

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Testosterone Orifarm 1000 mg/4 ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen millilitra injektionestettä sisältää 250 mg testosteroniundekanoaattia, mikä vastaa 157,9 mg:aa testosteronia.

Jokainen ampulli/injektiopullo sisältää 4 ml injektionestettä, jossa on 1000 mg testosteroniundekanoaattia, mikä vastaa 631,5 mg:aa testosteronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

2000 mg bentsyylibentsoaattia per ampulli/injektiopullo. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kellertävä tai keltainen öljyliuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### **Annostus**

1 ampulli/injektiopullo Testosterone Orifarm -valmistetta (vastaa 1000 mg:aa testosteroniundekanoaattia) annetaan injektioina 10–14 viikon välein, jolloin testosteronipitoisuus pysyy riittävän suurena eikä testosteronia kerry elimistöön.

##### Hoidon aloitus

Seerumin testosteronipitoisuus täytyy mitata 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. Aloittamalla hoito näin riittävä testosteronin vakaa tila saavutetaan nopeammin.

##### Ylläpitohoito ja yksilöllinen hoito

Injektioiden välin tulisi olla suositusten mukaisesti 10–14 viikkoa. Seerumin testosteronipitoisuuden huolellinen tarkkailu on tarpeen hoidon aikana. Seerumin testosteronipitoisuus on hyvä mitata säännöllisesti.

Mittaus tulisi tehdä ennen uutta injektiota oireet huomioiden. Pitoisuuden tulisi olla normaalin viitealueen alimmalla kolmanneksella. Jos pitoisuus on normaalia pienempi, injektioiden väliä täytyy lyhentää. Jos pitoisuus on suuri, voidaan harkita injektioiden harventamista.

##### **Erityisryhmät**

## Pediatriset potilaat

Testosterone Orifarm -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 vähäisten tietojen perusteella annosta ei tarvitse sovittaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

## Maksan vajaatoimintaa sairastavat

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

## Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty virallisia tutkimuksia.

## **Antotapa**

Injektiona lihakseen.

Injektiot tulee antaa hyvin hitaasti (yli kahden minuutin ajan). Testosterone Orifarm on tarkoitettu käytettäväksi ehdottomasti vain injektiona lihakseen. On huolehdittava siitä, että Testosterone Orifarm injisoidaan syväälle pakaralihakseen noudattaen lihakseen annosteluun liittyviä tavanomaisia varotoimia.

Injisointia suoneen on erityisesti varottava (ks. kohta 4.4, Annostelu). Ampullin/injektiopullon sisältö on injisoitava lihakseen välittömästi ampullin/injektiopullon avaamisen jälkeen. (Ampulli: ks. kohdasta 6.6. ohjeet ampullin avaamiseen turvallisesti).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Testosterone Orifarm -valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos miehellä

- on androgeeneista riippuvainen eturauhassyöpä tai rintasyöpä
- on tai on ollut maksakasvain
- on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (lueteltu kohdassa 6.1).

Testosterone Orifarm -valmisteen käyttö naisille on vasta-aiheista.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Testosterone Orifarm -valmistetta ei suositella lapsille eikä nuorille.

Testosterone Orifarm -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 sukupuolihormonien taantuminen, muutokset kehossa, astenia, libidon heikentyminen, erektiohäiriöt jne.) ja varmennettava kahdella erillisellä testosteronimäärityksellä verestä.

## Iäkkäät

Testosterone Orifarm -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 iän myötä.

## Lääkärintutkimus ja laboriokokeet

### *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 turvallisuuden seurantaan testosteronikorvaushoidon aikana, pitää ottaa huomioon.

### *Laboriokokeet*

Testosteronitaso on mitattava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana. Lääkärin tulee säätää annos yksilöllisesti testosteronin normaalin tason takaamiseksi.

Pitkäaikaista androgeenihoitoa saavilla potilailla on lisäksi seurattava säännöllisesti seuraavia laboriokokeita: hemoglobiini, hematokriitti, maksan toimintakokeet ja veren rasva-arvot (ks. kohta 4.8).

