# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Testosterone enantate EVER Pharma, 250 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułka o objętości 1 mL zawiera 250 mg testosteronu enantanu, co odpowiada 180 mg testosteronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
342 mg benzylu benzoesanu na ampułkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, żółtawy roztwór olejowy.

## 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.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Dawkowanie**

Jedną ampułkę zawierającą 1 mL produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma (co odpowiada 250 mg testosteronu enantanu) wstrzykuje się co dwa do trzech tygodni. Leczenie podtrzymujące: 250 mg produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma wstrzykuje się domięśniowo co trzy do sześciu tygodni, w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta.

Rozpoczęcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia należy oznaczać stężenie testosteronu w surowicy krwi.

Leczenie podtrzymujące i indywidualizacja leczenia

Podczas leczenia podtrzymującego należy uważnie monitorować stężenia testosteronu w surowicy krwi. Zaleca się regularne wykonywanie pomiarów stężenia testosteronu w surowicy krwi. Oznaczenia należy wykonywać pod koniec przerwy między wstrzyknięciami, oceniając objawy kliniczne. Stężenia testosteronu w surowicy krwi powinny mieścić się w dolnej jednej trzeciej zakresu normy. Stężenia poniżej zakresu normy wskazują na konieczność skrócenia przerwy między wstrzyknięciami.

W przypadku dużych stężeń testosteronu w surowicy krwi można rozważyć wydłużenie przerw między wstrzyknięciami.

**Szczególne grupy pacjentów**

*Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma nie należy stosować u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u dzieci i młodzieży nie zostały należycie dowiedzione.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, wnioskuje się, że nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma 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.

Wstrzyknięcie należy wykonywać bardzo powoli (ponad dwie minuty) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań domięśniowych. Należy zadbać, aby wstrzykiwać produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma głęboko w mięsień pośladkowy, zachowując zwykłe środki ostrożności dotyczące podawania domięśniowego. Należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięcia donaczyniowego (patrz punkt 4.4, podpunkt „Sposób podawania"). Zawartość ampułki powinna zostać wstrzyknięta domięśniowo natychmiast po jej otwarciu. Instrukcje dotyczące bezpiecznego otwierania ampułki znajdują się w punkcie 6.6.

## 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma jest przeciwwskazane u mężczyzn:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z rakiem gruczołu krokowego zależnym od androgenów oraz rakiem gruczołu sutkowego,
- z hiperkalcemią,
- z nowotworami wątroby występujących obecnie lub w przeszłości,
- z gruczolakiem gruczołu krokowego.

Stosowanie produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma u kobiet jest przeciwwskazane.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma należy stosować tylko wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono hipogonadyzm (hiper- lub hipogonadotropowy) i wykluczono inną etiologię objawów. Na niedobór testosteronu powinny jasno wskazywać objawy kliniczne (regresja drugorzędowych cech płciowych, zmiana budowy ciała, astenia, osłabienie libido, zaburzenia erekcji, itp.); należy go potwierdzić dwoma niezależnymi pomiarami stężenia testosteronu we krwi.

U dzieci, poza wirylizacją, testosteron może przyspieszyć wzrost i dojrzewanie kości oraz powodować przedwczesne zamknięcie nasad kości długich, co prowadzi do zmniejszenia ostatecznego wzrostu. W związku, z tym produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma nie zaleca się stosować u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania testosteronu enantanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Aktualnie, nie ma konsensusu dotyczącego swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Należy jednak wziąć pod uwagę, że fizjologicznie stężenie testosteronu w surowicy krwi zmniejsza się wraz z wiekiem.

Badanie lekarskie i testy laboratoryjne

*Badania lekarskie*
Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem, każdego pacjenta należy poddać szczegółowemu badaniu, aby wykluczyć ryzyko istniejącego raka gruczołu krokowego. U pacjentów leczonych testosteronem należy starannie i regularnie wykonywać badania gruczołu krokowego i sutków, zgodnie z zalecanym sposobem postępowania (badanie *per rectum*, oznaczanie stężenia PSA w surowicy krwi). Należy je przeprowadzać przynajmniej raz w roku, a u pacjentów w podeszłym wieku i obciążonych zwiększonym ryzykiem (czynniki kliniczne lub rodzinne), dwa razy w roku. Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne dotyczące monitorowania bezpieczeństwa podczas terapii zastępczej testosteronem.

