

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Testosterone Orifarm 1000 mg/4 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 250 mg testosteronundekanoat vilket motsvarar 157,9 mg testosteron.

Varje ampull/injektionsflaska med 4 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 1000 mg testosteronundekanoat vilket motsvarar 631,5 mg testosteron.

Hjälpämne med känd effekt:

2000 mg bensylbensoat per ampull/injektionsflaska. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Gulaktig till gul oljelösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling med testosteron mot manlig hypogonadism när testosteronbrist har bekräftats av kliniska symtom och laboratorieanalyser (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

1 ampull/injektionsflaska Testosterone Orifarm (motsvarande 1000 mg testosteronundekanoat) injiceras var 10:e–14:e vecka. Injektioner givna med denna frekvens upprätthåller tillräckliga testosteronnivåer och leder inte till ackumulering.

Behandlingens början

Testosteronnivåerna i serum bör mätas före behandlingen påbörjas och under initiering av behandlingen. Beroende på testosteronnivåerna i serum och på kliniska symtom, kan det vara nödvändigt att minska det första intervallet mellan injektionerna till ett minimum av 6 veckor jämfört med det för underhållsbehandling rekommenderade tidsspannet på 10–14 veckor. Med denna uppladdningsdos kan tillräcklig steady-state nivå för testosteron uppnås snabbare.

Underhållsbehandling och individualiserad behandling

Injektionsintervallet bör ligga inom det rekommenderade tidsspannet på 10–14 veckor. Testosteronnivåerna i serum bör kontrolleras noggrant, helst regelbundet, under behandlingen. Kontrollerna bör göras i slutet av ett injektionsintervall och kliniska symtom värderas. Serumnivåerna bör ligga inom den undre tredjedelen av det normala intervallet. Serumnivåer som ligger under det

normala området tyder på att kortare injektionsintervall kan behövas. Vid höga serumnivåer kan en förlängning av intervallen övervägas.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Testosterone Orifarm är ej indicerat för barn och ungdomar. Klinisk erfarenhet för manliga patienter under 18 år saknas (se avsnitt 4.4).

Äldre

Begränsade data tyder inte på att äldre patienter behöver dosjustering (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Testosterone Orifarm är kontraindicerat hos män med befintliga eller tidigare levertumörer (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har genomförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

För intramuskulär användning.

Injektionerna måste ges mycket långsamt (under minst två minuter). Testosterone Orifarm får endast användas för intramuskulär injektion. Testosterone Orifarm ska med försiktighet injiceras djupt i sätesmuskeln enligt vanliga försiktighetsmått vid intramuskulär administrering. Särskild försiktighet bör iaktas för att undvika intravasal injektion (se avsnitt 4.4 under ”Användning”). Innehållet i ampullen/injektionsflaskan bör injiceras intramuskulärt omedelbart efter att ampullen/injektionsflaskan har öppnats (se avsnitt 6.6 för instruktioner om hur ampullen öppnas på ett säkert sätt).

4.3 Kontraindikationer

Användning av Testosterone Orifarm är kontraindicerat hos män med:

- androgenberoende prostatacancer eller cancer i bröstkörtlarna
- befintliga eller tidigare levertumörer
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (anges i avsnitt 6.1)

Användning av Testosterone Orifarm är kontraindicerat hos kvinnor.

4.4 Varningar och försiktighet

Testosterone Orifarm rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar.

Testosterone Orifarm får endast användas om hypogonadism (hyper- och hypogonadotrofisk) har konstaterats och om annan etiologi till symptomen har uteslutits innan behandlingen påbörjas. Testosteroninsufficiens ska ha påvisats genom kliniska fynd (regression av sekundära könskaraktistika, förändrad kroppsbyggnad, asteni, nedsatt libido, erektil dysfunktion etc.) och bekräftats genom två separata blodtestosteronmätningar.

Äldre population

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet och effekt vid användning av Testosterone Orifarm hos patienter över 65 år. Det råder för närvarande inte konsensus angående åldersspecifika referensvärden för testosteron. Hänsyn bör emellertid tas till att de fysiologiska testosteronhalterna i serum sjunker med stigande ålder.

