

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tostran 2 % geeli.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää 20 mg testosteronia. Säiliön männän yksi painallus antaa 0,5 g geeliä, joka sisältää 10 mg testosteronia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi gramma geeliä sisältää 1 mg butyylihydroksitolueenia.

Yksi gramma geeliä sisältää 350 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä geeli.

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

Aikuiset ja ikääntyneet miehet

Tostranin suositeltava aloitusannos on 3 g geeliä (60 mg testosteronia), joka levitetään kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka aamu. Annoksen titrauksen tulee perustua sekä seerumin testosteronitasoihin että androgeenin puutostilaan liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden olemassaoloon. On otettava huomioon, että fysiologiset testosteronitasot alenevat iän myötä.

Vuorokausiannos ei saa ylittää 4 g geeliä (80 mg testosteronia).

Pediatriiset potilaat

Tostrania ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla eikä sen käyttöä ole kliinisesti arvioitu alle 18-vuotiailla miehillä.

Antotapa

Iholle.

Annos voidaan levittää vatsalle (koko annos vähintään 10x30 cm laajuiselle alueelle), tai **molempien** reisien sisäpinnoille (puolet annoksesta vähintään 10x15 cm laajuiselle alueelle kummankin reiden sisäpinnalle). Levityspaikan päivittäistä vaihtamista vatsan ja reisien välillä suositellaan levitysalueella esiintyvien reaktioiden minimoimiseksi.

Geeli tulee levittää puhtaalle, kuivalle ja ehjälle iholle. Se tulee hieroa varovasti yhdellä sormella kunnes se on kuivunut, minkä jälkeen levitysalue tulee peittää mieluiten väljällä vaatekappaleella. Kädet tulee sen jälkeen pestä vedellä ja saippualla.

Säiliön männän yksi täysi painallus antaa puoli grammaa geeliä (10 mg testosteronia). Ensimmäisen täyden annoksen aikaansaamiseksi on suoritettava säiliön pumpun esitäyttö. Tämä tapahtuu pitämällä säiliötä pystyasennossa ja painamalla annostelijaa kahdeksan kertaa hitaasti pohjaan saakka, jotta pumpun esitäyttö täysin. Geeliä ei ehkä tule ulos säiliöstä ensimmäisillä painalluksilla. Hävitä alkupainallusten (eli kahdeksan ensimmäisen painalluksen) tuloksena ulos tullut geeli. Pumpun esitäyttö on välttämätöntä vain ennen ensimmäistä annosta. Säiliö on säilytettävä pystyasennossa asennossa käyttökertojen välissä.

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään, mikä määrä geeliä ja testosteronia iholle tulee levitetyksi tietyllä männän painallusten määrällä, kun pumpun esitäyttö on suoritettu.

Taulukko 1: Tostran-annos, kun pumpun esitäyttö on suoritettu

Painallusten lukumäärä	Geelin määrä (g)	Iholle levitettävän testosteronin määrä (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Potilaiden, jotka peseytyvät aamulla, tulee levittää Tostran pesun, kylvyn tai suihkun jälkeen.

Tostrania ei saa levittää genitaalialueille.

Hoidon tarkkailu

Seerumin testosteronipitoisuus tulee mitata noin 14 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta oikean annostelun varmistamiseksi. Verinäyte seerumin testosteronin tason mittaamiseksi on otettava 2 tuntia Tostranin levittämisen jälkeen. Jos seerumin testosteronipitoisuus on 5,0 – 15,0 µg/l, 3 gramman vuorokausiannosta ei pidä muuttaa. Jos seerumin testosteronipitoisuus on alle 5,0 µg/l, annosta tulee lisätä 4 grammaan/vrk (80 mg testosteronia). Jos testosteronipitoisuus on yli 15,0 µg/l, annosta tulee vähentää 2 g:aan vuorokaudessa (40 mg testosteronia). Geeliannoksia voidaan säätää pienemmällä, 0,5 g:n (10 mg testosteronia), määrällä tarpeen vaatiessa.

Eri diagnostisten laboratorioiden välisen analyttisten arvojen vaihtelun takia kaikki testosteronimittaukset tulee suorittaa samassa laboratoriossa.

Kokemusta yli 65-vuotiaiden miesten Tostran-hoidosta on vain rajoitetusti.

Virallisia tutkimuksia tuotteen käytöstä ei ole tehty potilailla, jotka sairastavat munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Tostran 2 % geeli on kontraindisoitu potilailla, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- tunnettu tai epäilty rinta- tai eturauhassyöpä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tostrania ei tule käyttää hypogonadismiin viittaavien epäspesifien oireiden hoitoon, jollei testosteronin puutetta ole osoitettu eikä oireita aiheuttavia muita syitä ole poissuljettu. Testosteronin puute on osoitettava selvästi kliinisin perustein ja vahvistettava kahdella erillisellä verestä tehtävällä testosteronimäärityksellä ennen kuin aloitetaan mitään testosteronin korvaushoitoa, Tostran-hoito mukaan lukien.

Testosteronihoito 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.

Testosteroni voi nostaa verenpainetta ja Tostrania valmistetta on käytettävä varoen miehillä, joilla on korkea verenpaine.

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 laboratorioarvoja: hemoglobiini, hematokriitti, maksan toimintakokeet ja veren rasva-arvot.

Tostran valmisteen käytön turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla on rajallisesti tietoa. Tällä hetkellä testosteronipitoisuuden ikäspesifistä viitearvoista ei ole yksimielisyyttä. On kuitenkin huomioitava, että fysiologisesti testosteronin pitoisuus seerumissa laskee iän myötä. Tostrania ei ole tarkoitettu käytettäväksi miehen steriliteetin tai impotenssin hoitoon.

Ennen testosteronin korvaushoidon aloittamista kaikkien potilaiden on läpikäytävä yksityiskohtainen lääkärintarkastus olemassa olevan eturauhassyövän riskin pois sulkemiseksi. Eturauhasta ja rintoja on monitoroitava huolellisesti ja säännöllisesti suositeltujen menetelmien mukaisesti (tuseeraus ja seerumin prostata-spesifisen antigeenin (PSA) arviointi testosteronihoitoa saavilla potilailla vähintään kerran vuodessa, sekä ikääntyneillä ja riskiryhmiin kuuluvilla potilailla [kliiniset tai sukutekijät] kaksi kertaa vuodessa).

Androgeenit voivat nopeuttaa subkliinisen eturauhassyövän ja hyvänlaatuisen eturauhasen hyperplasian kehittymistä.

Tutkimuksia ei ole tehty tämän lääkevalmisteen tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Testosteronin korvaushoitoa tulee sen takia antaa varoen näille potilaille.

Uniapnea voi joillakin testosteronihoitoa saavilla hypogonadaalisilla miehillä lisääntyä, varsinkin sellaisilla, joilla on riskitekijöitä, kuten lihavuus tai krooninen keuhkosairaus.

Androgeenihoitoon seurauksena mahdollisesti kehittyvän hyperkalsemian/hyperkalsurian riskin takia on varovaisuutta noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on luometastaaseja. Näiden potilaiden seerumin kalsiumtasojen säännöllistä tarkkailua suositellaan.

Epilepsiaa tai migreeniä sairastavien potilaiden Tostran-hoidon tulee tapahtua varoen, sillä hoito saattaa pahentaa näitä sairauksia.

Insuliiniherkkyyden parantumista voi esiintyä androgeeneilla hoidetuilla potilailla, jotka korvaushoidon jälkeen saavuttavat normaalit testosteronin plasmapitoisuudet.

