

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Testosterone ratiopharm 1000 mg/4 ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 250 mg testosteroniundekanoaattia, mikä vastaa 157,9 mg testosteronia.

Jokainen 4 millilitraa injektionestettä sisältävä injektiopullo sisältää 1 000 mg testosteroniundekanoaattia, mikä vastaa 631,5 mg testosteronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
2 000 mg bentsyylibentsoaattia/injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, kellertävä ja öljymäinen liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Miehen hypogonadismien testosteronikorvaushoito, kun testosteronin puute on varmistettu kliinisten merkkien ja biokemiallisten tutkimusten avulla (ks. kohta 4.4).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

1 Testosterone ratiopharm -injektiopullon sisältö (joka vastaa 1 000 mg testosteroniundekanoaattia) annetaan pistoksena 10–14 viikon välein. Tällä antovälillä testosteronipitoisuus pysyy riittävän suurena eikä testosteronia kerry elimistöön.

##### Hoidon aloitus

Seerumin testosteronipitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista sekä hoidon alkuvaiheessa. Seerumin testosteroniarvoista ja kliinisistä oireista riippuen ensimmäisten injektioiden välin voi lyhentää 6 viikkoon suositellun 10–14 viikon ylläpito-hoidon annosteluvälin sijaan. Kun hoito aloitetaan tämännäntapaisella latausannostuksella, voidaan riittävä testosteronin vakaa tila saavuttaa tavannomaista nopeammin.

##### Ylläpitohoito ja yksilöllinen hoito

Injektioiden välin tulisi olla suositusten mukaisesti 10–14 viikkoa. Seerumin testosteronipitoisuuden huolellinen seuranta on tarpeen hoidon aikana. Seerumin testosteronipitoisuus on hyvä mitata säännöllisesti. Mittaus tulisi tehdä pistosvälin loppupäässä ja kliiniset oireet huomioiden. Pitoisuuden tulisi olla normaalin viitealueen alimmalla kolmanneksella. Jos pitoisuus on normaalia pienempi, tämä viittaa tarpeeseen lyhentää injektioiden väliä. Jos pitoisuus on suuri, voidaan harkita injektioiden harventamista.

## **Erityisryhmät**

### Pediatriset potilaat

Testosterone ratiopharm -valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille, eikä sen käyttöä alle 18-vuotiailla pojilla ole kliinisesti tutkittu (ks. kohta 4.4).

### Iäkkäät potilaat

Saatavilla olevien rajallisten tietojen perusteella annosta ei tarvitse sovittaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty virallisia tutkimuksia. Testosteron ratiopharm -valmistetta ei saa käyttää miehille, joilla on ollut tai on maksakasvaimia (ks. kohta 4.3).

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty virallisia tutkimuksia.

## **Antotapa**

Lihakseen.

Injektiot tulee antaa hyvin hitaasti (yli kahden minuutin ajan). Testosterone ratiopharm on tarkoitettu annettavaksi ehdottomasti vain injektiona lihakseen. Lääkkeen annossa on huolehdittava siitä, että Testosterone ratiopharm annetaan syväälle pakaralihakseen noudattaen tavanomaisia lihaksensisäiseen annosteluun liittyviä varotoimia. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jottei lääkettä vahingossa anneta suoneen (ks. kohta 4.4, ”Annostelu”). Injektiopullon sisältö on injisoitava lihakseen heti injektiopullon avaamisen jälkeen.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Testosterone ratiopharm -lääkkeen käyttö on vasta-aiheista miehille, joilla on:

- androgeeniriippuvainen eturauhassyöpä tai rintasyöpä
- tai on ollut maksakasvain
- tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Testosterone ratiopharm -lääkkeen anto naisille on vasta-aiheista.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

Testosterone ratiopharm -valmistetta ei suositella lapsille eikä nuorille.

Testosterone ratiopharm -valmistetta saa käyttää vain, jos hypogonadismi (hyper- ja hypogonadotrooppinen) on varmistettu ja muut syyt, jotka voisivat aiheuttaa hypogonadismin oireita, on suljettu pois ennen hoidon aloittamista. Testosteronin puute on selvästi osoitettava kliinisten löydösten avulla (toissijaisten sukupuoliominaisuuksien taantuminen, muutokset kehon koostumuksessa, astenia, libidon heikentyminen, erektiohäiriöt jne.) ja varmennettava kahdella erillisellä testosteronimäärityksellä verestä.

### Iäkkäät henkilöt

Testosterone ratiopharm -valmisteen käytön turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla on rajallisesti tietoa. Tällä hetkellä testosteronipitoisuuden ikäspesifisistä viitearvoista ei ole yksimielisyyttä. On kuitenkin huomioitava, että fysiologisesti testosteronin pitoisuus seerumissa laskee ikääntymisen myötä.