*Badania laboratoryjne*
Należy monitorować stężenie testosteronu na początku i regularnie podczas leczenia. Lekarze powinni indywidualnie dostosowywać dawkowanie w celu zapewnienia stężenia testosteronu występującego podczas prawidłowej czynności gonad.
U pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie androgenami należy również regularnie monitorować następujące parametry laboratoryjne: hemoglobinę, hematokryt, badania czynnościowe wątroby i profil lipidowy (patrz punkt 4.8).
Z powodu zmienności wyników laboratoryjnych, wszystkie pomiary stężenia testosteronu należy przeprowadzać w tym samym laboratorium.

Nowotwory

Androgeny mogą przyspieszyć progresję niejawnego klinicznie raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek. Do tej pory nie ma dowodów na to, że androgeny zwiększają ryzyko raka gruczołu krokowego lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Podobnie nie ma dowodów na to, że androgeny mogą przekształcić klinicznie niejawnego raka gruczołu krokowego w klinicznie wykrywalnego raka gruczołu krokowego, jednak obecnie nie można tego całkowicie wykluczyć. Dlatego, konieczne jest wykluczenie raka gruczołu krokowego przed rozpoczęciem leczenia preparatami testosteronu.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma u pacjentów z rakiem, którzy są zagrożeni hiperkalcemią (i następczą hiperkalcynurią) z powodu przerzutów do kości. Zaleca się regularne monitorowanie stężenia wapnia w osoczu u tych pacjentów.

Stwierdzono przypadki łagodnych i złośliwych nowotworów wątroby u pacjentów otrzymujących androgenne substancje hormonalne. W przypadku wystąpienia ciężkich dolegliwości w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub wystąpienia objawów krwawienia w obrębie jamy brzusznej u mężczyzn stosujących produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma, należy rozważyć wykonanie diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia nowotworu wątroby i w razie konieczności odstawić ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.3).

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 należy natychmiast przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

*Niewydolność wątroby lub nerek*
Nie przeprowadzono badań mających na celu wykazanie 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 ze skłonnością do obrzęków, np. w przypadku ciężkiej niewydolności serca, wątroby lub nerek lub choroby niedokrwiennej serca, ponieważ leczenie androgenami może powodować zwiększone zatrzymanie sodu i wody. W przypadku wystąpienia ciężkich powikłań charakteryzujących się obrzękiem, z zastoinową niewydolnością serca lub bez niej, leczenie należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.8).
Testosteron może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma należy stosować z zachowaniem ostrożności u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym.

Zaburzenia krzepnięcia krwi

Ogólną zasadą jest, że zawsze należy pamiętać o ograniczeniach stosowania wstrzyknięć domięśniowych u pacjentów z nabytymi lub wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Stwierdzono, że testosteron i jego pochodne nasilają działanie 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 żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE), ponieważ wyniki badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i publikowane dane wykazały występowanie u tych pacjentów podczas leczenia testosteronem zdarzeniach zakrzepowych (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepica oka). U pacjentów z trombofilią notowano przypadki VTE nawet podczas leczenia przeciwzakrzepowego, dlatego po wystąpieniu pierwszego zdarzenia zakrzepowego należy dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia testosteronem. Jeśli leczenie będzie kontynuowane, należy podjąć dalsze działania w celu minimalizacji u danego pacjenta ryzyka wystąpienia VTE.

Inne stany

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma u pacjentów z padaczką i migreną, ponieważ może dojść do zaostrzenia tych stanów.

U pacjentów leczonych androgenami, u których po terapii zastępczej dochodzi do normalizacji stężeń testosteronu w osoczu, może nastąpić poprawa wrażliwości na insulinę. Dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki leków hipoglikemicznych.

Niektóre objawy kliniczne, takie jak drażliwość, nerwowość, zwiększenie masy ciała, przedłużone lub częste erekcje, mogą wskazywać na nadmierną ekspozycję na androgeny, wymagającą dostosowania dawkowania.

Jeśli, w indywidualnych przypadkach, występują częste lub długo utrzymujące się erekcje, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie, aby uniknąć uszkodzenia prącia.

Może dojść do nasilenia wcześniej istniejącego 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 wzmacniania sprawności fizycznej.

