

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Testoviron 250 mg/ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 250 mg di testosterone enantato, corrispondente a 180 mg di testosterone. in soluzione oleosa.

Ogni fiala da 1 ml di soluzione iniettabile contiene 250 mg di testosterone enantato, corrispondente a 180 mg di testosterone.

Eccipienti con effetti noti:

342,0 mg di benzile benzoato per fiala.

olio di ricino

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato.

Soluzione oleosa limpida, giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo maschile, quando il deficit di testosterone è stato confermato dal quadro clinico e dalle analisi biochimiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso intramuscolare.

La soluzione oleosa deve essere iniettata molto lentamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8), subito dopo essere stata aspirata nella siringa.

Posologia

Per lo sviluppo e la stimolazione degli organi bersaglio androgeno-dipendenti e per il trattamento iniziale dei sintomi carenziali: 250 mg ogni 2 - 3 settimane.

Per mantenere un adeguato effetto androgenico: 250 mg ogni 3 - 4 settimane. In relazione al fabbisogno individuale, possono essere necessari intervalli fra le iniezioni più brevi, mentre in molti casi sono sufficienti intervalli più lunghi, fino a 6 settimane.

I livelli sierici di testosterone devono essere misurati prima di iniziare il trattamento e di tanto in tanto, alla fine di un'intervallo fra le iniezioni. Livelli sierici inferiori ai valori normali indicano la necessità di abbreviare l'intervallo fra le iniezioni, mentre questo dovrà essere esteso in caso di livelli sierici elevati.

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

L'uso di Testoviron non è indicato nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

I pochi dati disponibili non suggeriscono la necessità di un adattamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con funzionalità epatica compromessa. L'uso di Testoviron è controindicato nei pazienti con tumori epatici pregressi o in atto (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con funzionalità renale compromessa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Carcinoma androgeno-dipendente della prostata o della ghiandola mammaria maschile.

Ipercalcemia secondaria a tumori maligni.

Tumori epatici pregressi o in atto.

Malattie renali, ipertensione, gravi disfunzioni epatiche.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Disturbi della coagulazione

Come regola generale, le limitazioni all'impiego delle iniezioni intramuscolari nei pazienti con problemi di sanguinamento acquisiti o ereditari devono sempre essere rispettate. E' stato riportato che il testosterone ed i suoi derivati aumentano l'attività dei derivati cumarinici come anticoagulanti orali (vedere anche paragrafo 4.5).

Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti con trombofilia, o con fattori di rischio per la tromboembolia venosa (TEV) poiché ci sono stati studi e segnalazioni di post-marketing di eventi trombotici (ad esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi oculare) in questi pazienti durante la terapia con testosterone. Nei pazienti trombofilici i casi di TEV sono stati segnalati anche durante il trattamento anticoagulante, pertanto la prosecuzione del trattamento con testosterone dopo il primo evento trombotico deve essere valutata attentamente. In

caso di prosecuzione del trattamento, vanno prese misure aggiuntive per minimizzare il rischio individuale di TEV.

Altre condizioni

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Testoviron in pazienti di età superiore a 65 anni. Attualmente non vi è accordo sui valori di riferimento di testosterone specifici per l'età. Tuttavia, si deve considerare che i livelli sierici di testosterone diminuiscono fisiologicamente con l'aumento dell'età.

Dopo l'uso di Testoviron, sono stati osservati tumori epatici benigni e maligni che possono causare emorragia intraddominale pericolosa per la vita. Se si verificano gravi disturbi dell'addome superiore, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intraddominale si deve considerare la possibilità di un tumore epatico nella diagnosi differenziale.

I pazienti in età avanzata trattati con androgeni possono avere un rischio aumentato di sviluppare iperplasia prostatica. Sebbene non vi siano chiare indicazioni che gli androgeni causino il carcinoma prostatico, è possibile che ne favoriscano la crescita qualora esso sia già presente. Pertanto, prima di iniziare una terapia con preparati a base di testosterone, è necessario escludere un carcinoma della prostata. A titolo precauzionale si raccomanda di effettuare periodiche esplorazioni rettali della prostata.