Yleistä: tietyt kliiniset merkit voivat olla osoituksena liiallisesta androgeenialituksesta, jolloin annoksen säätäminen on välttämätöntä. Lääkärin tulee kehottaa potilaita raportoimaan mikäli heillä esiintyy mitään seuraavista:

- ärtyneisyyttä, hermostuneisuutta, painon nousua
- erektioita liian tiheästi tai pitkäkestoisesti
- pahoinvointia, oksentelua, ihonvärin muutoksia tai nilkkojen turvotusta
- hengityshäiriöitä, uneen liittyvät hengityshäiriöt mukaan lukien

Jos potilaalla esiintyy vakava injektioaikan reaktio, hoitoa tulee tarkistaa ja tarvittaessa se on lopetettava.

Urheilijoille tulee kertoa, että Tostran sisältää vaikuttavaa ainetta (testosteronia), joka voi aiheuttaa positiivisia tuloksia dopingtesteissä. Androgeenit eivät terveillä ihmisillä sovi lihasten kehittämiseen, eivätkä fyysisen kyvyn lisäämiseen.

Tostrania ei saa käyttää naisilla sen mahdollisten virilisoivien vaikutusten takia.

Hyttymishäiriöt

Testosteronia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on trombofili (veritulppataipumus) tai laskimotromboemolian riskitekijöitä, sillä em. potilailla on esiintynyt verisuonitukoksia (kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, silmän tromboosi) valmisteen markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja niitä on myös raportoitu 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.

Mahdollinen siirtyminen toiseen henkilöön

Ilman varotoimia testosteroni-geeli voi siirtyä muihin henkilöihin läheisen ihokontaktin kautta, jonka tuloksena on testosteronin seerumitasojen nousu ja mahdollisesti haittavaikutuksia (esim. kasvojen ja/tai kehon karvoituksen lisääntyminen, äänen madaltuminen, kuukautiskierron epäsäännöllisyys) toistuvien kontaktien yhteydessä (tahaton androgenisaatio).

Lääkärin tulee informoida potilasta huolellisesti testosteronin muihin henkilöihin siirtymisen riskistä ja turvallisuusohjeista (ks. alla). Tostrania ei saa määrätä potilaalle, jolla on suuri riski olla noudattamatta turvallisuusohjeita (esim. vakava alkoholismi, huumeiden väärinkäyttö, vakavat psyykkiset sairaudet).

Siirtyminen voidaan estää käyttämällä levitysalueen peittävää vaatekappausta, tai käymällä kylvyssä tai suihkussa ennen kontaktia.

Tämän vuoksi suositellaan seuraavia varotoimia:

Ohjeet potilaalle:

- pese kädet vedellä ja saippualla geelin levittämisen jälkeen
- peitä levitysalue vaatekappausta kun geeli on kuivunut
- käy kylvyssä tai suihkussa ennen tilannetta, jossa tämän tyyppinen kontakti on odotettavissa

Ohjeet hoitohenkilöstölle tai lähimmäiselle

- hoitohenkilöstön tai lähimmäisen tulee käyttää kertakäyttöisiä käsineitä, jos potilaaseen tarvitsee levittää testosteronigeeliä
- kertakäyttöisten käsineiden tulee kestää alkoholia, koska geeli sisältää testosteronin imeytymisen helpottamiseksi sekä etanoli- että isopropyylialkoholia

Ohjeet henkilöille, jotka eivät saa Tostran-hoitoa:

- jos kontakti tapahtuu levitysalueeseen, jota ei ole pesty tai peitetty vaateuksella, pese ihoalue, jolle testosteronia on saattanut siirtyä, vedellä ja saippualla niin pian kuin mahdollista
- ilmoita liiallisen androgeenialtistuksen merkkien kehittymisestä, kuten akne tai karvoituksen muutokset.

Partnerin turvallisuuden takaamiseksi potilasta esimerkiksi tulee kehottaa odottamaan vähintään neljä tuntia Tostranin levityksen jälkeen ennen sukupuolista kanssakäymistä, käyttämään levitysalueen peittävää vaateusta ihokontaktin aikana tai käymään kylvyssä tai suihkussa ennen sukupuolista kanssakäymistä.