Jeżeli objawy nadmiaru androgenów utrzymują się lub nawracają podczas stosowania zalecanych dawek, należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma.

Produktu leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma nie powinien być stosowany przez kobiety, ponieważ w zależności od indywidualnej wrażliwości na pulsy androgenowe, u kobiet mogą wystąpić objawy wirylizacji, np. trądzik, hirsutyzm, zmiany głosu.

Nadużywanie i uzależnienie od narkotyków

Testosteron był nadużywany zazwyczaj w dawkach przekraczających dawkę zalecaną w zarejestrowanym wskazaniu 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. Nadużywanie testosteronu oraz innych anabolicznych steroidów androgennych wiąże się z poważnym zagrożeniem zdrowia i jest odradzane.

U dzieci testosteron, oprócz maskulinizacji, może powodować przyspieszony wzrost i dojrzewanie kości oraz przedwczesne zamknięcie nasad kości długich, co prowadzi do zmniejszenia ostatecznego wzrostu.

Sposób podawania

Jak wszystkie roztwory olejowe, produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma należy wstrzykiwać domięśniowo i bardzo powoli (przez ponad dwie minuty). Mikrozatory płuc wywołane roztworem olejowym mogą prowadzić do wystąpienia takich objawów jak: kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej. Mogą występować inne objawy, w tym reakcje wazowagalne, takie jak złe samopoczucie, nadmierna potliwość, zawroty głowy, parestezje lub omdlenia. Reakcje te mogą wystąpić podczas lub bezpośrednio po wstrzyknięciu i są odwracalne. Podczas każdego wstrzyknięcia produktu Testosterone enantate EVER Pharma oraz bezpośrednio po nim, pacjenta należy obserwować, aby umożliwić wczesne rozpoznanie objawów, które mogą wskazywać na mikrozatorowość płucną wywołaną roztworem olejowym. Leczenie jest zwykle wspomagające, np. poprzez podanie tlenu.

Po podaniu produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma obserwowano reakcje anafilaktyczne.

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera 342 mg benzylu benzoesanu na każdą ampułkę o pojemności 1 mL.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki stosowane w leczeniu bólu lub stanu zapalnego
Leki stosowane w leczeniu stanu zapalnego lub bólu mają wpływ na produkcję testosteronu.

Doustne leki przeciwzakrzepowe
Należy szczególnie uważnie monitorować stan krzepnięcia, jeśli produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma jest podawany razem z pochodnymi kumaryny, ponieważ takie połączenie może zwiększać ryzyko krwawienia poprzez bezpośredni wpływ na układy krzepnięcia i (lub) fibrynolizy. Zaleca się częstsze monitorowanie czasu protrombinowego i oznaczanie wskaźnika INR. Należy również dostosować dawkowanie antagonisty witaminy K podczas leczenia androgenami i po jego zakończeniu.

Leki hipoglikemiczne
Działanie hipoglikemiczne leków przeciwcukrzycowych może nasilić się, co może wymagać zmniejszenia dawki leku hipoglikemicznego.

Inne interakcje
Jednoczesne podawanie testosteronu z hormonem adrenokortykotropowym (ang. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) lub kortykosteroidami może nasilać powstawanie obrzęków; z tego względu należy zachować ostrożność podając te substancje czynne, zwłaszcza u pacjentów z chorobami serca lub wątroby lub u pacjentów ze skłonnością do obrzęków.

Interakcje w badaniach laboratoryjnych: androgeny mogą zmniejszać stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, prowadząc do zmniejszenia stężeń całkowitego T4 i zwiększonego wychwytu T3 i T4 na żywicy. Jednak, stężenia wolnych hormonów tarczycy mogą pozostać niezmienione i nie występują kliniczne objawy zaburzeń czynności tarczycy.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u mężczyzn. Testosterone enantate EVER Pharma nie jest wskazany do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u mężczyzn. Testosterone enantate EVER Pharma nie jest wskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.3).

Płodność
Terapia zastępcza produktem leczniczym Testosterone enantate EVER Pharma może odwracalnie zmniejszać spermatogenezę (patrz punkty 4.8 i 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia testosteronu enantanem są ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, kaszel i (lub) duszność, które występują podczas wstrzykiwania lub bezpośrednio po wstrzyknięciu.
W przypadku działań niepożądanych związanych ze stosowaniem androgenów, należy zapoznać się również z punktem 4.4.