I livelli di testosterone devono essere monitorati al basale e a intervalli regolari durante il trattamento. I medici devono aggiustare la dose su base individuale da paziente a paziente per garantire il mantenimento di livelli eugonadici di testosterone.

Nei pazienti sottoposti a una terapia androgenica a lungo termine devono essere monitorati a intervalli regolari anche i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina ed ematocrito, parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può indurre complicanze gravi caratterizzate da edema con o senza scompenso cardiaco congestizio. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso immediatamente. E' necessaria cautela nei pazienti con predisposizione all'edema, poiché il trattamento con androgeni può aumentare la ritenzione di sodio (vedere paragrafo 4.8).

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Testoviron deve essere utilizzato con cautela nei soggetti ipertesi.

Se si manifestano sintomi di eccessiva stimolazione sessuale occorre interrompere il trattamento. Nei soggetti anziani occorre osservare attentamente che il trattamento non determini un'eccessiva stimolazione nervosa, mentale e fisica indesiderata.

Nei bambini il testosterone, oltre ad avere effetti mascolinizanti, può accelerare la crescita e la maturazione ossea, causando una prematura chiusura delle epifisi e riducendo così la statura finale.

Testoviron non deve essere usato nelle donne poiché, in funzione della sensibilità individuale agli impulsi androgenici, possono manifestarsi ittero e segni di virilizzazione, come acne, irsutismo, alterazioni della voce.

Una apnea notturna preesistente può essere potenziata.

Gli androgeni non sono indicati per aumentare lo sviluppo muscolare negli individui sani o per aumentare la capacità fisica.

Come tutte le soluzioni oleose, Testoviron deve essere iniettato solo per via intramuscolare e molto lentamente. La microembolia polmonare di soluzioni oleose può dare luogo a segni e sintomi come tosse, dispnea e dolore toracico. Possono comparire anche altri segni e sintomi, tra cui reazioni vasovagali come malessere, iperidrosi, capogiro, parestesia o sincope. Queste reazioni possono manifestarsi durante o subito dopo l'iniezione e sono reversibili. Il trattamento consiste in misure di supporto, come la somministrazione di ossigeno.

Abuso del medicinale e dipendenza

Il Testosterone è stato oggetto di abuso, generalmente a dosi più alte di quelle raccomandate per le indicazioni approvate e in combinazione con altri steroidi anabolizzanti androgeni. L'abuso di testosterone e altri steroidi anabolizzanti androgeni può portare a reazioni avverse gravi tra cui: eventi cardiovascolari (in alcuni casi con esito fatale), eventi epatici e/o psichiatrici. L'abuso di testosterone può portare alla dipendenza e a sintomi di astinenza in caso di riduzione significativa della dose o brusca interruzione dell'uso.

L'abuso di testosterone e altri steroidi anabolici androgeni comporta gravi rischi per la salute e deve essere sconsigliato.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Testoviron contiene olio di ricino che può causare gravi reazioni allergiche. Testoviron contiene 342,0 mg di benzile benzoato in ogni fiala da 1 ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali che interagiscono con il testosterone

Barbiturici ed altri induttori enzimatici

Le interazioni possono verificarsi con medicinali che attivano gli enzimi microsomiali che possono comportare un aumento della clearance del testosterone.

Effetti degli androgeni sugli altri medicinali

Ossifenbutazone

E' stato riportato l'aumento dei livelli sierici dell'ossifenbutazone.

Anticoagulanti orali

E' stato riportato che il testosterone ed i suoi derivati aumentano l'attività degli anticoagulanti orali derivati cumarinici, richiedendo possibilmente un aggiustamento della dose. Indipendentemente da questa osservazione, la limitazione dell'uso di iniezioni intramuscolari di testosterone in pazienti con disturbi emorragici acquisiti o ereditari deve essere sempre tenuta in considerazione come regola generale.