Medicinsk undersökning och laboratorieanalyser

Medicinska undersökningar

Innan behandling med testosteron påbörjas måste alla patienter genomgå en noggrann undersökning för att utesluta en redan befintlig prostatacancer. Prostatakörtel och bröstvävnad bör regelbundet kontrolleras noga i enlighet med rekommenderade metoder (digital per rectum-undersökning och mätning av serum-PSA) hos patienter som får testosteronbehandling, minst en gång om året och två gånger om året hos äldre och riskpatienter (de med kliniska riskfaktorer eller med sjukdomen i familjen). Lokala riktlinjer för säkerhetsövervakning under substitutionsbehandling med testosteron bör beaktas.

Laboratorieanalyser

Testosteronnivån ska kontrolleras vid behandlingsstart och med regelbundna intervall under behandlingen. Läkaren ska justera dosen individuellt för att säkerställa att eugonadala testosteronnivåer upprätthålls. Hos patienter som står på långsiktig androgenbehandling ska även följande laborativvärden kontrolleras regelbundet: hemoglobin och hematokrit, leverfunktionsprover och lipidprofil (se avsnitt 4.8).

Beroende på variationer på värden från olika laboratorier bör alla testosteronmätningarna utföras av samma laboratorium.

Tumörer

Androgener kan accelerera utvecklingen av subklinisk prostatacancer och godartad prostatahyperplasi.

Testosterone Orifarm skall användas med försiktighet på cancerpatienter som löper risk för hyperkalcemi (och åtföljande hyperkalciuri) till följd av skelettmetastaser. Regelbunden kontroll av serumkalciumnivåerna hos dessa patienter rekommenderas.

Fall av benigna och maligna levertumörer har rapporterats hos användare av hormonella substanser, så som androgena föreningar. Vid förekomst av svåra besvär från bukens övre del, leverförstoring eller tecken på intraabdominal hemorragi hos män som använder Testosterone Orifarm, ska levertumör inkluderas vid övervägandet av differentialdiagnos.

Hjärt-, lever- eller njursvikt

Behandling med testosteron kan hos patienter med svår hjärt-, lever- eller njursvikt eller med ischemisk hjärtsjukdom ge upphov till svåra komplikationer kännetecknade av ödem med eller utan kronisk hjärtinsufficiens. Behandlingen måste upphöra omedelbart om sådana komplikationer inträffar.

Lever- eller njursvikt

För detta läkemedel finns det inga studier som visar på effekt och säkerhet på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Därför bör substitutionsbehandling med testosteron användas med försiktighet på dessa patienter.

Hjärtsvikt

Försiktighet bör iakttas hos patienter med anlag för ödem, t.ex. vid svår hjärt-, lever- eller njursvikt eller ischemisk hjärtsjukdom, eftersom behandling med androgener kan resultera i ökad retention av

natrium och vatten. Vid svåra komplikationer, som kännetecknas av ödem med eller utan hjärtsvikt, måste behandlingen upphöra omedelbart (se avsnitt 4.8).

Testosteron kan orsaka blodtrycksstegring och Testosterone Orifarm ska användas med försiktighet hos män med hypertoni.

Koagulationsstörningar

Generellt ska man alltid vara uppmärksam på de begränsningar som finns vid användning av intramuskulära injektioner hos patienter med förvärvade eller ärftliga blödningsrubbningar.

Testosteron och dess derivat har rapporterats öka aktiviteten av kumarinbaserade orala antikoagulantia (se även avsnitt 4.5).

Testosteron ska användas med försiktighet hos patienter med trombofili eller riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE), då studier och rapporter efter lansering har visat på trombotiska händelser (t.ex. djup ventrombos, lungemboli, okulär trombos) hos dessa patienter. Hos patienter med trombofili har fall av VTE rapporterats även under antikoagulationsbehandling, därav ska fortsatt testosteronbehandling efter den första trombotiska händelsen utvärderas noggrant. Vid fortsatt behandling ska ytterligare åtgärder tas för att minimera den individuella VTE-risken.

Övriga tillstånd

Testosterone Orifarm skall användas med försiktighet på patienter med epilepsi och migrän, eftersom dessa sjukdomar kan förvärras.

Ökad insulinkänslighet kan förekomma hos androgenbehandlade patienter som uppnår normala plasmanivåer av testosteron under substitutionsbehandlingen. Dosen av blodsockersänkande läkemedel kan därför behöva sänkas.