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana według częstości występowania:
Bardzo często: ≥1/10
Często: ≥1/100 do <1/10
Niezbyt często: ≥1/1000 do <1/100
Rzadko: ≥1/10 000 do <1/1000
Bardzo rzadko: <1/10 000
Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Działanie niepożądane** | **Częstość występowania** |
|---|---|---|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Łagodny guz wątroby<br>Złośliwy guz wątroby | Nieznana |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Policytemia | Nieznana |
| | Zwiększenie hematokrytu<br>Zwiększenie liczby krwinek czerwonych<br>Zwiększenie stężenia hemoglobiny | Często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcja nadwrażliwości | Nieznana |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zwiększenie masy ciała | Często |
| | Hiperkalcemia<br>Zatrzymanie wody | Nieznana |
| Zaburzenia psychiczne | Depresja<br>Niepokój | Nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bóle głowy<br>Parestezje | Nieznana |
| Zaburzenia serca | Zaburzenia układu krążenia | Nieznana |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zaburzenia żołądkowe<br>Krwotok wewnątrzbrzuszny<br>Nudności | Nieznana |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby<br>Żółtaczka<br>Powiększenie wątroby | Nieznana |

| | | |
|---|---|---|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Trądzik<br>Łysienie<br>Wysypka<br>Pokrzywka<br>Świąd<br>Łysienie androgenowe | Nieznana |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Przedwczesne zamknięcie nasad kości długich*<br>Zwiększone tworzenie kości | Nieznana |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia**<br>Osłabienie<br>Obrzęk | Nieznana |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego | Nieznana |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Zwiększone libido<br>Zmniejszone libido<br>Ginekomastia<br>Zaburzenia prostaty<br>Zwiększenie częstości erekcji<br>Nieprawidłowa spermatogeneza<br>Przedwczesne dojrzewanie* | Nieznana |

* U mężczyzn przed okresem dojrzewania

** Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wstrzyknięcia roztworów olejowych, takich jak produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma, były związane z reakcjami ogólnoustrojowymi: kaszlem, dusznością, bólem w klatce piersiowej. Mogą występować inne objawy, w tym reakcje wazowagalne, takie jak złe samopoczucie, nadmierna potliwość, zawroty głowy, parestezje lub omdlenia.

Duże dawki lub długotrwałe podawanie testosteronu zwiększają skłonność do zatrzymywania wody w organizmie i wystąpienia obrzęków.

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami testosteronu enantanem powoduje zahamowanie spermatogenezy.

Jeśli, w indywidualnych przypadkach, występują częste lub długo utrzymujące się erekcje, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie, aby uniknąć uszkodzenia prącia.

Stosowanie produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma często może być związane z ryzykiem zwiększenia hematokrytu, liczby krwinek czerwonych i stężenia hemoglobiny.
Ta zwiększona częstość ma związek ze stosowaniem leków zawierających testosteron.

Zgłaszano reakcje wrogości i agresji, a także zwiększone owłosienie ciała podczas leczenia preparatami zawierającymi testosteron.

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 jego dawki.

Dane dotyczące ostrej toksyczności wskazują, że produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma może być klasyfikowany jako nietoksyczny po jednorazowym przyjęciu. Nawet w przypadku nieumyślnego podania wielokrotnych dawek wymaganych do leczenia, nie przewiduje się ryzyka ostrej toksyczności.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: androgeny, pochodne 3-oksoandrostenu (4); kod ATC: G03BA03

Testosteronu enantan jest estrem naturalnego męskiego hormonu płciowego - testosteronu i wykazuje wszystkie farmakologiczne działania naturalnego hormonu. Różnica polega na efekcie depot, który wynika z tego, że produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma ulega w organizmie powolnej degradacji do testosteronu.

Mechanizm działania
Substancja czynna jest syntetycznym androgenem i steroidem anabolicznym i w związku z tym jest agonistą receptora androgenowego (ang. *androgen receptor*, AR), biologicznego miejsca docelowego androgenów, takich jak testosteron i dihydrotestosteron (DHT).

Ma ona silne działanie androgenne i umiarkowane działanie anaboliczne, dzięki czemu może być stosowany w celu zwiększenia maskulinizacji oraz w terapii zastępczej androgenami.