Lisäksi potilaalle suositellaan levitysalueen peittävän T-paidan käyttämistä kun hän on kosketuksissa lasten kanssa lasten ihon kontaminaatoriskin välttämiseksi.

Raskaana olevien naisten täytyy välttää kontaktia Tostranin levitysalueisiin. Jos partneri on raskaana, potilaan tulee noudattaa yllä kuvattuja varotoimenpiteitä erityisen huolellisesti (ks. myös kohta 4.6).

Tostranilla hoidetuilla potilailla tehdyt testosteronin imeytymistutkimukset osoittavat, että potilaiden tulee odottaa vähintään kaksi tuntia geelin levityksen jälkeen ennen kylpyä tai suihkua.

Tostran sisältää butyylihydroksitolueenia (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kontaktidermatiittia) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 1400 mg propyleeniglykolia per annos, joka vastaa 350 mg/g.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun androgeeneja annetaan samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa, voi antikoagulanttinen vaikutus suurentua. Suun kautta otettavia antikoagulantteja saavat potilaat tarvitsevat huolellista tarkkailua, varsinkin silloin kun androgeenihoito aloitetaan, lopetetaan tai kun Tostranin annosta muutetaan.

Testosteronin ja ACTH:n tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö saattaa lisätä ödeeman mahdollisuutta; näitä lääkkeitä tulee siis käyttää varoen, erityisesti potilailla, joilla on sydän-, munuais- tai maksasairaus.

Laboratoriokokeissa todetut yhteisvaikutukset: Androgeenit saattavat pienentää tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuutta, mikä aiheuttaa seerumin T4-kokonaispitoisuuden pienenemisen ja lisää T3- ja T4-hormonien sitoutumista resiniin. Vapaiden kilpirauhashormonien pitoisuudet eivät kuitenkaan muutu eikä potilaalle kehity kilpirauhasen vajaatoiminnan oireita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tostran on tarkoitettu vain miesten käyttöön.

Tostrania ei ole indisoitu raskaana olevien tai imettävien naisten hoitoon. Naisilla ei ole tehty mitään tutkimuksia. Raskaana olevien naisten tulee välttää kaikkea kontaktia ihoalueisiin, joille on levitetty Tostrania (ks. kohta 4.4). Tostranilla voi olla haitallisia virilisoivia vaikutuksia sikiöön. Geelin kanssa kosketuksiin joutunut ihoalue on pestävä vedellä ja saippualla niin pian kuin mahdollista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (enintään 4 g Tostrania) yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet levityskohdan reaktioita (26 %): parestesia, kseroosi, pruritus ja ihottuma tai eryteema. Useimmat näistä reaktioista olivat vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja ne vähenivät tai paranivat jatketusta geelin levittämisestä huolimatta.

Kaikki epäiltyinä raportoidut haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan (hyvin yleinen $\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Veri ja imukudos		Hematokriitin nousu, punasolujen määrän lisääntyminen, hemoglobiinin nousu
Umpieritys		Miehelle ominaisen karvoituksen lisääntyminen
Verisuonisto		Hypertensio
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Annostuspaikan reaktiot	Perifeerinen ödeema
Tutkimukset		PSA:n lisääntyminen

Hyperglykemia on raportoitu haittavaikutuksena kahdella potilaalla, joilla on aiemmin todettu diabetes mellitus.

Gynekomastiaa esiintyy 1,5 %:lla potilaista, joiden hypogonadismia on hoidettu testosteronilla, ja joissakin tapauksissa se on pysyvää.