### Lääkärintutkimus ja laboratoriokokeet

#### *Lääkärintutkimus*

Ennen testosteronihoidon aloittamista kaikki potilaat on tutkittava perusteellisesti eturauhassyövän poissulkemiseksi. Eturauhasen ja rintojen tilan säännöllinen ja huolellinen seuranta on suoritettava testosteronia saavia potilaita koskevien suositusten mukaisesti (eturauhasen tunnustelu ja seerumin PSA:n määrittäminen) vähintään kerran vuodessa tai kahdesti vuodessa, jos potilas on iäkäs tai jos hänellä on riskitekijöitä (kliinisiä tai perinnöllisiä). Paikalliset suositukset, jotka koskevat hoidon turvallisuuden seurantaan testosteronikorvaushoidon aikana, on huomioitava.

#### *Laboratoriokokeet*

Testosteronitaso on mitattava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana. Lääkärin tulee säätää annosta yksilöllisesti normaalin testosteronitason ylläpitämiseksi. Pitkäaikaista androgeenihoitoa saavilla potilailla on lisäksi seurattava säännöllisesti seuraavia laboratorioarvoja: hemoglobiini, hematokriitti, maksan toimintakokeet ja veren rasva-arvot (ks. kohta 4.8).

Laboratorioarvojen vaihtelun vuoksi kaikki testosteronimääritykset tulisi suorittaa samassa laboratoriossa.

#### Kasvainmet

Androgeenit voivat kiihdyttää piilevän eturauhassyövän etenemistä ja eturauhasen hyvänlaatuisia liikakasvua.

Testosterone ratiopharm -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta syöpäpotilailla, luumetastaasin aiheuttaman hyperkalsemiariskin (ja siihen liittyvän hyperkalsiurian) vuoksi. Syöpäpotilaiden seerumin kalsiumpitoisuuden säännöllistä seurantaan suositellaan.

Hyvän- ja pahanlaatuisia maksakasvaimia on raportoitu hormonivalmisteita, kuten androgeeniyhdisteitä, käyttävillä henkilöillä. Jos Testosterone ratiopharm -valmistetta käyttävälle miehelle ilmaantuu vaikeita ylävatsavaivoja, maksan suurenemista tai merkkejä vatsansisäisestä verenvuodosta, on maksakasvaimen mahdollisuus huomioitava.

#### Sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Testosteronihoito voi aiheuttaa vaikeita komplikaatioita potilailla, joilla on vaikea sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai joilla on iskeeminen sydänsairaus. Luonteenomaista näille komplikaatioille on edeema, johon voi liittyä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa hoito on välittömästi lopetettava.

#### *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisiä tutkimuksia valmisteen tehosta ja turvallisuudesta munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilailla ei ole suoritettu. Tästä johtuen testosteronikorvaushoitoa olisi käytettävä varovasti kyseisillä potilailla.

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on altis turvotuksille, esim. jos potilaalla on vaikea sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai iskeeminen sydänsairaus, sillä androgeenihoito saattaa lisätä natriumin ja veden kertymistä elimistöön. Jos vakavia komplikaatioita ilmenee, hoito on heti lopetettava. Luonteenomaista näille komplikaatioille on edeema, johon voi liittyä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

Testosteroni voi nostaa verenpainetta ja Testosterone ratiopharm -valmistetta on käytettävä varoen miehillä, joilla on korkea verenpaine.

#### *Hyytymishäiriöt*

Yleissääntönä pätee, että hankittua tai perinnöllistä verenvuotohäiriötä sairastavien potilaiden lihaksensisäisten injektioiden käyttöön liittyvät rajoitukset on huomioitava.

Testosteronin ja sen johdosten on raportoitu lisäävän kumariinista johdettujen oraalistien antikoagulanttien aktiivisuutta (ks. myös kohta 4.5).

Testosteronia on käytettävä varoen potilailla, joilla on trombofiliä, tai laskimotromboemboolian riskitekijöitä koska markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja raporteissa on näillä potilailla raportoitu tromboottisia tapahtumia (kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, silmän tromboosi) testosteronihoidon aikana. Laskimotromboembolioita on raportoitu trombofiliapotilailla jopa antikoagulaatiohoidon aikana. Tästä syystä testosteronihoidon jatkamista ensimmäisen tromboottisen tapahtuman jälkeen tulee arvioida huolellisesti. Mikäli hoitoa jatketaan, yksilöllistä laskimotromboosiriskiä tulee pienentää lisätoimenpiteillä.

#### Muut tilat

Epilepsiaa ja migreeniä sairastavien potilaiden on käytettävä Testosterone ratiopharm -valmistetta varoen, sillä se saattaa pahentaa näitä sairauksia.

Insuliiniherkkyys saattaa lisääntyä potilailla, joilla plasman testosteronipitoisuus normalisoituu androgeenihoidon ansiosta. Tämän vuoksi verensokeria alentavien lääkkeiden annosta on ehkä pienennettävä.