Vissa kliniska symtom såsom irritation, nervositet, viktökning, ihållande eller frekventa erektioner kan tyda på en alltför kraftig androgen effekt och nödvändiggör en justering av dosen.

Befintlig sömnapné kan förvärras.

Patienter som behandlas med substitutionsbehandling med testosteron mot manlig primär eller sekundär hypogonadism och som är idrottsutövare bör uppmärksammas på att Testosterone Orifarm innehåller en aktiv substans som kan ge ett positivt utslag vid dopingtest.

Androgener lämpar sig inte för att förstärka muskulaturen hos friska individer eller för att förbättra den fysiska prestationsförmågan.

Behandlingen med Testosterone Orifarm bör sättas ut permanent om symtom av en mycket hög androgen exponering kvarstår eller uppträder på nytt under behandling med den rekommenderade doseringsregimen.

Missbruk och beroende

Testosteron kan missbrukas, särskilt vid högre doser än för den godkända indikationen och i kombination med andra anabola androgena steroider. Missbruk av testosteron och andra anabola androgena steroider kan leda till allvarliga biverkningar som: kardiovaskulära händelser (i vissa fall med dödlig utgång), leverpåverkan och/eller psykiska störningar. Testosteronmissbruk kan leda till beroende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens) vid markant dosminskning eller plötslig avbruten behandling. Missbruk av testosteron och andra anabola androgena steroider innebär allvarliga hälsorisker och bör avrådas.

Användning

I likhet med alla oljelösningar måste Testosterone Orifarm injiceras strikt intramuskulärt och mycket långsamt (under minst två minuter). Pulmonell mikroemboli av oljelösningar kan i sällsynta fall leda till tecken och symtom som hosta, dyspné, allmän sjukdomskänsla, hyperhidros, bröstsmärta, yrsel, parestesi eller synkope. Dessa reaktioner kan uppträda under eller omedelbart efter injektionen och är reversibla. Patienten bör därför övervakas under och omedelbart efter varje injektion för att möjliggöra

tidig upptäckt av eventuella tecken och symtom på pulmonell mikroemboli av olja. Behandlingen är vanligen stödjande, t.ex. genom administrering av syrgas.

Misstänkta anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter injektion med Testosterone Orifarm.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 2000 mg bensylbensoat per 4 ml ampull/injektionsflaska motsvarande 500 mg/ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

Testosteron och dess derivat har rapporterats öka aktiviteten av kumarinbaserade orala antikoagulantia. För patienter som tar orala antikoagulantia krävs noggrann kontroll, speciellt i början eller i slutet av androgenbehandlingen. Tätare kontroll av protrombintid och INR rekommenderas.

Insulin och andra diabetesläkemedel

Androgener kan förbättra glukostoleransen och minska behovet av insulin eller andra diabetesläkemedel hos patienter med diabetes (se avsnitt 4.4). Patienter med diabetes mellitus ska därför övervakas särskilt i början eller slutet av behandlingen och med regelbundna intervall under behandling med Testosterone Orifarm.

Samtidig användning av testosteronersättning och natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare har associerats med en ökad risk för erytrocytos. Eftersom båda substanserna var för sig kan öka hematokritnivån är en kumulativ effekt möjlig (se även avsnitt 4.4). Övervakning av nivåerna av hematokrit och hemoglobin rekommenderas hos patienter som får båda behandlingarna.

Övriga interaktioner

Samtidig administrering av testosteron och ACTH eller kortikosteroider kan öka risken för utveckling av ödem. Därför ska dessa läkemedel administreras med försiktighet, i synnerhet till patienter med hjärt- eller leversjukdom eller till patienter som har anlag för ödem.

Interaktion med laboratorieanalyser: Androgener kan reducera nivåerna av tyroxinbindande globulin vilket leder till en sänkning av T4-plasmakoncentrationerna och ett ökat resinupptag av T3 och T4. Nivåerna av fria tyreoidhormoner förblir emellertid opåverkade och det föreligger inga kliniska tecken på sköldkörtelinsufficiens.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Substitutionsbehandling med testosteron kan reversibelt reducera spermatogenesisen (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Graviditet och amning

Testosterone Orifarm är ej indicerat för kvinnor och får inte användas av gravida eller ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Testosterone Orifarm har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Se även avsnitt 4.4 när det gäller biverkningar som är knutna till användning av androgener.