Testosteronu enantan jest estrem testosteronu i długo działającym prolekiem uwalniającym testosteron w organizmie. Z tego powodu uważa się go za naturalną i identyczną biologicznie postać testosteronu.

Działania farmakodynamiczne
Zależnie od narządu docelowego, spektrum działania testosteronu jest głównie androgenne (np. gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, najądrze) lub białkowo-anaboliczne (mięśnie, kości, hematopoeza, nerki, wątroba).
Testosteron jest odpowiedzialny za ekspresję męskich cech w czasie rozwoju płodowego, we wczesnym dzieciństwie i w okresie pokwitania, a tym samym za utrzymanie fenotypu męskiego i funkcji zależnych od androgenów (np. spermatogenezy, dodatkowych gruczołów płciowych). Działa też np. w skórze, mięśniach, szkielecie, nerkach, wątrobie, szpiku kostnym i ośrodkowym układzie nerwowym.

U osób z niedoczynnością gonad, testosteron powoduje zahamowanie wzrostu kości poprzez hamowanie płytek wzrostowych. Jest to zwykle poprzedzone skokiem wzrostowym, rozwojem zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych, zwiększeniem rośnięcia włosów, zmianę głosu, pojawieniem się libido, ogólnym zwiększeniem anabolizmu białek, rozwojem muskulatury układu szkieletowego, zmniejszonym wydalaniem azotu, sodu, potasu, chloru, fosforu i wody z moczem.

UWAGA: Testosteron nie powoduje rozwoju jąder: zmniejsza wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu domięśniowym 200 mg testosteronu enantanu osobom z hipogonadyzmem, maksymalne stężenie w surowicy (1233 ± 484 ng/mL) osiągane jest w ciągu 24 godzin. Stężenia testosteronu były większe od fizjologicznych przez około 9 dni.

Dystrybucja
W surowicy mężczyzn, około 98% krążącego testosteronu jest związane z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*, SHBG) i albuminą. Uważanie się, że tylko wolna frakcja testosteronu jest biologicznie czynna.

Metabolizm
Testosteron powstający w wyniku rozkładu estru testosteronu enantanu, jest metabolizowany i wydalany w taki sam sposób jak endogenny testosteron.

Eliminacja
Około 90% podanej domięśniowo dawki testosteronu jest wydalane z moczem w postaci koniugatów testosteronu i jego metabolitów z kwasem glukuronowym i siarkowym; około 6% jest wydalane z kałem, głównie w formie nieskoniugowanej. Po domięśniowym podaniu 200 mg testosteronu enantanu, pozorny okres półtrwania wynosił 4,2 dnia u osób z niedoczynnością gonad.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazały, że ta postać produktu leczniczego ma minimalny potencjał wywoływania uczulenia lub miejscowego podrażnienia po wstrzyknięciu domięśniowym. Długoterminowe badania systemowe nie wykazały toksyczności dla jąder, chociaż może wystąpić przejściowe zahamowanie spermatogenezy. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Testosterone enantate EVER Pharma dotyczących płodności. Produkt leczniczy Testosterone enantate EVER Pharma nie należy podawać w czasie ciąży ze względu na możliwość wirylizacji płodów żeńskich. Jednak, badania toksycznego wpływu na zarodek, w szczególności badania teratogenności, nie wskazują na możliwość wystąpienia dalszego zaburzenia rozwoju narządów.

Badania mutagenności *in vitro* dały wyniki negatywne.

# 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzylu benzoesan
Olej rycynowy, oczyszczony

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

## 6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka za szkła oranżowego zawierająca 1 mL roztworu.
Opakowania po 1, 3, 5 lub 10 ampułek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem należy obejrzeć produkt leczniczy pod kątem obecności cząstek. Należy stosować wyłącznie klarowny roztwór bez cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

*Wskazówki dotyczące przygotowania/otwierania ampułki OPC (One-Point-Cut)*
Na ampułce poniżej kolorowego punktu, znajduje się nacięcie, które eliminuje konieczność nadpiłowania szyjki. Przed otwarciem należy upewnić się, że roztwór z górnej części ampułki spłynął do dolnej części. Do otwarcia ampułki należy użyć obu rąk przytrzymując jedną ręką dolną część ampułki, natomiast drugą ręką należy odłamać górną część ampułki w kierunku od kolorowego punktu.

# 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

# 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