Laboriokokeiden vaihtelun vuoksi kaikki testosteronimääritykset tulisi suorittaa samassa laboratoriossa.

## Kasvaimet

Androgeenit voivat kiihdyttää piilevän eturauhassyövän leviämistä ja eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua.

Testosterone Orifarm -valmistetta täytyy käyttää varovasti syöpäpotilailla luumetastaasien aiheuttaman hyperkalsemian (ja siihen liittyvän hyperkalsiurian) vuoksi. On suositeltavaa seurata säännöllisesti syöpäpotilaiden seerumin kalsiumpitoisuutta.

Hyvän- ja pahanlaatuisia maksakasvaimia on raportoitu hormonivalmisteita, kuten androgeeniyhdisteitä, käyttävillä. Jos Testosterone Orifarm -valmistetta käyttävillä miehillä ilmaantuu vaikeita ylävatsavaivoja, maksan suurenemista tai merkkejä vatsansisäisestä verenvuodosta, maksakasvaimen mahdollisuus tulee ottaa huomioon.

## Sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Testosteronihoidon voi aiheuttaa vakavia 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 lopetettava välittömästi.

### *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Sydämen vajaatoiminta*

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

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

### *Hyytymishäiriöt*

On muistettava, että lihaksen sisäisten injektioiden käyttöön liittyvät rajoitukset potilailla, joilla on joko hankittu tai perinnöllinen verenvuotohäiriö, on aina huomioitava.

Testosteroni ja sen johdokset lisäävät kumariinista johdettujen oraalisten 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 todettu 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 Orifarm -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 androgeenivaikutuksesta. 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 Orifarm -valmisteen käyttö on lopetettava, jos androgeenin yliannostukseen liittyvät oireet jatkuvat tai ilmenevät hoidon aikana uudelleen käytettäessä suositeltuja annoksia.

### Lääkkeiden väärinkäyttö ja riippuvuus

Testosteronin väärinkäyttöä on esiintynyt. Sitä on käytetty tyypillisesti suurempina annoksina kuin 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 voi aiheuttaa vieroitusoireita. Testosteronin ja muiden anabolisandrogeenisten steroidien väärinkäyttöön liittyy vakavia terveystriskejä, ja sitä tulee välttää.

### Annostelu

Kuten kaikki öljyliuokset, Testosterone Orifarm on injisoitava vain lihakseen ja hyvin hitaasti (yli kahden minuutin ajan). Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, pahoinvointia, liihakivousta, rintakipua, huimausta, tuntohäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektioita aikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat ohimeneviä. Tämän takia potilasta on tarkkailtava kunkin injektioita aikana ja heti sen jälkeen, jotta tunnistetaan varhaisessa vaiheessa mahdolliset merkit ja oireet öljyliuoksen aiheuttamasta keuhkojen mikroembolisatiosta. Hoito on yleensä supportiivista, esimerkiksi lisähapen antamista.

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

#### Tietoa apuaineista

Tämä valmiste sisältää 2000 mg bentsyylibentsoaattia per 4 ml:n ampulli/injektiopullo, mikä vastaa 500 mg:aa/ml.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Oraaliset antikoagulantit

Testosteroni ja sen johdokset lisäävät kumariinista johdettujen oraalisten antikoagulanttien aktiivisuutta. Oraalisia antikoagulantteja käyttäviä potilaita on seurattava tarkkaan varsinkin androgeenihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa. Protrombiiniaikaa ja INR-tasoa suositellaan seurattavaksi 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, joilla on turvotusta.

Vaikutukset laboratoriotesteihin: Androgeenit saattavat pienentää tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuutta, mikä aiheuttaa seerumin T4-pitoisuuden pienenemisen ja lisää T3- ja T4-hormonien sitoutumista resiniin. 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 Orifarm -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 Orifarm -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Androgeenien käyttöön liittyvät haittavaikutukset, ks. myös kohta 4.4.