I pazienti in trattamento concomitante con anticoagulanti orali cumarinici necessitano di un attento monitoraggio, specialmente all'inizio e alla fine della terapia con androgeni. Sono raccomandati frequenti controlli del Tempo di Protrombina e dell'INR.

Ipoglicemia

Gli androgeni possono aumentare i livelli di glucosio nel sangue riducendo gli effetti dell'insulina. Quindi, il dosaggio di agenti ipoglicemici potrebbe necessitare di una riduzione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Testoviron è destinato esclusivamente all'uso negli uomini. Il prodotto non è indicato in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Testoviron è destinato esclusivamente all'uso negli uomini. Il prodotto non è indicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

La terapia sostitutiva con testosterone può ridurre reversibilmente la spermatogenesi (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Testoviron non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati associati all'uso di androgeni, si faccia riferimento anche al paragrafo 4.4.

Le reazioni avverse più comuni con Testoviron sono dolore nella sede di iniezione, eritema nella sede di iniezione, tosse e/o dispnea durante o subito dopo l'iniezione.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La seguente tabella riporta reazioni avverse da segnalazioni spontanee e dalla letteratura scientifica, per le quali non è possibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi[§]	Frequenza comune	Frequenza non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Tumori epatici benigni e maligni
Patologie del sistema emolinfopoietico		Policitemia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Aumento di peso	
Patologie epatobiliari		Test di funzionalità epatica anormali, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, alopecia, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Diversi tipi di di reazione nella sede di iniezione*
Esami diagnostici	Aumento dell'ematocrito, aumento della conta eritrocitaria, aumento dell'emoglobina	Aumento dell'antigene prostatico specifico (PSA)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Aumento della libido, diminuzione della libido, ginecomastia

[§] Viene utilizzato il termine MedDRA preferito per descrivere una determinata reazione avversa, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

* Dolore nella sede di iniezione, eritema nella sede di iniezione, indurimento nella sede di iniezione, gonfiore nella sede di iniezione, infiammazione nella sede di iniezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le iniezioni di soluzioni oleose come Testoviron sono state associate a reazioni sistemiche: tosse, dispnea e dolore toracico. Possono comparire anche altri segni e sintomi, tra cui reazioni vasovagali come malessere, iperidrosi, capogiro, parestesia o sincope.

La somministrazione di testosterone, compreso Testoviron, ad alte dosi o per trattamenti protratti può indurre stati d'ansia, ipercalcemia e aumenta la tendenza alla ritenzione idrica ed agli edemi.

Si consiglia, pertanto, prudenza nel sottoporre a terapia con testosterone quei pazienti che manifestino una simile tendenza e soprattutto quelli con insufficienza renale o cardiovascolare, quelli asmatici e quelli epilettici. Alte dosi di testosterone o di suoi derivati sopprimono la secrezione di gonadotropine con conseguente atrofia del tessuto interstiziale e dei tubuli seminiferi del testicolo.

Il trattamento prolungato e ad alte dosi con Testoviron inibisce la spermatogenesi.

Qualora, in singoli casi, si manifestino erezioni frequenti o persistenti, si deve ridurre il dosaggio o interrompere il trattamento, per evitare lesioni del pene.

Ostilità/aggressività e un aumento della crescita dei peli sono stati riportati durante il trattamento con preparazioni contenenti testosterone.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, non sono necessarie particolari misure terapeutiche, a parte l'interruzione della terapia o la riduzione della dose. Gli studi di tossicità acuta, comunque, mostrano che il testosterone enantato, l'estere contenuto in Testoviron, può essere classificato come non tossico in seguito a somministrazione singola. Anche in caso di somministrazione singola di una dose parecchie volte superiore a quella richiesta a scopo terapeutico non si prevedono rischi di tossicità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, derivati del 3-ossoandrostene (4)

Codice ATC: G03BA03

Testoviron contiene, come principio attivo, il testosterone enantato, un derivato dell'ormone sessuale maschile naturale testosterone, ed è quindi in grado di contrastare i sintomi della carenza di androgeni. La forma attiva, il testosterone, si forma per scissione della catena laterale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione intramuscolare, la disponibilità sistemica del testosterone enantato è completa. Il composto viene gradualmente

rilasciato dal deposito con un'emivita di circa 4,5 giorni e scisso in testosterone ed acido enantico. Con una dose di 250 mg di testosterone enantato, i pazienti ricevono una dose totale di testosterone di 180 mg. Entro circa 4 settimane dalla somministrazione del farmaco il rilascio di testosterone dal deposito è completo.