Tietyt kliiniset oireet, kuten ärtyisyys, hermostuneisuus, painonlisäys ja pidentyneet tai lukuisat erektiot, voivat olla merkki liiallisesta androgeeni vaikutuksesta. Annosta on tällaisissa tapauksissa muutettava.

Valmisteen käyttö saattaa pahentaa jo ennen hoidon aloitusta esiintynyttä uniapneaa.

Urheilijoiden, joiden primaarista tai sekundaarista hypogonadismia hoidetaan testosteronikorvaushoidolla, on otettava huomioon, että lääkevalmisteen vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtesteissä positiivisen löydöksen.

Androgeenit eivät sovi terveiden ihmisten lihasten kasvattamiseen tai fyysisen suorituskyvyn parantamiseen.

Testosterone ratiopharm -valmisteen käyttö on pysyvästi lopetettava, jos androgeeniyliaannostukseen liittyvät oireet jatkuvat tai ilmenevät hoidon aikana uudestaan käytettäessä suositeltuja annoksia.

#### Lääkkeen väärinkäyttö ja riippuvuus

Testosteronin väärinkäyttöä on esiintynyt. Sitä on käytetty tyypillisesti suurempina annoksina kuin mitä hyväksytyihin käyttöaiheisiin suositellaan, ja yhdessä muiden anabolisandrogeenisten steroidien kanssa.

Testosteronin ja muiden anabolisandrogeenisten steroidien väärinkäyttö voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten sydän- ja verisuonitapahtumia (jotka voivat joissain tapauksissa johtaa kuolemaan), maksatapahtumia ja/tai psykiatrisia tapahtumia. Testosteronin väärinkäyttö voi johtaa riippuvuuteen, ja annoksen merkittävä pienentäminen tai käytön äkillinen lopettaminen voivat aiheuttaa vieroitusoireita. Testosteronin ja muiden anabolisandrogeenisten steroidien väärinkäyttöön liittyy vakavia terveystarpeita, ja sitä on vältettävä.

#### Käyttö

Kuten kaikki öljyiset liuokset, Testosterone ratiopharm on injisoitava vain lihakseen ja se on annettava hyvin hitaasti (yli kahden minuutin ajan). Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, huonovointisuutta, liukahikoilua, rintakipua, huimausta, tuntehäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektion aikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat ohimeneviä. Tämän takia potilasta on tarkkailtava kunkin injektion aikana ja heti sen jälkeen, jotta jo varhaisessa vaiheessa tunnistetaan mahdolliset merkit ja oireet öljyliuoksen aiheuttamasta keuhkojen mikroembolisaatiosta. Hoito on yleensä supportiivista, esimerkiksi lisähapen antamista.

Testosterone ratiopharm -injektion annon jälkeisiä epäiltyjä anafylaktisia reaktioita on raportoitu.

#### Tietoa apuaineista

Tämä valmiste sisältää 2 000 mg bentsyylibentsoaattia per jokainen 4 ml:n injektio-pullo, mikä vastaa 500 mg/ml.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Suun kautta otettavat antikoagulantit

Testosteronin ja sen johdosten on raportoitu lisäävän kumariinista johdettujen oraalisten antikoagulanttien aktiivisuutta. Oraalisia antikoagulantteja käyttäviä potilaita on seurattava tarkkaan varsinkin androgeenihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa. Protrombiiniaikaa ja INR-arvoa suositellaan seurattavan tavallista useammin.

### Muut yhteisvaikutukset

Testosteronin ja ACTH:n tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi lisätä turvotusriskiä. Tämän vuoksi näiden lääkevalmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, varsinkin sydän- tai maksasairauksien yhteydessä sekä potilailla, jotka ovat alttiita turvotuksille.

Vaikutukset laboratoriotesteihin: Androgeenit saattavat pienentää tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuutta, mikä aiheuttaa seerumin T4-pitoisuuden pienenemisen ja lisää T3- ja T4-hormonien sitoutumista resisiin. Vapaiden kilpirauhashormonien pitoisuudet eivät kuitenkaan muutu, eikä kliinistä kilpirauhasen toiminnan häiriintymistä ole osoitettu.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisyys

Testosteronikorvaushoito voi palautuvasti vähentää spermatogeneesiä (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

### Raskaus ja imetys

Testosterone ratiopharm -valmistetta ei ole tarkoitettu naisten hoitoon eikä raskaana olevien tai imettävien naisten tule sitä käyttää (ks. kohta 4.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Testosterone ratiopharm -lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Androgeenien käyttöön liittyvät haittavaikutukset, ks. myös kohta 4.4.

Testosterone ratiopharm -hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat akne ja kipu pistoskohdassa.

Öljymäisten liuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, huonovointisuutta, liihakivohuuta, rintakipua, huimausta, tuntehäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektion aikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat ohimeneviä. Kliinisissä tutkimuksissa on harvoin raportoitu tapauksia ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), joissa raportoija tai yritys on epäillyt olleen kyseessä öljyliuoksen aiheuttamia keuhkojen mikroembolisaatioita. Tällaisia tapauksia on ilmoitettu myös tuotteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Testosteroniundekanoaatti -injektion annon jälkeen on raportoitu epäiltyjä anafylaktisia reaktioita.

Androgeenit voivat kiihdyttää piileväoireisen eturauhassyövän ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kehittymistä.

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimustuloksiin ja ne on määritelty seuraavasti: yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

Haittavaikutustiedot on kerätty 6 kliinisestä tutkimuksesta (n = 422), ja mainittujen haittavaikutusten katsottiin olevan vähintäänkin mahdollisesti testosteroniundekanoaattiin liittyviä.

Haittavaikutustaulukko

*Taulukko 1: Luokiteltu miehillä esiintyvien haittavaikutusten yleisyyden perusteella – yhdistetyt tiedot 6 kliinisestä tutkimuksesta, n = 422 (100 %) eli 302 hypogonadismia sairastavaa miestä, jotka saivat hoitona 4 ml:n injektioita lihakseen ja 120 miestä, jotka saivat annoksena 3 ml testosteroniundekanoaattia 250 mg/ml*

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	polysytomia suurentuneet hematokriittiarvot* lisääntynyt punasolujen määrä* kohonneet hemoglobiiniarvot*		
<b>Immuunijärjestelmä</b>		ylherkkyys	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	painonnousu	lisääntynyt ruokahalu lisääntynyt glykosyloidun hemoglobiinin määrä hyperkolesterolemia suurentuneet veren triglyseridiarvot kohonnut veren kolesterolipitoisuus	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		masennus tunne-elämän häiriöt unettomuus levottomuus aggressiivisuus ärtyisyys	
<b>Hermosto</b>		päänsärky migreeni vapina	
<b>Verisuonisto</b>	kuumat aallot	sydän- ja verisuonihäiriöt hypertensio huimaus	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		bronkiitti sinuiitti yskä hengenahdistus kuorsaaminen dysfonia	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		ripuli pahoinvointi	
<b>Maksa ja sappi</b>		poikkeavat maksan toimintakoearvot kohonnut ASAT	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	akne	alopesia eryteema	

		ihottuma <sup>1</sup> kutina kuiva iho	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		nivelkivut raajakivut lihasoireet <sup>2</sup> jäykkyys kohonnut veren kreatiinifosfokinaasiarvo	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		heikentynyt virtsan virtaus virtsaumpi virtsatieoireet tihentynyt virtsaamistarve yöllä dysuria	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	kohonnut prostataspesifisen antigeenin pitoisuus poikkeava eturauhasen tutkimustulos hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu	eturauhasen dysplasia eturauhasen kovettuma eturauhastulehdus eturauhasen häiriöt libidon muutokset kiveskipu rinnan kovettuma rintojen kipu gynekomastia kohonneet estradioliarvot kohonneet veren testosteroniarvon suureneminen	
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	erilaiset pistospaikan reaktiot <sup>3</sup>	väsymys voimattomuus liikahikoilu <sup>4</sup>	
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>			öljymäisen liuoksen aiheuttamat keuhkojen mikroemboliat**

\* esiintymistiheys on havaittu testosteronia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä.

\*\* esiintymistiheys perustuu injektioiden lukumäärään.

Kaikista sopivinta MedDRA-termiä on aina valittu kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta. Synonyymejä ja haittavaikutuksiin liittyviä tiloja ei ole lueteltu, mutta ne pitäisi myös ottaa huomioon.

<sup>1</sup> Ihottuma, mukaan lukien papulaarinen ihottuma

<sup>2</sup> Lihasoireet: lihaskouristukset, lihasvenähdykset ja myalgia

<sup>3</sup> Erilaiset pistospaikan reaktiot: kipu, epämiellyttävä tunne, kutina, punoitus, hematooma ja ärsytys, pistoskohdan reaktio

<sup>4</sup> Liikahikoilu ja yöhikoilu

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Öljymäisten liuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, huonovointisuutta, liikahikoilua, rintakipua, humausta, tuntohäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektioaikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat ohimeneviä. Kliinisissä tutkimuksissa on harvoin raportoitu tapauksia ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), joiden raportoija tai yritys on epäillyt olleen öljyliuoksen aiheuttamia keuhkojen mikroembolisaatioita. Tällaisia tapauksia on raportoitu myös tuotteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi hermostuneisuutta, vihamielisyyttä, uniapneaa, erilaisia ihoreaktioita, mukaan lukien seborreaa, lisääntynyttä karvojen kasvua, erektioiden tihentymistä ja hyvin harvoissa tapauksissa ihon ja silmien keltaisuutta on raportoitu testosteronia sisältävien valmisteiden käytön aikana.