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

Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, huonovointisuutta, liimahikoilua, rintakipua, huimausta, tuntohäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektion aikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat palautuvia. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu harvoin tapauksia (> 1/10 000, < 1/1 000), joiden raportoija tai yritys on epäillyt olleen öljyliuoksen aiheuttamia keuhkojen mikroembolisaatioita. Tällaisia tapauksia on ilmennyt myös valmisteiden markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Testosteroniundekanoaatti-injektion annon jälkeen on raportoitu epäiltyjä anafylaktisia reaktioita.

Androgeenit voivat kiihdyttää pöleväoireisen eturauhassyövän ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kehittymistä.

Taulukossa 1 on yhteenveto testosteroniundekanoaatin yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kliinisiin tutkimustuloksiin ja ne on määritetty yleisiksi ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaisiksi ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinaisiksi ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ). Haittavaikutukset kirjattiin 6 kliinisessä tutkimuksessa (N = 422), ja ne arvioitiin ainakin mahdollisesti testosteroniundekanoaattiin liittyviksi.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Luokiteltu miehillä esiintyvien haittavaikutusten tiheyden 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, annoksena 3 ml testosteroniundekanoaattia 250 mg/ml

#### ***Veri ja imukudos***

Yleinen: Polysytemia, hematokriittiarvojen suureneminen\*, punasolujen määrän suureneminen\*, hemoglobiiniarvojen suureneminen\*

#### ***Immuunijärjestelmä***

Melko harvinainen: Yliherkkyys

#### ***Aineenvaihdunta ja ravitsemus***

Yleinen: Painonnousu

Melko harvinainen: Suurentunut ruokahalu, glykosyloitu hemoglobiini suurentunut hyperkolesterolemia, veren triglyseridiarvojen suureneminen, veren kolesteriarvojen suureneminen

#### ***Psyykkiset häiriöt***

Melko harvinainen: Masennus, tunne-elämän häiriö, unettomuus, levottomuus, aggressiivisuus, ärtyisyys

#### ***Hermosto***

Melko harvinainen: Päänsärky, migreeni, vapina

#### ***Verisuonisto***

Yleinen: Kuumat aallot

Melko harvinainen: Sydän- ja verisuonitauti, hypertensio, huimaus

#### ***Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina***

Melko harvinainen: Bronkiitti, sinuiitti, yskä, hengenahdistus, kuorsaaminen, dysfonia

#### ***Ruoansulatuselimistö***

Melko harvinainen: Ripuli, pahoinvointi

#### ***Hepatobiliary disorders***

Melko harvinainen: Poikkeavat maksan toiminta-arvot, kohonnut ASAT

#### ***Iho ja ihonalainen kudos***

Yleinen: Akne

Melko harvinainen: Alopesia, eryteema, ihottuma<sup>1</sup>, pruritus, kuiva iho

#### ***Luusto, lihakset ja sidekudos***

Melko harvinainen: Nivelkipu, raajan kipu, lihassairaus<sup>2</sup>, jäykkyys, veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen

### ***Munuaiset ja virtsatiet***

Melko harvinainen: Virtsan kulun huonontuminen, virtsaampi, virtsatieoireet, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, dysuria

### ***Sukupuolielimet ja rinnat***

Yleinen: Prostataspesifisen antigeenin määrän suureneminen, eturauhasen tutkimustulos poikkeava, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu  
Melko harvinainen: Eturauhasen dysplasia, eturauhasen kovettuma, eturauhastulehdus, eturauhasen häiriöt, libidon muutokset, kiveskipu, rinnan kovettuma, rintojen kipu, gynekomastia, estradioliarvojen suureneminen, testosteroniarvojen suureneminen

### ***Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat***

Yleinen: Erilaiset pistospaikan reaktiot<sup>3</sup>  
Melko harvinainen: Väsymys, heikkous, liikahikoilu<sup>4</sup>

### ***Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot***

Harvinainen: Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolia\*\*

\* Esiintymistiheys on havaittu testosteronia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä.