Kirjallisuuden perusteella muita tunnettuja haittavaikutuksia on raportoitu testosteronihoidon jälkeen ja ne on lueteltu seuraavassa taulukossa:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon nousu, elektrolyyttimuutokset (natriumin, kloridin, kaliumin, kalsiumin, epäorgaanisen fosfaatin ja veden kertyminen) suuria annoksia käytettäessä ja/tai pitkittyneessä hoidossa.
Hermosto	Hermostuneisuus, vihamielisyys, masentuneisuus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Uniapnea
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Erittäin harvoissa tapauksissa voi esiintyä keltaisuutta ja maksan toimintakokeen poikkeavuuksia.
Iho ja ihonalainen kudos	Erilaisia ihoreaktioita voi esiintyä, mukaan lukien akne, ihon hilseily ja kaljuuntuminen (alopecia).
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit, lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Libidon muutokset, erektioiden lisääntyminen; suuriannoksinen testosteronivalmisteilla tapahtuva hoito tavallisesti reversiibelisti lopettaa tai vähentää spermatogeneesiä ja siten pienentää kivesten kokoa; hypogonadismien hoitoon annettu testosteronin korvaushoito voi joissakin harvoissa tapauksissa aiheuttaa jatkuvia, kivuliaita erektioita (priapismi), prostatan epänormaalisuuksia, eturauhassyöpää*, virtsaamisvaikeuksia.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Testosteronin annostelu suurilla annoksilla tai pitkäkestoisesti lisää toisinaan veden kertymistä ja ödeeman esiintymistä; yliherkkyysoireita voi esiintyä.

* Testosteronihoidon liittyvän eturauhassyövän riskiä koskevat tiedot ovat puutteellisia.

Muita harvinaisia tunnettuja haittavaikutuksia, jotka ovat liittyneet testosteronihoidon liian suuriin annostuksiin, ovat maksakasvaimet.

Tuotteen sisältämien apuaineiden (butyylihydroksitolueeni ja propyleeniglykoli) takia iholle levittäminen voi aiheuttaa ärsytystä ja ihon kuivumista, mikä tavallisesti ajan kuluessa vähenee.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kirjallisuudessa on raportoitu vain yksi testosteronienantaatin parenteraalisen annostelun jälkeinen akuutti yliannostustapaus. Se aikaansai testosteronipitoisuuksien nousun aina 114,0 µg/L:aan saakka, johon mahdollisesti liittyi aivoverisuonikohtaus. Suun kautta vahingossa nautittu Tostran ei laajan ensikierron metabolian takia aiheuta kliinisesti merkitseviä testosteronipitoisuuksia. Tällaisten testosteronin seerumitasojen saavuttaminen on transdermaalista annostelureittiä käytettäessä epätodennäköistä.

Transdermaalisen yliannostuksen hoitoon kuuluvat levitysalueen peseminen saippualla ja vedellä niin pian kuin mahdollista, Tostranin annostelun lopettaminen ja kaikkien esiintyvien oireiden hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit, ATC-koodi: G03BA03

Kivesten erittämät endogeeniset androgeenit, pääasiassa testosteroni ja sen tärkein metaboliitti, dihydrotestosteroni (DHT), vaikuttavat miehen ulkoisten ja sisäisten sukupuolielinten kehittymiseen ja toissijaisten sukupuoliominaisuuksien ylläpitämiseen (karvoituksen kasvun stimulaatio, äänen madaltuminen ja libidon kehittyminen). Niillä on yleinen vaikutus proteiinien anaboliaan, luurankolihasen kehittymiseen ja kehon rasvan jakautumiseen sekä typen, natriumin, kaliumin, kloridin, fosfaattien ja veden virtsaan erittymisen vähenemiseen.

Testosteroni ei vaikuta kivesten kehittymiseen, mutta se vähentää aivolisäkkeen gonadotropinipääntuotusta.

Testosteroni vaikuttaa tiettyihin kohde-eliimiin vasta, kun testosteroni on ääreiselimissä muuttunut estradioliksi, joka sen jälkeen sitoutuu kohdesolujen tuman estradiolireseptoreihin esim. aivolisäkkeessä, aivoissa, rasva- ja luukudoksessa sekä kiveksissä Leydigin soluihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tostranin koostumus on hydro-alkoholinen, joka kuivuu nopeasti kun sitä hierotaan ihoon. Iho toimii lähteenä testosteronin hitaalle imeytymiselle systeemiseen verenkiertoon. Testosteronin imeytyminen vereen jatkuu koko 24 tunnin annostusvälin, ja pitoisuudet ovat koko ajan merkittävästi perustason yläpuolella. Levitysalueen koko voi vaihdella 200-800 cm² ilman että sillä olisi näyttänyt olevan kliinisesti relevanttia vaikutusta seerumin testosteronipitoisuuksiin.

Annostelu reisien sisäpinnalle ja vatsalle aikaansaa toisiinsa verrattavissa olevat seerumin testosteronipitoisuudet.

Tostranin hyötyosuuden on arvioitu olevan 12 %. Geelin annostelu 3 gramman annoksilla vuorokausittain 6 kuukauden ajan aikaansaa seerumin samanarvoiset jatkuvat testosteronipitoisuudet, jotka ovat $5,0 \pm 2,0$ µg/l, sekä yksittäisiä minimipitoisuuksia, jotka ovat $3,0 \pm 1,0$ µg/l sekä maksimipitoisuuksia, jotka ovat $12,0 \pm 7,0$ µg /l.

Jakaantuminen

Noin 40 % plasmassa olevasta testosteronista on sitoutunut sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG), 2 % on sitoutumatonta (vapaata) ja loput on kevyesti sitoutunut albumiiniin ja muihin proteiineihin. Albumiiniin sitoutunut testosteroni dissosioituu helposti ja sen katsotaan olevan biologisesti aktiivista. Sitoutuminen SHBG:hen on kuitenkin voimakasta. Seerumin bioaktiivisen testosteronin pitoisuus on siten tuo sitoutumaton pieni osa sekä lisäksi albumiiniin sitoutunut osa.

Metabolia

Testosteronin pääasialliset aktiiviset metaboliitit ovat estradioli ja DHT. DHT sitoutuu SHBG:hen suuremmalla affiniteetillä kuin testosteroni. DHT metaboloituu edelleen 3-alfa- ja 2-beeta-androstanedioliksi.

Erittyminen

Noin 90 % lihaksensisäisesti annetusta testosteroniannoksesta erittyy virtsaan testosteronin ja sen metaboliittien glukuronihappona ja sulfaattikonjugaatteina. Noin 6 % annoksesta erittyy ulosteseen, suurimmaksi osaksi konjugoitumattomassa muodossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tutkimukset eivät ole tuoneet esiin muita vaikutuksia kuin ne joiden voidaan katsoa johtuneen Tostranin hormoniprofiilista.

Testosteronin ei ole osoitettu olevan mutageeninen in vitro bakteerien genotoksisuustestissä (Ames-testissä) eikä hamsterin munasarjasoluissa. Koe-eläimillä on todettu yhteys androgeenihoidon ja tiettyjen syöpien välillä. Rotilla saadut koetulokset ovat osoittaneet eturauhassyövän lisääntymistä testosteronihoidon jälkeen. Sukupuolihormonien tiedetään edistävän tiettyjen tuumorien kehittymistä, jotka ovat tunnettujen karsinogeenisten aineiden aiheuttamia. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jyrsijöillä ja nisäkkäillä suoritettujen hedelmällisyyttä tutkivat kokeet ovat osoittaneet, että testosteronihoito voi spermatogeneesiä estämällä heikentää hedelmällisyyttä annosriippuvaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Etanoli, vedetön
Isopropyylialkoholi
Öljyhappo
Karbomeeri 1382
Trolamiini
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Puhdistettu vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Älä säilytä kylmässä tai ei saa jäättyä.
Säilytä säiliö avaamisen jälkeen pystyasennossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

60 mg:n moniannospakkaus (joka koostuu epoksifenolilla vuoratusista alumiinisäiliöistä), johon kuuluu annospumppu.

Pakkauskoot: 60 g, 2 x 60 g tai 3 x 60 g

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2,
2132NP Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21799

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.2.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.04.2020