

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОМНАДРЕН инжекционен разтвор
OMNADREN solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула съдържа 1 ml маслен разтвор със състав:

Тестостеронов пропионат (<i>Testosterone propionate</i>)	30 mg
Тестостеронов фенилпропионат (<i>Testosterone phenylpropionate</i>)	60 mg
Тестостеронов изокапроат (<i>Testosterone isocaproate</i>)	60 mg
Тестостеронов деканоат (<i>Testosterone decanoate</i>)	100 mg

Помощни вещества с известно действие: фъстъчено масло, бензилов алкохол.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Светло-жълта маслообразна течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Заместителна терапия с тестостерон за хипогонадизъм при мъже, при които дефицитът на тестостерон е потвърден от клинични признаци и биохимични тестове.
- Хипогонадални разстройства при мъже - посткастрационен синдром, евнухоидизъм, хипопитуитаризъм, ендокринна еректилна дисфункция.
- Мъжки климактерични симптоми (напр. намалено либидо).
- Определени типове безплодие предизвикано от недостиг на тестостерон, който води до нарушена сперматогенеза.
- Профилактика и лечение на остеопороза при мъже с хипогонадизъм.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата се определя индивидуално, в зависимост от индикацията и отговора на пациента (виж точка 4.4).

Възрастни

Обикновено се инжектира 1 ампула Омнадрен веднъж на три седмици.

Първичен хипогонадизъм при мъже (анорхия, синдром на Klinefelter, кастрационен синдром, атрофия на тестиса).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20030700
Разрешение №	BG/MK MB-56728
Одобрение №	25.10.2021



В зависимост от тежестта на гонадна недостатъчност (според клиничната оценка и резултатите от лабораторни изследвания), Омнадрен трябва да се инжектира на всеки 7, 14 или 21 дни.

Други показания

При някои случаи на мъжки инфертилитет (азооспермия, олигоспермия), 2 инжекции от 250 mg/ml се прилагат на интервали от две седмици.

Пациенти в старческа възраст и деца

Редуцирани дози и по-дълги интервали между дозите са ефективни.

Начин на приложение

Интрамускулно приложение.

Инжектира се дълбоко в глутеалния мускул.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Съмнения за или доказан андроген-зависим карцином на простатата.
- Карцином на гърдата при мъже.

Лекарственият продукт съдържа фъстъчено масло. Пациенти с алергия към фъстъци или соя не трябва да го използват.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарственият продукт е предназначен само за интрамускулни инжекции.

Диагноза

Тестостерон трябва да се използва само при доказан хипогонадизъм (хипер- и хипогонадотропен) и след като друга етиология, причина за симптомите, е била изключена преди започване на лечението. Недостигът на тестостерон трябва да бъде ясно доказан чрез клинични прояви (регресия на вторичните полови характеристики, промени в телесната структура, астения, намалено либидо, еректилна дисфункция и т.н.) и потвърден от две независими кръвни изследвания за определяне на тестостерон.

Поради вариабилност в резултатите от лабораторни изследвания се препоръчва всички изследвания на нивата на тестостерон да се извършват в една лаборатория.

Пациенти в старческа възраст

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността от употребата на Омнадрен при пациенти на възраст над 65 години. Към момента няма консенсус относно референтни стойности на тестостерон, специфични за дадена възраст. Въпреки това, трябва да се вземе предвид, че физиологично серумните нива на тестостерон намаляват с напредването на възрастта.

Необходимо е внимателно наблюдение при пациенти в старческа възраст със следните състояния:

- Ишемична болест на сърцето, тъй като андрогените могат да доведат до хиперхолестеролемия;
- Латентна или доказана сърдечна недостатъчност, бъбречна дисфункция, висока



кръвно налягане, епилепсия или мигрена (или предишни такива състояния), т.к. андрогените макар и рядко, но могат да предизвикат задържане на течности и натрий;

- Костни метастази, тъй като андрогените могат да причинят хиперкалциемия или хиперкалциурия при тях.