\*\* Esiintymistiheys perustuu injektoiden lukumäärään

Sopivinta MedDRA-termiä on käytetty 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> Lihasoire: lihaskouristukset, lihasvenähdys ja myalgia

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

<sup>4</sup> Liikahikoilu ja yöhikoilu

### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

Öljyliuosten aiheuttama keuhkojen mikroembolisaatio voi harvoissa tapauksissa aiheuttaa oireita, kuten yskää, hengenahdistusta, huonovointisuutta, liikahikoilua, rintakipua, huimausta, tuntohäiriöitä tai pyörtymistä. Näitä reaktioita saattaa ilmaantua injektion aikana tai heti sen jälkeen, ja ne ovat palautuvia. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu harvoin tapauksia (> 1/10 000, < 1/1 000), joiden raportointia tai yritystä on epäilty olleen öljyliuoksen aiheuttamia keuhkojen mikroembolisaatioita. Tällaisia tapauksia on ilmennyt myös tuotteen markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

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

Hoito suurilla testosteronianoksilla yleensä 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 nesteen kertymistä ja turvotusta

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

## 4.9 Yliannostus

Yliannostus ei vaadi erityisiä hoitotoimenpiteitä, vaan lääkityksen keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen riittää yleensä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Testosteroniundekanoaatti on luonnon testosteronin esteri. Aktiivinen testosteroni muodostuu testosteroniundekanoaatin sivuketjun pilkkoutuessa.

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

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

Testosteronin vaikutukset ovat kohde-elimien mukaan yleensä joko androgeeniset (esim. eturauhanen, rakkularauhaset, lisäkives) tai proteiinianaboliset (lihas, luu, hematopoiesi, munuainen, maksa). Testosteroni vaikuttaa joihinkin elimiin vasta muututtuaan perifeerisissä kudoksissa estradioliksi. Estradioli sitoutuu kohdesolun – kuten aivolisäke-, rasva- tai luusolun tai kivesten Leydigin solujen – tuman estrogeenireseptoreihin.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Testosterone Orifarm on testosteroniundekanoaattia sisältävä depotvalmiste, joka injisoidaan lihakseen ja siten vältetään alkureitin (first-pass) aineenvaihdunta. 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 hypogonadiselle miehelle lihakseen annetusta ensimmäisestä, 1000 mg testosteroniundekanoaattia sisältävästä 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 (1 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 vapaa testosteroni lienee biologisesti aktiivista. Kun testosteronia annettiin iäkkäille miehille infuusiona laskimoon, testosteronin eliminaation puoliintumisaika oli noin yksi tunti ja jakautumistilavuus näytti olevan 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 % päätyy virtsaan glukuron- ja rikkihappokonjugaatteina ja 6 % ulosteeseen enterohepaattisen kierron jälkeen. Virtsaan erittyy mm. androsteronia ja etiokolanolonia. Depotvalmisteen lihaksen sisäisen annon jälkeen vapautumisnopeudelle ominainen puoliintumisaika on  $90 \pm 40$  vuorokautta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole tullut esille muita kuin testosteroniundekanoaatin hormoniprofiilin mukaisia vaikutuksia.

*In vitro* -tutkimuksissa, joissa on käytetty käänteismutaatiomallia (Amesin testi) tai hamsterin munasarjoja, on todettu 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 vaikutuksesta kehittyviin kasvaimiin. Havainnon kliininen merkitys on epäselvä.

Jyrsijöillä ja kädellisillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa on todettu, että testosteronihoito saattaa heikentää hedelmällisyyttä vähentäen spermatogeneesiä annosriippuvaisesti

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimukset ovat osoittaneet, että testosteroniundekanoaatti saattaa aiheuttaa vesiympäristöön kohdistuvan riskin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsyylibensoaatti  
Risiiniöljy, puhdistettu

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmiste on käytettävä välittömästi ampullin/injektiopullon avaamisen jälkeen.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

#### Ampulli:

5 ml:n ruskea lasiampulli (tyypin 1 lasia), jossa on 4 ml injektionestettä.

Pakkauskoko: 1 x 4 ml.

#### Injektiopullo:

5 ml:n ruskea injektio-pullo (tyypin 1 lasia), jossa on 4 ml injektionestettä. Injektiopullossa on bromobutyyli-tilppä ja alumiinikorkki.