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med Testosterone Orifarm är acne och smärta vid injektionsstället.

Mikroemboli i lungorna från oljelösningar kan i sällsynta fall leda till tecken och symtom som hosta, dyspné, sjukdomskänsla, hyperhidros, bröstsmärtor, yrsel, parestesi eller synkope. Dessa reaktioner kan inträffa under eller omedelbart efter injektionen och är reversibla. Fall som företaget eller rapportören misstänker är mikroemboli i lungorna från oljelösningar har i sällsynta fall rapporterats i kliniska prövningar ($i \geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$ injektioner), samt efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Misstänkta anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter injektion med testosteronundekanoat.

Androgener kan påskynda tillväxten av subklinisk prostatacancer och benign prostatahyperplasi.

I tabell 1 nedan rapporteras biverkningar med testosteronundekanoat enligt MedDRA-databasen för klassificering av organsystem (MedDRA SOCs). Frekvenserna baseras på data från kliniska prövningar och definieras som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$). Biverkningarna samlades in från 6 kliniska studier (N=422) och ansågs ha åtminstone ett möjligt orsakssamband med testosteronundekanoat.

Tabell med biverkningar

Kategoriserad relativ frekvens av män med biverkningar, enligt MedDRA SOC – baseras på en summering av data från 6 kliniska prövningar, N=422 (100,0 %), dvs. N=302 hypogonadala män som behandlades med intramuskulära injektioner på 4 ml och N=120 med 3 ml testosteronundekanoat 250 mg/ml

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Polycytemi, förhöjd hematokrit*, förhöjt antal röda blodkroppar*, förhöjt hemoglobin*

Immunsystemsjukdomar

Mindre vanliga: Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: Viktökning

Mindre vanliga: Ökad aptit, ökning av glykosylerat hemoglobin, hyperkolesterolemi, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt blodkolesterol

Psykiatriska sjukdomar

Mindre vanliga: Depression, känslomässig störning, sömnlöshet, rastlöshet, aggression, retlighet

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Huvudvärk, migrän, tremor

Vaskulära sjukdomar

Vanliga: Värmevallning

Mindre vanliga: Kardiovaskulär sjukdom, hypertoni, yrsel

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Mindre vanliga: Bronkit, sinuit, hosta, dyspné, snarkning, dysfoni

Sällsynta: Pulmonell mikroemboli av olja**

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Diarré, illamående

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Onormalt leverfunktionstest, förhöjt aspartataminotransferas

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Vanliga: Acne

Mindre vanliga: Alopeci, erytem, hudutslag¹, pruritus, torr hy

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi, värk i extremiteter, muskelsjukdom², muskuloskeletal stelhet, förhöjt blodkreatinfosfokinas

Njur- och urinvägssjukdomar

Mindre vanliga: Sänkt urinflöde, urinretention, urinvägssjukdom, nokturi, dysuri

Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst

Vanliga: Förhöjt prostataspecifikt antigen, onormal prostataundersökning, godartad prostatahyperplasi

Mindre vanliga: Prostatadysplasi, prostatainduration, prostatit, prostatasjukdom, förändrad libido, testikelsmärta, bröstinduration, bröstsmärta, gynekomasti, förhöjt östradiol, förhöjt testosteron

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Vanliga: Olika slags reaktioner vid injektionsstället³

Mindre vanliga: Trötthet, asteni, svettningar⁴

* Respektive frekvens har observerats i samband med användning av testosteroninnehållande produkter.

** Frekvensen är baserad på antalet injektioner.

Den MedDRA-term som lämpligast beskriver en viss biverkning anges. Synonymer eller närstående tillstånd anges ej, men bör också beaktas.

¹ Hudutslag, inklusive papulösa utslag

² Muskelstörning: Muskelpasmer, muskelsträckning och myalgi

³ Olika slags reaktioner vid injektionsstället: Smärta vid injektionsstället, obehag vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället.