Медицински прегледи

Преди започване на терапията с тестостерон всички пациенти трябва да преминат подробен преглед за да се изключи риск от съществуващ рак на простатата. При пациенти, провеждащи лечение с тестостерон, трябва да се осъществява внимателно и редовно наблюдение, поне веднъж годишно, на простатната жлеза и гърдите в съответствие с препоръчаните методи (дигитален ректален преглед и определяне на серумните нива на простатно-специфичен антиген PSA) и два пъти годишно при пациенти в старческа възраст и рискови пациенти (тези с клинични и фамилни рискови фактори)(вж. точка 4.8).

Лабораторни изследвания

Нивата на тестостерон трябва да се наблюдават на изходно ниво и на редовни интервали по време на лечението. Лекарите трябва да коригират дозата индивидуално, за да се осигури поддържане на еугонадални нива на тестостерон.

При пациенти, получаващи дългосрочна терапия с андрогени, редовно трябва да се наблюдават и следните лабораторни показатели:

- концентрация на хемоглобин
- хематокрит
- чернодробни функционални показатели
- липиден профил

Неоплазми

Андрогените могат да ускорят развитието на асимптомно проявен рак на простатата и доброкачествена хиперплазия на простатата (вж. точка 4.3).

Омнадрен трябва да се използва внимателно при пациенти с рак поради риск от хиперкалциемия (и свързаната хиперкалциурия), дължаща се на костни метастази. При тези пациенти се препоръчва редовен мониторинг на серумните концентрации на калций. Появата на хиперкалциемия може да бъде причина за прекратяване на терапията с Омнадрен.

Чернодробни нарушения

Продължително прилагане на високи дози може да причини хепатит, жълтеница и нива на тестовите на чернодробната функция извън нормите, пелиозис хепатис или неопластични чернодробни изменения. Появата на чернодробно възпаление може да бъде причина за прекратяване на терапията с андрогени и установяване на етиологията на промените. Чернодробната функция трябва да се наблюдава (вж. точка 4.8).

Сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност

При пациенти, страдащи от тежка сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност или исхемична болест на сърцето, лечението с тестостерон може да причини тежки усложнения, характеризирани се с едем със или без застойна сърдечна недостатъчност. В такъв случай, лечението трябва незабавно да се спре (вж. точка 4.3 и точка 4.8).



Коагулационни нарушения

Тестостерон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тромбофилия или рискови фактори за венозна тромбоемболия (VTE), тъй като има постмаркетингови проучвания и съобщения за тромботични инциденти (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, очна тромбоза) при тези пациенти по време на лечение с тестостерон.

При пациенти с тромбофилия, случаи на VTE са съобщавани дори по време на антикоагулантно лечение, следователно продължаването на лечението с тестостерон след първи тромботичен инцидент трябва да се прецени внимателно. В случай на продължаване на лечението, трябва да се вземат допълнителни мерки за да се сведе до минимум рискът от VTE за отделния пациент.

Хипертония

Тестостеронът може да причини повишение на кръвното налягане и Омнадрен трябва да се използва с внимание при мъже с хипертония.

Инсулинова чувствителност

При пациенти, лекувани с инсулин, андрогените могат да понижат нивата на глюкозата и нуждата от инсулин. При пациенти, лекувани с андрогени, при които плазмените нива на тестостерон се нормализирани в резултат от заместителна терапия, чувствителността към инсулин може да се подобри (вж. точка 4.5).

Резултати от анти-допинг тестове

Андрогените не са подходящи за увеличаване на мускулната маса при здрави индивиди или за повишаване на физическите способности. Спортисти, при които се провежда тестостерон заместващо лечение при първичен и вторичен хипогонадизъм, трябва да бъдат уведомени, че лекарственият продукт съдържа активно вещество, което може да даде положителен резултат при допинг тестовете. Употребата на тестостерон като допинг може да доведе до опасни странични ефекти.

Забавен пубертет

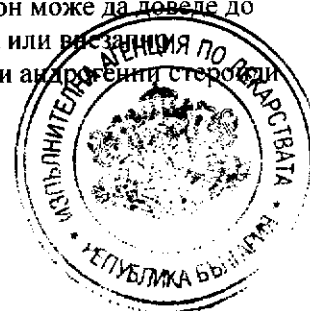
Андрогените трябва да се прилагат с внимание при пациенти със забавен пубертет. Лечението трябва да се наблюдава като се определя костната възраст и половото съзряване на всеки 6 месеца, за да се избегне преждевременно епифизиално затваряне и преждевременно полово развитие.

Внезапно прекратяване

Внезапното прекратяване на приложението на тестостерон с удължено освобождаване не е противопоказано и освен бавно завръщане на симптомите на хипогонадизъм, синдром на андрогенен дефицит при стареещия мъж (Androgen Deficiency in Aging Men, ADAM) или синдром на парциален андрогенен дефицит при стареещия мъж (Partial Androgen Deficiency in Aging Men, PADAM), или загуба на либидо при някои жени, не са съобщавани симптоми, застрашаващи здравето или живота.

Лекарствена злоупотреба и зависимост

Тестостеронът може да бъде обект на злоупотреба, обикновено в дози по-високи от препоръчаните за одобрените показания и в комбинация с други анаболни андрогенни стероиди. Злоупотребата с тестостерон и други анаболни андрогенни стероиди може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително: сърдечносъдови (с фатални последици в някои случаи), чернодробни и/или психични събития. Злоупотребата с тестостерон може да доведе до зависимост и симптоми на оттегляне при значително намаляване на дозата или внезапно прекратяване на употребата. Злоупотребата с тестостерон и други анаболни андрогенни стероиди представлява сериозен риск за здравето и не трябва да бъде насърчавана.



Ако се появят реакции, свързани с прилагането на Омнадрен лечението трябва да бъде спряно до изчезването на симптомите и след това да бъде подновено с по-ниски дози.

Този лекарствен продукт съдържа фъстъчено масло. Пациенти с алергия към фъстъци не трябва да употребяват този продукт.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол (50 mg/ml). Не трябва да се предписва на недоносени деца и новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактични реакции при деца до 3 години.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

При пациенти, лекувани с перорални антикоагуланти, е необходимо стриктно наблюдение на кръвосъсирването при приложение на андрогени, особено при започване или приключване на такова лечение. Препоръчително е да се мониторира протромбиновото време и факторът международно нормализирано отношение.

Кортикостероиди

Съвместното приложение на тестостерон с адренокортикотропен хормон или кортикостероиди може да засили образуването на едем, следователно тези лекарства трябва да се прилагат с внимание, особено при пациенти със сърдечни, бъбречни или чернодробно заболявания (вж. точка 4.4).

Инсулин

При пациенти, лекувани с инсулин, андрогените могат да понижат нивата на глюкозата и нуждата от инсулин. При пациенти, лекувани с андрогени, при които плазмените нива на тестостерон се нормализират в резултат от заместителна терапия, чувствителността към инсулин може да се подобри.

Някои лекарствени продукти, стимулиращи чернодробните ензими – рифампицин, барбитурати, карбамазепин, салицилати, финитоин, примидон, могат да отслабят действието на тестостерона.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Приложението на тестостерон при мъже, особено в големи дози, може да доведе до нарушения във фертилитета, включително олигоспермия (вж. точка 4.8).

Бременност

Лекарственият продукт е опасен за плода (вж. точка 4.4).

Проучвания при животни и наблюдения при хора показват опасност за плода, която значително надхвърля ползите при майката.

Използването на тестостерон по време на бременност е недопустимо.

Кърмене

Не е известно дали тестостеронът се отделя в майчиното мляко. Ако прилагането на този продукт е наложително, кърменето трябва да се прекрати.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарственият продукт не оказва влияние върху психомоторните реакции, способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

Във всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са групирани в зависимост от честотата на появяването им като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чернодробна неоплазия	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Полицитемия	Чести
	Кървоизливи при пациенти, приемащи перорални антикоагуланти	С неизвестна честота
	Инхибиране на коагулационни фактори II, V, Va (VI) и X	С неизвестна честота
Психични нарушения	Безпокойство	С неизвестна честота
	Нарушено либидо	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Парестезия	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Дълбока венозна тромбоза	С неизвестна честота
	Хипертония	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробен емболизъм	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Абнормна функция на черния дроб	Нечести
	Пелиоза на черния дроб	С неизвестна честота
	Обструктивна жълтеница	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Чести
	Андрогенна алопеция	С неизвестна честота
	Хирзутизъм	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Гинекомастия	Чести
	Олигоспермия	С неизвестна честота
	Приапизъм	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление в мястото на прилагане	Много чести
	Болка в мястото на прилагане	Много чести
Изследвания	Повишен хемоглобин	Чести
	Повишен хематокрит	Чести
	Повишен простатно-специфичен антиген	Чести



	Повишен брой на червените кръвни клетки	Чести
	Задръжка на натрий, хлор, вода, калий, калций и неорганични фосфати	С неизвестна честота
	Повишена концентрация на холестерол в кръвта	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Увеличено тегло	Чести

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Предозирането на продукта при спазване на препоръчания метод на приложение е малко вероятно.

Признаци и симптоми

Симптоми на предозиране, резултат от употреба на много високи дози или прилагане по-често от веднъж седмично, могат да включват исхемичен приапизъм при мъжете и дрезгавост при жените, което може да доведе до необратима промяна на гласа.

В тези случаи лечението с продукта трябва да бъде спряно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Андрогени, тестостерон АТС код: G 03BA03

Омнадрен е смес от тестостеронови естери под формата на пропионат, фенилпропионат, изокапроат и деканоат.

Механизъм на действие

Тестостерон и дихидротестостерон (DHT) са ендогенни андрогени и са отговорни за нормалния растеж и развитие на мъжките полови органи и за поддържането на вторичните полови белези. Техните функции включват стимулиране на растежа и развитието на простатата, семенните мехурчета, пениса и скротума; развитието на окосмяването при мъжа, като например по лицето, пубиса, торса, аксилите; нарастване на ларинкса; удебеляване на гласните струни; промени в телесната мускулатура; разпределението на мазнините.



Хипогонадизъмът при мъже е резултат от недостатъчна секреция на тестостерон и се характеризира с ниски серумни концентрации на тестостерон. Симптомите, свързани с хипогонадизъм при мъже, включват намалено либидо със или без импотентност, умора и липса на енергия, потиснато настроение, регресия на вторичните полови белези и остеопороза. Хипогонадизъмът е рисков фактор за развитие на остеопороза при мъжете.

Фармакологичен ефект

Тестостеронът, както при мъже, така и при жени, има анаболен ефект, стимулира растежа на скелетните мускули, повишава костната минерална плътност, стимулира синтеза на еритропоетин в бъбреците, повишава концентрацията на хемоглобина.

Клинична ефикасност и безопасност

При здрави мъже, екзогенният тестостерон потиска образуването на ендogenous тестостерон чрез обратно потискане на секрецията на лутеинизиращия хормон (LH). Приеман във високи дози, той потиска сперматогенезата чрез обратно инхибиране на секрецията на фоликулостимулиращия хормон (FSH).

При мъже с хипопитуитаризъм, тестостеронът подобрява симптомите на мъжки хипогонадизъм. Той е ефективен за лечение на еректилна дисфункция, причинена от мъжки хипогонадизъм. При жени, тестостеронът антагонизира естрогените, потиска секрецията на гонадотропин от хипофизата, потиска лактацията и може да предизвика андрогенизация по време на лечението.

5.2. Фармакокинетични свойства

Тестостероновите естери са по-малко полярни от свободния тестостерон. Тестостероновите естери, разтворени в масло и инжектирани интрамускулно се абсорбират бавно от липидната фаза.

Абсорбция

Проведено е проучване, за да се получи сравнение на серумните нива на тестостерон, получени след инжектиране на тестостеронов енантат и тестостеронов ципионат в еквивалентни дози. Инжектирани са тестостеронов енантат (194 mg) и тестостеронов ципионат (200 mg), за да се получи еднакво количество неестерифициран тестостерон и в двата препарата (140 mg).

Бионаличност

Серумните нива на тестостерон са идентични след приложение и на двата препарата. Концентрациите се повишават рязко, достигайки максимални стойности три пъти по-високи от базалните в ден 1 и ден 2 след инжектирането, след което плавно се понижават, като базални нива се достигат в ден 10.

В по-ранно проучване, същите автори са изследвали серумните концентрации на тестостерон и LH при нормални и хипогонадални мъже след инжектиране на 250 mg тестостеронов енантат. Повишаване на дозата инжектиран тестостеронов енантат от 194 mg на 250 mg не повлиява максималните концентрации, а само продължителността на ефекта.