Pakkauskoko: 1 x 4 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 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.

Injektioneste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja injektio-liuos käytetään vain jos se on kirkas ja partikkeliton.

Valmiste on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten.

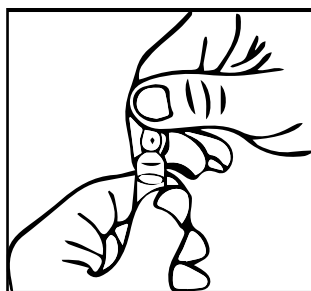
Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa ympäristöriskin. (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Ampulli

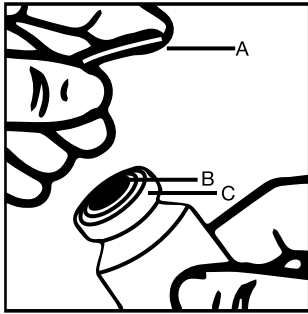
##### *OPC-ampullien (OPC = One-Point-Cut) käsittelyohjeet:*

Ampullin kärkeen on merkitty värillisellä pisteellä katkaisukohta, joten ampullin kaulaa ei tarvitse vilata poikki. Varmista ennen ampullin avaamista, että kaikki neste ampullin yläosasta on valunut sen alaosaan. Käytä avaamiseen molempia käsiä siten, että pidät yhdellä kädellä ampullin alaosa samalla kun painat toisella kädellä ampullia yläosasta pois päin värillä merkitystä kohdasta.



#### Injektiopullo

Injektiopullo on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullon sisältö on välittömästi injisoitava lihakseen kun injektioneste on vedetty ruiskuun. Poista muovikorkki (A) mutta älä poista metallirengasta (B) tai suojasinettä (C).



#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Healthcare A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Tanska  
info@orifarm.com

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

41949

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.01.2024

## 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 skelettmastaser. 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 iaktas 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 läkemedelsutsättningsyndrom (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). Mikroemboli i lunga efter administrering av oljelösningar kan i sällsynta fall leda till symtom som hosta, dyspné, illamående, kraftig svettning, bröstsmärtor, yrsel, parestesier eller svimning. Dessa reaktioner kan uppträda under eller omedelbart efter injektion 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 lunga orsakad av olja. Behandlingen är vanligtvis symptomatisk, till exempel 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.

#### 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 skjöldkörtelinsufficiens.

### **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 ( $\geq 1/100$ ,  $1 < 1/10$ ), 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

#### ***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, hudutslag<sup>1</sup>, pruritus, torr hy

#### ***Muskuloskeletala systemet och bindväv***

Mindre vanliga: Artralgi, värk i extremiteter, muskelsjukdom<sup>2</sup>, 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 injektionsstället <sup>3</sup>
Mindre vanliga:	Trötthet, asteni, svettningar <sup>4</sup>

### ***Skador, förgiftnings- och behandlingskomplikationer***

Sällsynta:	Mikroemboli i lungorna orsakad av olja**
------------	--

\* 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> Muskelstörning: Muskelspasmer, 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 valda biverkningar

Mikroemboli i lungorna från oljelösningar kan i sällsynta fall leda till symptom 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 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 spermatogenesisen, 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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 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 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 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  $\beta$ -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 att det enterohepatiska kretsloppet passerats. 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 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 spermatogenesisen. 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**

2 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.

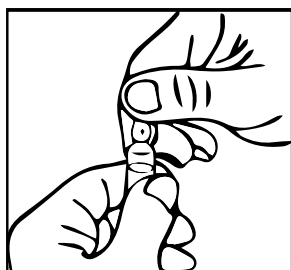
Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### Ampull

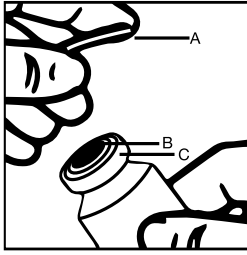
#### *Anvisningar för hantering av ampull med brytskåra:*

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  
info@orifarm.com

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41949

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.01.2024