⁴ Svettningar: Svettningar och nattsvettningar

Beskrivning av valda biverkningar

Pulmonell mikroemboli av oljelösningar kan i sällsynta fall leda till tecken och symtom som hosta, dyspné, allmän sjukdomskänsla, hyperhidros, bröstsmärta, yrsel, parestesi eller synkope. Dessa reaktioner kan inträffa under eller omedelbart efter injektionen och är reversibla. Fall som företaget eller rapportören misstänker är pulmonell mikroemboli från oljelösningar har i sällsynta fall rapporteras i kliniska prövningar ($i \geq 1/10\,000$ och $< 1/1\,000$ injektioner), samt efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Förutom de ovan nämnda biverkningarna har nervositet, fientlighet, sömnapné, diverse hudreaktioner som seborré, ökad hårväxt, ökad erektionsfrekvens, och i mycket sällsynta fall har gulsot rapporterats vid behandling med preparat som innehåller testosteron.

Behandling med höga doser av testosteronpreparat ger ofta reversibel hämning eller minskning av spermatogenesis, med minskning av testikelstorleken som följd; substitutionsbehandling av hypogonadism med testosteron kan i sällsynta fall orsaka ihållande, smärtsamma erektioner

(priapism). Höga doser eller långtidsanvändning av testosteron kan ibland öka förekomsten av vattenretention och ödem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga speciella behandlingsåtgärder krävs vid överdosering förutom att läkemedelsbehandlingen skall avslutas eller dosen minskas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Androgener, 3-oxandrostenderivat, ATC-kod: G03BA03

Testosteronundekanoat är en ester av det naturligt förekommande androgenet, testosteron. Den aktiva formen, testosteron, bildas genom avspjälkning av sidokedjan.

Testosteron är mannens viktigaste androgen. Det syntetiseras huvudsakligen i testiklarna och i mindre utsträckning i binjurebarken.

Testosteron ansvarar för uttrycket av manliga karakteristika under fostertiden, den tidiga barndomen och pubertetsutvecklingen, samt därefter för upprätthållande av den maskulina fenotypen och androgenberoende funktioner (t.ex. spermatogenes, accessoriska könskörtlar). Testosteron har även funktioner i exempelvis hud, muskler, skelett, njurar, lever, benmärg och CNS.

Beroende på målorganet är testosterons effekter huvudsakligen androgena (till exempel i prostata, sädesblåsar, epididymis) eller proteinanabola (muskler, ben, hematopoes, njurar, lever). Effekterna av testosteron i vissa organ uppträder efter perifer omvandling av testosteron till östradiol, vilket sedan binds till östrogenreceptorer i målcellens kärna, till exempel i hypofysen, fett, hjärna, ben och testikulära Leydigceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Testosterone Orifarm är ett depåpreparat av testosteronundekanoat som administreras intramuskulärt och undgår på så sätt förstapassageeffekten. Efter en intramuskulär injektion av testosteronundekanoat som en oljelösning frisätts substansen gradvis från depån och spjälkas nästan fullständigt av serumesteraser till testosteron och undekansyra. En ökning av testosteronnivåerna i serum utöver basalvärdena kan uppmätas redan en dag efter administreringen.

Steady-state

Efter den första intramuskulära injektionen på 1000 mg testosteronundekanoat till hypogonadala män, uppnåddes medelvärde för C_{max} på 38 nmol/l (11 ng/ml) efter 7 dagar. Den andra dosen administrerades 6 veckor efter den första injektionen och maximala testosteronkoncentrationer på ca 50 nmol/l (15 ng/ml) uppnåddes. Ett konstant doseringsintervall på 10 veckor upprätthölls under de

kommande 3 administreringarna och steady-state uppnåddes mellan den tredje och den femte injektionen. Medelvärde för testosterons $C_{\max}$ och $C_{\min}$ vid steady-state var ungefär 37 (11 ng/ml) respektive 16 nmol/l (5 ng/ml). Medianvärde för $C_{\min}$ på den intra- och interindividuella variabiliteten (variationskoefficient, %) var 22 % (intervall: 9-28 %) respektive 34 % (intervall: 25-48 %).

Distribution

I serum hos män binds ungefär 98 % av cirkulerande testosteron till könshormonbindande globulin (SHBG) och albumin. Endast den fria fraktionen av testosteron anses vara biologiskt aktiv. Efter intravenös infusion av testosteron till äldre män, var halveringstiden för eliminering av testosteron ungefär 1 timme och den skenbara distributionsvolymen bestämdes till ca 1,0 l/kg.

Metabolism

Testosteron som bildas genom esterspjäлкning av testosteronundekanoat metaboliseras och utsöndras på samma sätt som endogent testosteron. Undekansyran metaboliseras genom β -oxidation på samma sätt som andra alifatiska karboxylsyror. Testosterons huvudsakliga aktiva metaboliter är östradiol och dihydrotestosteron.

Eliminering

Testosteron genomgår omfattande metabolism i och utanför levern. Efter administrering av radioaktivt märkt testosteron, återfinns ungefär 90 % av radioaktiviteten i urin som glukuronsyra- och svavelsyrakonjugat, och 6 % återfinns i feces efter att det enterohepatiska kretsloppet passerats. Substanser som kan påvisas i urinen är androsteron och etiokolanolon. Frisättningshastigheten karakteriseras av en halveringstid på 90 ± 40 dagar efter en intramuskulär administrering av denna depåformulering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har inte visat på några andra effekter än de som kan förklaras baserade på hormonprofilen för testosteronundekanoat.

I *in vitro*-försök där återmutationer i bakterier (Ames test) eller hamsterovarieceller använts framkallade testosteron inte någon mutagenicitet. I studier på laboratoriedjur påvisades ett samband mellan androgenbehandling och vissa cancerformer. Experimentella data från råttor har visat en förhöjd incidens av prostatacancer efter behandling med testosteron.

Det är känt att könshormoner kan främja utvecklingen av vissa tumörer som framkallats av kända karcinogena ämnen. Den kliniska relevansen av den senare observationen är inte känd.

Fertilitetsstudier på gnagare och primater har visat att behandling med testosteron kan försämra fertiliteten genom att undertrycka spermatogenesis. Effekten är dosberoende.

Miljöriskbedömning har visat att testosteronundekanoat kan utgöra en risk för vattenmiljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylbensoat
Ricinolja, raffinerad

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Detta läkemedel ska användas omedelbart efter första öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampull:

5 ml brunfärgade glasampuller (typ I), innehållande 4 ml

Förpackningsstorlek: 1 x 4 ml

Injektionsflaska:

5 ml brunfärgad injektionsflaska av glas (typ I) med brombutylgummipropp och aluminiumlock, innehållande 4 ml

Förpackningsstorlek: 1 x 4 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid kalla förvaringstemperaturer kan egenskaperna av denna oljebaserade lösning tillfälligt förändras (t ex högre viskositet, grumlighet). Om produkten förvaras kallt ska den tempereras till rums- eller kroppstemperatur innan användning.

Lösningen för intramuskulär administrering skall inspekteras visuellt innan användning och endast klara lösningar, utan partiklar, skall användas.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk.

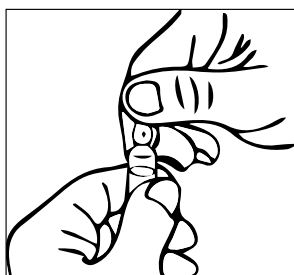
Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ampull

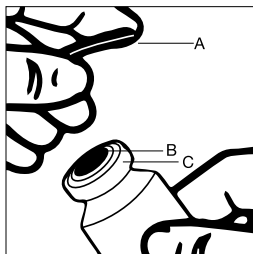
Anvisningar för hantering av ampull med brytskåra:

Det finns en förmarkerad skåra nedanför den färgade punkten på ampullen, vilket eliminerar behovet av att fila på ampullhalsen. Innan ampullen öppnas, försäkra dig om att all vätska i den övre delen av ampullen rinner ner till den nedre delen av ampullen. Använd båda händerna för att öppna; medan du håller den nedre delen av ampullen i ena handen, använd den andra handen för att bryta den övre delen av ampullen i riktning bort från den färgade punkten.



Injektionsflaska

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Innehållet i en injektionsflaska ska injiceras intramuskulärt omedelbart efter upptag i sprutan. Ta först bort plastlocket (A) men låt metallringen (B) och krymplocket (C) sitta kvar.



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64233

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-02-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-26