Омнадрен е смес от тестостеронов естери с различно време на абсорбция и елиминиране. Плазменото T_{max} на тестостерон се достига 24-48 часа след инжектирането му и плазмените нива на хормона се връщат до изходните стойности 21 дни след прилагането на Омнадрен. Андрогенният ефект може да бъде по-кратък или по-продължителен в зависимост от индивидуалните особености на пациента.



Действието на тестостеронвия пропионат започва веднага след инжектирането и продължава 24 часа.

Действието на тестостеронвия изокапроат и фенилпропионат започва след 24 часа и продължава приблизително 2 седмици.

Началото на активността на тестостеронвия деканоат е, когато ефектът на тестостеронвия изокапроат и фенилпропионат отслабва и продължава до 2 седмици.

Разпределение

Циркулиращият в кръвта тестостерон е главно свързан със серумен глобулин свързващ половите хормони (sex hormone-binding globulin, SHBG) и албумин. Фракцията на тестостерон, свързан с албумин, лесно се дисоциира от албумина и се смята за биологично активна. Частта на тестостерон, свързан с SHBG не се смята за биологично активна. Приблизително 40% от тестостеронът в плазмата е свързан с SHBG, 2% е несвързан (свободен) и останалото количество е свързано с албумин и други протеини. Количеството на SHBG в серума и тоталното количество тестостерон определят разпределението на биологично активен и биологично неактивен андроген.

Метаболизъм

В литературата са докладвани значителни вариации в полуживота на тестостерон, в рамките на десет до сто минути. Тестостерон се метаболизира до различни 17-кето стероиди в два метаболитни пътя. Основните активни метаболити на тестостерон са естрадиол и DHT. Тестостеронът се метаболизира до DHT от стероидна 5 α редуктаза в кожата, черния дроб и уrogenиталния тракт при мъжа. Естрадиолът се образува от ароматазния ензимен комплекс в мозъка, мастната тъкан и тестисите. DHT се свърза с по-голям афинитет към SHBG, от колкото тестостеронът. В много тъкани, активността на тестостеронът зависи от редукцията му до DHT, който се свърза с рецепторни протеини в цитозола. Комплексът стероид-рецептор се транспортира в ядрото, където иницира транскрипция и клетъчни промени, свързани с андрогенното действие. В репродуктивните тъкани, DHT се метаболизира допълнително до 3- α и 3- β андростанедиол.

Елиминиране

Около 90% от дозата тестостерон, приложена интрамускулно, се екскретира в урината като конюгати на глюкуронова или сярна киселина на тестостерон и негови метаболити; около 6% от дозата се екскретира във фецеса, основно в неконюгирана форма. Инактивирането на тестостерон се извършва основно в черния дроб.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

За половите хормони е известно, че могат да спомогнат за развитие на определени тумори, индуцирани от канцерогенни агенти. Клиничната значимост на този ефект не е известна.

Мутагенност

Тестостерон не е показал мутагенност при *in-vitro* тестове за обратна мутация (тест на Ames) или при овариални клетки на хамстер. При лабораторни изследвания с животни е открита връзка между лечението с андрогени и определени видове рак. Експериментални данни при плъхове са показали увеличена честота на рак на простатата след лечение с тестостерон.



Проучвания за репродуктивност

Тестостеронът е опасен за плода. Може да предизвика вирилизация на женски плод. Проучвания за фертилитет при гризачи и примати са показали, че лечението с тестостерон може да влоши фертилитета чрез потискане на сперматогенезата по дозозависим начин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол
Фъстъчено масло за инжекции

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° С. Да се пази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Лекарственият продукт е напълнен в ампули от 1 ml от безцветно стъкло, отговарящо на изискванията за ампули.
Ампулите са опаковани в картонена кутия по 5 броя заедно с информационна листовка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Намалената прозрачност на масления разтвор и появата на утайка не означава, че срокът на годност е изтекъл. Те могат да бъдат отстранени чрез затопляне на ампулата във вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20030700

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 14 ноември 2003
Дата на последно подновяване: 08 юни 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