Hoito suurilla testosteronianoksilla usein keskeyttää spermatogeneesin tai vähentää sitä palautuvasti, mikä pienentää kivesten kokoa. Hypogonadismiin vuoksi annettu testosteronin korvaushoito voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa pitkittyneitä, kivuliaita erektioita (priapismi). Suuret annokset tai pitkäaikainen testosteronihoito saattaa joskus lisätä nesteiden kertymistä ja turvotusta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus ei vaadi erityisiä hoitotoimenpiteitä lääkityksen keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen lisäksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit, 3-oksiandrosteeni-(4)-johdokset  
ATC-koodi: G03BA03

Testosteroniundekanoaatti on luonnollisen androgeeni testosteronin esteri. Aktiivinen testosteroni muodostuu testosteroniundekanoaatin sivuketjun pilkkoutuessa.

Testosteroni on miehen tärkein sukupuolihormoni, jota syntyy lähinnä kiveksissä ja pieniä määriä myös lisämunuaiskoossa.

Testosteroni vaikuttaa maskuliinisten piirteiden ilmenemiseen sikiökehityksen, varhaislapsuuden ja puberteetin aikana sekä sen jälkeen maskuliinisen fenotyypin ja androgeenista riippuvaisten toimintojen (kuten spermatogeneesin ja lisäsuokupuolirauhasten toiminnan) säilymiseen. Se osallistuu myös esimerkiksi ihon, lihasten, luuston, munuaisten, maksan, luuytimen ja keskushermoston toimintoihin.

Testosteronin vaikutukset ovat kohde-elimien mukaan pääosin joko androgeeniset (esim. eturauhanen, rakkularauhaset, lisäkivekset) tai proteiinianaboliset (lihakset, luusto, hematopoiesi, munuaiset, maksa).

Testosteroni vaikuttaa joihinkin elimiin vasta muututtuaan perifeerisissä kudoksissa estradioliksi. Estradioli sitoutuu sitten kohdesolujen tuman estrogeenireseptoreihin esim. aivolisäkkeessä, rasvakudoksessa, aivoissa, luustossa ja kivesten Leydigin soluissa.

### **5.2 Farmakokineetiikka**



### Imeytyminen

Testosterone ratiopharm on testosteroniundekanoaattia sisältävä, lihakseen injisoitava depotvalmiste, joka antotapansa ansiosta välttää alkureitin (first-pass) aineenvaihdunnan. Testosteroniundekanoaatti vapautuu lihakseen injisoidusta öljyliuoksesta vähitellen, ja seerumin esteraasit pilkkovat sen lähes kokonaan testosteroniksi ja undekaanihapoksi. Seerumin testosteronipitoisuuden nousu on mitattavissa jo vuorokauden kuluttua injektioista.

### Vakaa tila

Seitsemän vuorokauden kuluttua hypogonadisille miehille lihakseen annetuista ensimmäisistä, 1 000 mg testosteroniundekanoaattia sisältävistä injektioista keskimääräinen  $C_{max}$  oli 38 nmol/l (11 ng/ml). Kun toinen annos annettiin 6 viikkoa ensimmäisen injektion jälkeen, saavutettu testosteronin huippupitoisuus oli noin 50 nmol/l (15 ng/ml). Seuraavat kolme antokertaa olivat säännöllisesti 10 viikon välein, ja vakaa tila saavutettiin kolmannen ja viidennen antokerran välillä. Testosteronin keskimääräiset  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvot vakaassa tilassa olivat noin 37 nmol/l (11 ng/ml) ja 16 nmol/l (5 ng/ml).  $C_{min}$ -arvon mediaani on potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu (variaatiokerroin, %) oli 22 % (vaihteluväli: 9–28 %) ja 34 % (vaihteluväli: 25–48 %).

### Jakautuminen

Miehen seerumissa noin 98 % testosteronista on sitoutuneena sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin. Vain vapaan testosteronin katsotaan olevan biologisesti aktiivista. Kun testosteronia annettiin iäkkäille miehille infuusiona laskimoon, testosteronin eliminaation puoliintumisaika oli noin yksi tunti ja näennäinen jakautumistilavuus noin 1,0 l/kg.

### Biotransformaatio

Testosteroniundekanoaatista pilkkoutuva testosteroni metaboloituu ja erittyy samoin kuin endogeeninen testosteroni. Undekaanihappo käy läpi beetaoksidation, kuten muutkin alifaattiset karboksyylihapot. Testosteronin pääasialliset aktiiviset metaboliitit ovat estradioli ja dihydrotestosteroni.

### Eliminaatio

Suuri osa testosteronista metaboloituu maksassa ja sen ulkopuolella. Radioaktiivisesti merkitystä testosteroniannoksesta noin 90 % päättyy virtsaan glukuron- ja rikkihappokonjugaatteina ja 6 % ulosteeseen enterohepaattisen kierron jälkeen. Virtsaan erittyy mm. androsteronia ja etiokolanolia. Depotvalmisteen lihaksensisäisen annon jälkeen vapautumisnopeudelle ominainen puoliintumisaika on  $90 \pm 40$  vuorokautta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole tullut esille muita kuin Testosterone ratiopharm -valmisteen hormoniprofiilin mukaisia vaikutuksia.

*In vitro* -tutkimuksissa, joissa käytettiin käänteismutaatiomallia (Amesin testi) tai hamsterin munasarjasoluja, todettiin, ettei testosteroni ole mutageeninen. Koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu androgeenihoidon ja tiettyjen syöpien välinen yhteys. Rotilla tehtyjen tutkimusten tuloksista on ollut nähtävissä eturauhassyövän ilmaantuvuuden kasvu testosteronihoidon jälkeen.

Sukupuolihormonien tiedetään edesauttavan tiettyjen tunnettujen karsinogeenien aiheuttamien kasvaimien kehitystä. Havainnon kliininen merkitys on epäselvä.

Jyrsijöillä ja kädellisillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa on todettu, että testosteronihoito saattaa heikentää hedelmällisyyttä spermatogeneesin annosriippuvaisen vähentämisen kautta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsyylibentsoaatti  
Puhdistettu risiiniöljy

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Lääkevalmiste on käytettävä heti injektiopullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Meripihkanvärinen, lasinen injektiopullo, jossa on bromobutyylistä valmistettu tulppa. Tulppa on sinetöity alumiinista valmistetulla repäisykannella, jossa on oranssi muovilevy.

Pakkauskoko: 1 x 4 ml.

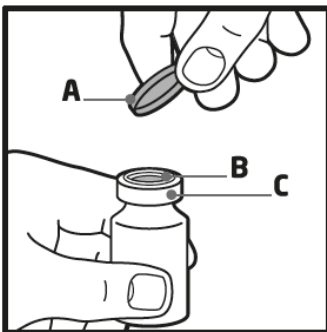
## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kylmässä säilytettynä tämän öljypohjaisen liuoksen ominaisuudet voivat tilapäisesti muuttua (esim. suurempi viskositeetti, sameus). Jos valmistetta on säilytetty kylmässä, injektio-liuos tulee saattaa huoneen- tai kehon lämpötilaan ennen käyttöä.

Lihaksensisäiseen antoon tarkoitettu injektio- neste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja injektio- liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas ja partikkeliton.

Valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten ja käyttämättä jäänyt injektio- neste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektio- pullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Injektio- pullon sisältö on välittömästi injisoitava lihakseen sen jälkeen, kun injektio- neste on vedetty ruiskuun. Poista muovitulppa (A), mutta älä poista metallirengasta (B) tai suojasinettiä (C).



## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

40453

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.2.2023

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.7.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Testosterone ratiopharm 1 000 mg/4 ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje injektionsflaska med 4 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 1 000 mg testosteronundekanoat motsvarande 631,5 mg testosteron.

#### Hjälpämne med känd effekt:

2 000 mg bensylbensoat per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, gulaktig oljelösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### **Dosering**

1 injektionsflaska Testosterone ratiopharm (motsvarande 1 000 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 innan behandlingen påbörjas och under initiering av behandlingen. Beroende på testosteronnivåerna i serum och på kliniska symtom, kan det vara nödvändigt att minska det första injektionsintervallet till ett minimum på 6 veckor jämfört med det rekommenderade intervallet på 10-14 veckor för underhållsbehandling. Med denna laddningsdos kan tillräckliga steady-state-nivåer av 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. Mätningar bör göras i slutet av ett injektionsintervall och kliniska symtom värderas. Serumnivåerna bör ligga inom den nedre tredjedelen av det normala intervallet. Serumnivåer som ligger under det normala intervallet tyder på att kortare injektionsintervall kan behövas. Vid höga serumnivåer kan en förlängning av injektionsintervallet övervägas.

### **Särskilda patientgrupper**

#### Pediatrik population

Testosterone ratiopharm är inte avsett för barn och ungdomar. Klinisk erfarenhet för manliga patienter under 18 år saknas (se avsnitt 4.4).

#### Äldre

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

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har genomförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Testosterone ratiopharm 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.

### **Administrationsätt**

För intramuskulär användning.

Injektionerna måste ges mycket långsamt (under minst två minuter). Testosterone ratiopharm får endast användas för intramuskulär injektion. Testosterone ratiopharm ska med försiktighet injiceras djupt i sätesmuskeln enligt vanliga försiktighetsmått vid intramuskulär administration. Särskild försiktighet bör iaktas för att undvika intravasal injektion (se avsnitt 4.4 under "Användning"). Innehållet i injektionsflaskan ska injiceras intramuskulärt omedelbart efter att den har öppnats.

### **4.3 Kontraindikationer**

Användning av Testosterone ratiopharm 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 ratiopharm är kontraindicerat hos kvinnor.

### **4.4 Varningar och försiktighetsmått**

Testosterone ratiopharm rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar.

Testosterone ratiopharm får endast användas om hypogonadism (hyper- och hypogonadotrofisk) har konstaterats och om annan etiologi till symtomen har uteslutits innan behandlingen påbörjas.

Testosteroninsufficiens ska ha påvisats genom kliniska fynd (regression av sekundära könskaraktiska, 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 testosteronundekanoat 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 (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 påskynda utvecklingen av subklinisk prostatacancer och godartad prostatahyperplasi.

Testosterone ratiopharm ska användas med försiktighet hos 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, såsom androgena föreningar. Vid förekomst av svåra besvär från bukens övre del, leverförstoring eller tecken på intraabdominal hemorragi hos män som använder Testosterone ratiopharm 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 som kännetecknas av ödem med eller utan kronisk hjärtinsufficiens. Behandlingen måste upphöra omedelbart om sådana komplikationer inträffar.

### *Lever- och njursvikt*

För den här typen av läkemedel finns det inga studier som visar på effekt och säkerhet hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Därför bör substitutionsbehandling med testosteron användas med försiktighet hos dessa patienter.

### *Hjärtsvikt*

Försiktighet bör iaktas hos patienter med anlag för ödem, t.ex. vid allvarlig 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 ratiopharm 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 blödningsrubbingar.

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 godkännandet för försäljning har visat på trombotiska händelser (t.ex. djup ventrombos, lungemboli, okulär trombos) hos dessa patienter under testosteronbehandling. Hos patienter med trombofili har fall av VTE rapporterats även under antikoagulationsbehandling och därför ska fortsatt testosteronbehandling efter den första trombotiska händelsen utvärderas noggrant. Vid fortsatt behandling ska ytterligare åtgärder vidtas för att minimera den individuella VTE-risken.

#### Övriga tillstånd

Testosterone ratiopharm ska användas med försiktighet hos patienter med epilepsi och migrän, eftersom dessa sjukdomar kan förvärras.

Ökad insulinkänslighet kan förekomma hos androgenbehandlade patienter som uppnår normala plasmanivåer av testosteron efter 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 kräver 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 ratiopharm innehåller en aktiv substans som kan ge ett positivt utslag vid dopingtester.

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

Behandlingen med Testosterone ratiopharm bör sättas ut permanent om symtom på en mycket hög androgenexponering 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 (i vissa fall med dödlig utgång), leverpåverkan och/eller psykiska störningar.

Testosteronmissbruk kan leda till beroende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens) vid markant dosminskning eller plötsligt avbruten behandling. Missbruk av testosteron och andra anabola androgena steroider innebär allvarliga hälsorisker och bör avrådas.

#### Användning

I likhet med alla oljelösningar måste Testosterone ratiopharm injiceras strikt intramuskulärt och mycket långsamt (under minst två minuter). Mikroemboli i lungorna efter administrering av oljelösningar kan i sällsynta fall leda till symtom som hosta, dyspné, sjukdomskänsla, kraftig svettning, bröstsmärtor, yrsel, parestesi eller svimning. Dessa reaktioner kan uppträda under eller omedelbart efter injektionen och är reversibla. Patienten bör därför övervakas under och omedelbart efter varje injektion för att man tidigt ska kunna se möjliga tecken och symtom på mikroemboli i lungorna orsakad av olja. Behandlingen är vanligtvis symptomatisk, till exempel genom administrering av syrgas.

Misstänkta anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter injektion med Testosterone ratiopharm.

### Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 2 000 mg bensylbensoat per 4 ml 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. Hos patienter som tar orala antikoagulantia krävs noggrann kontroll, speciellt i början eller i slutet av androgenbehandlingen. Tätare kontroll av protrombintid och INR rekommenderas.

### 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 totala serumnivåer av T<sub>4</sub> och ett ökat resinupptag av T<sub>3</sub> och T<sub>4</sub>. Nivåerna av fria tyreoidhormoner förblir emellertid opåverkade och det föreligger inga kliniska tecken på sköldkörteldysfunktion.

## **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 ratiopharm är inte avsett 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 ratiopharm påverkar inte 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 ratiopharm är akne 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 svimning. 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 (hos  $\geq 1/10\ 000$  och  $< 1/1\ 000$  injektioner), samt efter godkännandet för försäljning (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 enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem (MedDRA SOCs) som rapporterats med testosteronundekanoat. Frekvenserna baseras på data från kliniska prövningar och definieras som vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta



( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Biverkningarna samlades in från 6 kliniska studier (N=422) och ansågs ha åtminstone ett möjligt orsakssamband med testosteronundekanoat.

#### Tabell med biverkningar

Tabell 1: 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 TU 250 mg/ml

Organsystem	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Polycytemi Förhöjd hematokrit* Förhöjt antal röda blodkroppar* Förhöjt hemoglobin*		
<b>Immunsystemet</b>		Överkänslighet	
<b>Metabolism och nutrition</b>	Viktökning	Ökad aptit Ökning av glykosylerat hemoglobin Hyperkolesterolemi Förhöjda triglycerider i blodet Förhöjt blodkolesterol	
<b>Psykiska störningar</b>		Depression Känslomässig störning Sömlöshet Rastlöshet Aggression Retlighet	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk Migrän Tremor	
<b>Blodkärl</b>	Värmevallning	Kardiovaskulär sjukdom Hypertoni Yrsel	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Bronkit Sinuit Hosta Dyspné Snarkning Dysfoni	
<b>Magtarmkanalen</b>		Diarré Illamående	
<b>Lever och gallvägar</b>		Onormalt leverfunktionstest Förhöjt aspartataminotransferas	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Akne	Alopeci Erytem Hudutslag <sup>1</sup> Pruritus Torr hy	

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Artralgi Värk i extremiteter Muskelsjukdomar <sup>2</sup> Muskuloskeletal stelhet Förhöjt blodkreatinfosfokinas	
<b>Njurar och urinvägar</b>		Sänkt urinflöde Urinretention Urinvägssjukdom Nokturi Dysuri	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Förhöjt prostataspecifikt antigen  Onormala fynd vid prostataundersökning  Godartad prostatahyperplasi	Prostatadysplasi Prostatainduration Prostatit Prostata sjukdom Förändringar i libido Testikelsmärta Bröstinduration Bröstsmärta Gynekomasti Förhöjt östradiol Förhöjt testosteron i blodet	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Olika slags reaktioner vid injektionsstället <sup>3</sup>	Trötthet Asteni Svettningar <sup>4</sup>	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			Mikroemboli i lungorna**

\* 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.

<sup>1</sup> Hudutslag, inklusive papulösa utslag

<sup>2</sup> Muskelstörningar: Muskelspasm, muskelsträckning och myalgi

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Svettningar: Svettningar och nattsvettningar

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Mikroemboli i lungorna från oljelösningar kan i sällsynta fall leda till symtom som hosta, dyspné, sjukdomskänsla, hyperhidros, bröstsmärtor, yrsel, parestesi eller svimning. Dessa reaktioner kan inträffa under eller omedelbart efter injektionerna och är reversibla. Fall som företaget eller rapportören misstänker utgör pulmonell mikroemboli från oljelösningar har i sällsynta fall rapporteras i kliniska provningar (hos ≥ 1/10 000, < 1/1 000 injektioner), samt efter godkännandet för försäljning (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 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga speciella behandlingsåtgärder krävs vid överdosering förutom att läkemedelsbehandlingen ska 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 (t.ex. i prostata, sädesblåsor, epididymis) eller proteinanabola (muskler, ben, hematopoes, njurar, lever).

Effekterna av testosteron i vissa organ uppträder efter perifer omvandling av testosteron till östradiol, vilket sedan binder till östrogenreceptorer i målcellens kärna, t.ex. i hypofysen, fett, hjärna, ben och testikulära Leydigceller.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Testosterone ratiopharm är ett depåpreparat av testosteronundekanoat som administreras intramuskulärt och undgår på så sätt första passageeffekten. 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 1 000 mg testosteronundekanoat till hypogonadala män, uppnåddes medelvärdet 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. Medelvärdet 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 interindividuelle variabiliteten (variationskoefficient, %) var 22 % (intervall: 9-28 %) respektive 34 % (intervall: 25-48 %).

#### Distribution

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

#### Metabolism

Testosteron som bildas genom esterspjäkning av testosteronundekanoat metaboliseras och utsöndras på samma sätt som endogent testosteron. Undekansyran metaboliseras genom  $\beta$ -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 enterohepatisk cirkulation. Substanser som kan påvisas i urinen är androsteron och etiokolanolon. Frisättningshastigheten karakteriseras av en halveringstid på  $90 \pm 40$  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 Testosterone ratiopharms hormonprofil.

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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensylbensoat  
Ricinolja, raffinerad

## 6.2 Inkompatibiliteter

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

## 6.3 Hållbarhet

2 år

Läkemedlet bör användas omedelbart efter första öppnandet.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad injektionsflaska av glas med en injektionspropp av brombutyl förseglad med en aluminiumkapsyl med orange plastskiva.

Förpackningsstorlek: 1 x 4 ml.

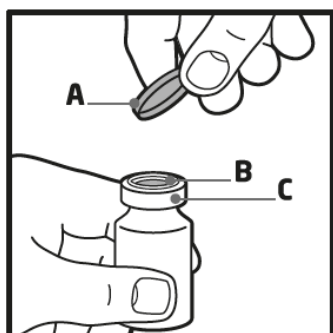
## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk och oanvänd lösning ska destrueras enligt gällande anvisningar.

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 membranet (C) sitta kvar.



## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40453

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3.2.2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

3.7.2023