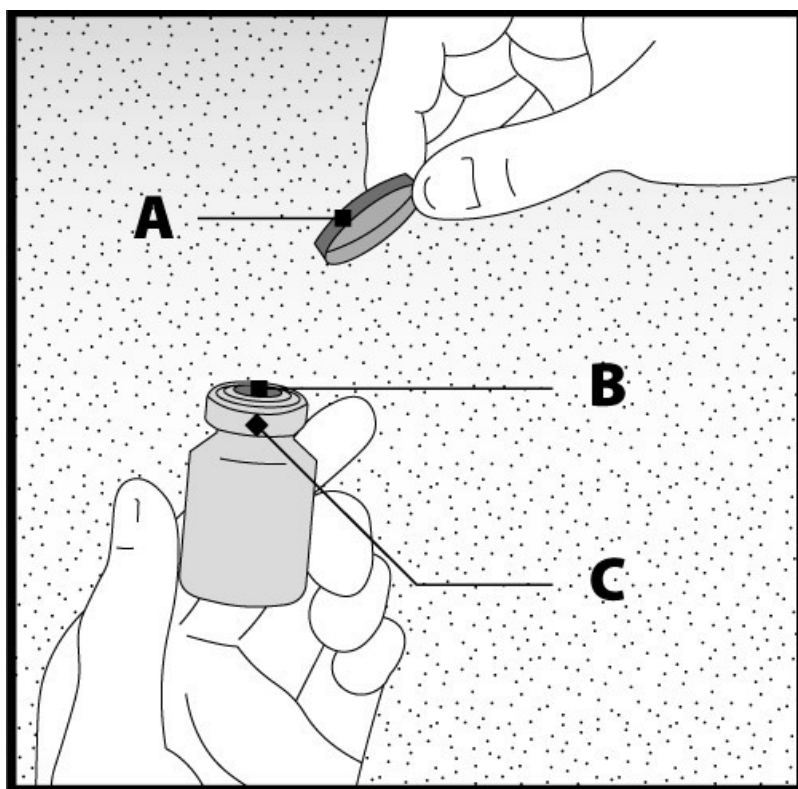
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při nízkých teplotách uchovávání se mohou vlastnosti tohoto roztoku na bázi oleje dočasně změnit (např. vyšší viskozita, zákal). Pokud je přípravek uchováván při nízkých teplotách, má se nechat před podáním dosáhnout pokojové nebo tělesné teploty.

Roztok k intramuskulárnímu podání je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat a použít pouze číré roztoky bez částic.

Léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Obsah injekční lahvičky se má aplikovat intramuskulárně ihned po natažení do injekční stříkačky. Po odstranění plastového uzávěru (A) neodstraňujte kovový kroužek (B) ani uzávěr (C).



7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. číslo: 56/464/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 8. 2025

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 12. 2025