Distribuzione

Concentrazioni massime di testosterone di 20 ng/ml sono state misurate fra 1,5 e 3 giorni dopo la somministrazione i.m. di 250 mg di testosterone enantato a uomini giovani. Successivamente, i livelli plasmatici di testosterone sono diminuiti con un'emivita di circa 4,5 giorni, che corrisponde alla velocità di rilascio dal deposito. Concentrazioni di testosterone ≥ 2 ng/ml sono state mantenute per 20 giorni, mentre concentrazioni ≥ 1 ng/ml sono state mantenute per 26 giorni.

Il legame del testosterone con le proteine sieriche, in particolare l'albumina e la globulina legante gli ormoni sessuali, è elevato.

Biotrasformazione

Il testosterone generato per idrolisi dal testosterone enantato viene metabolizzato ed escreto come il testosterone endogeno. La biodisponibilità assoluta del testosterone dall'estere è pressoché completa, ad indicare un'idrolisi dell'estere rapida ed efficiente. L'acido enantico viene metabolizzato per β -ossidazione come gli altri acidi carbossilici alifatici.

Eliminazione

La clearance metabolica del testosterone è di 16 ± 7 ml/min/kg ed è relativa al metabolismo epatico ed extraepatico. I metaboliti del testosterone vengono eliminati con un'emivita di 7,8 giorni, per circa il 90% per via renale ed il 10% con la bile.

Stato stazionario

L'iniezione di 250 mg di testosterone enantato ogni 3 - 4 settimane non dà luogo ad un accumulo di testosterone nel siero di rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Come per gli ormoni steroidei in generale, la tossicità acuta del testosterone è molto bassa.

Tossicità cronica

Dalle indagini sulla tollerabilità sistemica in seguito a somministrazione ripetuta non sono emersi dati tali da sconsigliare l'impiego del principio attivo alle dosi necessarie in terapia.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Gli studi di mutagenicità *in vitro* con il testosterone rilasciato dall'estere non hanno fornito indicazioni di un potenziale mutageno. Non sono stati condotti studi per valutare un eventuale effetto cancerogeno di Testoviron in seguito a somministrazione ripetuta. Questi studi non sono stati ritenuti necessari, dato che dagli studi di tollerabilità sistemica per

somministrazioni ripetute per 6 mesi nel ratto e nel cane non sono emerse indicazioni di un effetto cancerogeno.

Tossicità della riproduzione

Non sono stati condotti studi preclinici di fertilità su un eventuale danno alle cellule germinali. Studi preclinici evidenziano un'inibizione centrale della spermatogenesi e della ovogenesi.

Tollerabilità locale

Gli studi di tollerabilità locale dopo somministrazione intramuscolare hanno dimostrato che il testosterone enantato non aumenta l'effetto irritativo causato dal solvente da solo. Le indagini condotte con il solvente oleoso di Testoviron non hanno evidenziato un effetto sensibilizzante. Non sono state eseguite ulteriori indagini sull'effetto sensibilizzante del testosterone enantato. Non è stato dimostrato un evidente effetto sensibilizzante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzile benzoato, olio di ricino raffinato.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione di Testoviron contiene una fiala di vetro, classe idrolitica I sec. F.U., da 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Qualsiasi prodotto medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con i requisiti locali.

Il prodotto deve essere controllato visivamente, alla ricerca di particelle, prima della somministrazione. Deve essere utilizzata solo la soluzione limpida senza particelle visibili.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 002922060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 giugno 1953/01 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco