

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANDROTOPIC 16,2 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää 16,2 mg testosteronia. Yksi pumpun painallus antaa 1,25 grammaa geeliä, joka sisältää 20,25 mg testosteronia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: etanoli

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Läpinäkyvä tai hieman opaalinhohtoinen, väritön geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ANDROTOPIC 16,2 mg/g on tarkoitettu aikuisille miesten hypogonadismin testosteronikorvaushoidoksi silloin, kun testosteronivaje on todettu kliinisten merkkien ja biokemiallisten testien perusteella (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.2 Annostus ja antotapa

Iholle.

Aikuiset ja iäkkäät miehet

Suosittelava annos on kaksi painallusta annospumpustageeliä (40,5 mg testosteronia) kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan, mieluiten aamulla. Lääkärin on muutettava päivittäistä annosta potilaan kliinisen tai laboratorioarvojen vasteen perusteella. Annos ei saa ylittää neljää painallusta annospumpusta tai 81 milligrammaa testosteronia vuorokaudessa. Annostusta on muutettava asteittain yhden annospumpun painalluksen antaman geelin suuruisina yksiköinä.

Annosta on titrattava aamulla mitattujen annosta edeltävien veren testosteronipitoisuuksien perusteella. Vakaan tilan veren testosteronipitoisuudet saavutetaan yleensä ANDROTOPIC 16,2 mg/g -hoidon toiseen vuorokauteen mennessä. Jotta testosteronin annostuksen muuttamisen tarvetta voidaan arvioida, veren testosteronipitoisuudet on mitattava aamulla ennen valmisteen käyttöä sen jälkeen, kun vakaa tila on saavutettu. Veren testosteronipitoisuuksia on arvioitava määrääjoin. Annosta voidaan pienentää, jos veren testosteronipitoisuudet nousevat toivotun tason yläpuolelle. Jos pitoisuudet ovat matalia, annostusta voidaan lisätä askeleittain 81 mg:n testosteroniannokseen (neljä geelin pumpun painallusta) vuorokaudessa.

Hoito on keskeytettävä, jos veren testosteronipitoisuudet ovat jatkuvasti normaalia vaihteluväliä korkeampia pienimmällä vuorokausiannoksella 20,25 mg (1,25 grammaa geeliä, vastaa yhtä annospumpun painallusta) tai jos normaalin vaihteluvälin sisällä olevia veren testosteronipitoisuuksia ei saavuteta suurimmalla 81 mg:n annoksella (5 grammaa geeliä, vastaa neljää annospumpun painallusta).

Potilaat, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Pediatriset potilaat

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Potilas levittää valmisteen itse puhtaalle, kuivalle, terveelle iholle oikean- ja vasemmanpuoleisiin olkavarsiin ja olkapäihin.

Geeli on levitettävä iholle varovaisesti ohueksi kerrokseksi. Sitä ei tarvitse hieroa ihoon. Anna kuivua vähintään 3-5 minuutin ajan ennen pukeutumista. Pese kädet saippualla ja vedellä geelin levittämisen jälkeen ja peitä levityskohta/-kohdat vaatteella sen jälkeen, kun geeli on kuivunut. Pese levityskohta huolellisesti saippualla ja vedellä ennen kaikkia tilanteita, joissa levityskohta joutuu todennäköisesti kosketukseen toisen henkilön ihon kanssa. Lisätietoja annoksen levittämisen jälkeisestä peseytymisestä löytyy kohdasta 4.4 (alakohta Mahdollisuus testosteronin siirtymiseen vahingossa toiseen henkilöön).

Älä levitä valmistetta genitaalialueille, koska sen korkea alkoholipitoisuus voi aiheuttaa paikallista ärsytystä.

Jotta ensimmäinen annos on täysimääräinen, säiliöpumppu on esikäsiteltävä. Esikäsitely tehdään pitämällä säiliö pystyasennossa ja painamalla annostelijaa hitaasti ja pohjaan asti kolme kertaa. Hävitä kolmesta ensimmäisestä painalluksesta peräisin oleva geeli. Pumpun esikäsitely on tarpeen vain ennen ensimmäistä annosta.

Paina esikäsitelytoimenpiteen jälkeen annostelijaa kerran pohjaan asti. Tämä antaa 1,25 grammaa ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta kämmenelle. Levitä sen jälkeen geeli olkavarsiin ja olkapäille.

4.3 Vasta-aiheet

ANDROTOPIC 16,2 mg/g geelin käyttö on vasta-aiheista

- jos potilaalla epäillään tai tiedetään olevan eturauhassyöpä tai rintasyöpä
- jos potilaalla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle testosteronille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta on käytettävä vain, mikäli hypogonadismin (hyper- ja hypogonadotrooppinen) oireet on osoitettu ja muu oireita aiheuttava etiologia on poissuljettu ennen hoidon aloittamista. Testosteronivajeen on oltava selkeästi todettavissa kliinisten piirteiden perusteella (sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien regressio, kehon koostumuksen muutos, astenia, libidon heikentyminen, erektiohäiriö jne.) ja se on varmennettava kahdella erillisellä veren testosteronimittauksella. Tällä hetkellä ei ole olemassa yksimielisyyttä ikäspesifeistä testosteronipitoisuuksien viitearvoista. On kuitenkin otettava huomioon, että fysiologisesti veren testosteronipitoisuudet vähenevät iän myötä.

Laboratorioiden välisen vaihtelun vuoksi kaikki testosteronimittaukset on tehtävä samassa laboratoriossa.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta ei ole tarkoitettu miesten hedelmättömyyden tai impotenssin hoitoon.

Ennen testosteronihoidon aloittamista kaikille potilaille on tehtävä yksityiskohtainen tutkimus aiemmin puhunneen eturauhassyövän riskin poissulkemiseksi. Eturauhasta ja rinnan aluetta on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti suositeltujen menetelmien avulla (eturauhasen tunnustelu rektaalaisesti ja seerumin eturauhasspesifin antigenin (PSA) arviointi) testosteronihoidoa saavilla potilailla vähintään kerran vuodessa ja kahdesti vuodessa iäkkäillä potilailla ja riskiryhmässä olevilla potilailla (potilailla, joilla on kliinisiä tai familiaalisia riskitekijöitä).

Androgeenit saattavat kiihdyttää subkliinisen eturauhassyövän ja hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun etenemistä.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta on käytettävä varoen hyperkalsemian (ja siihen liittyvän hyperkalsiurian) riskissä olevien syöpäpotilaiden hoidossa luumetastaasien takia. On suositeltavaa seurata näiden potilaiden veren kalsiumpitoisuutta.

Potilailla, joilla on sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai iskeeminen tauti, testosteronihoido voi aiheuttaa vaikeita komplikaatioita, joiden tunnusmerkkinä on turvotus sekä mahdollinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa hoito on lopetettava välittömästi. Lisäksi diureettihoido voi olla tarpeen.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta on käytettävä varoen niiden potilaiden hoidossa, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Testosteroni voi aiheuttaa verenpaineen nousua ja ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta on käytettävä varoen niiden miesten hoidossa, joilla on hypertensiota.

Testosteronia täytyy käyttää varoen potilailla, joilla on trombofili tai laskimotromboemboolian riskitekijöitä, koska näillä potilailla on myyntiluvan jälkeisissä tutkimuksissa raportoitu testosteronihoidon aikaisia tromboottisia tapahtumia (kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, silmän tromboosi). 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.

Testosteronipitoisuuksia on seurattava lähtötilanteessa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Hoitavan lääkärin on sovittava annostusta yksilöllisesti, testosteronipitoisuudet pysyvät eugonadaalisina.

Pitkäkestoista androgeenihoidoa saavien potilaiden kohdalla on testosteronipitoisuuksien laboratorioanalyysien lisäksi seurattava säännöllisesti seuraavia laboratorioarvoja: hemoglobiini ja hematokriitti (polysyttemian havaitsemiseksi), maksan toimintakokeet ja rasvaprofiili.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla on rajoitetusti kokemusta. Tällä hetkellä ei ole olemassa yksimielisyyttä ikäspesifeistä testosteronipitoisuuksien viitearvoista. On kuitenkin otettava huomioon, että fysiologisesti veren testosteronipitoisuudet vähenevät iän myötä.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta on käytettävä varoen niiden potilaiden hoidossa, joilla on epilepsia tai migreeni, koska nämä sairaudet saattavat voimistua.

Testosteroniestereillä hoidettuja hypogonadaalisia tutkittavia koskevasta uniapnean riskin kohoamisesta on olemassa julkaistuja raportteja, etenkin koskien potilaita, joilla on riskitekijöitä kuten liikalihavuus ja krooninen hengityselinsairaus.

Parantunutta insuliinherkkyyttä saatetaan havaita androgeeneillä hoidetuilla potilailla ja se saattaa edellyttää diabeteslääkkeiden annoksen pienentämistä.

Tietyt kliiniset piirteet saattavat olla merkkejä androgeenin liika-altistuksesta: ärtyneisyys, hermostuneisuus, painonnousu, pitkittyneet tai usein tapahtuvat erektiot. Nämä edellyttävät annoksen muuttamista.

Jos potilaalle tulee vaikea levityskohdan reaktio, hoitoa on arvioitava uudelleen ja keskeytettävä tarpeen mukaan.

Suurilla eksogeenisten androgeenien annoksilla siittiöiden tuotanto voi ehkäistyä aivolisäkkeen follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) feedback-eston kautta. Tämä voi mahdollisesti johtaa siemennesteen ominaisuuksiin kohdistuviin haittavaikutuksiin, myös siittiöiden lukumäärän heikentymiseen.

Gynekomastiaa kehittyy harvoin ja joskus se jatkuu potilailla, joita hoidetaan androgeeneillä hypogonadismiin takia.

Naiset eivät saa käyttää ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta sen mahdollisten virilisoivien vaikutusten takia.

Urheilijoille on kerrottava, että tämä lääkevalmiste sisältää vaikuttavaa ainetta (testosteronia), joka voi tuottaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Mahdollisuus testosteronin siirtymiseen vahingossa toiseen henkilöön

Jos varotoimiin ei ryhdytä, testosteronigeeliä voi siirtyä muihin henkilöihin läheisen ihokosketuksen välityksellä milloin tahansa annostelun jälkeen. Siirtyminen johtaa lisääntyneeseen testosteronin seerumipitoisuuksiin ja mahdollisesti haittavaikutuksiin (esim. kasvojen ja/tai kehon karvoituksen kasvu, äänen madaltuminen, kuukautiskierron epäsäännöllisyydet naisilla ja ennenaikainen puberteetti ja sukupuolielinten suureneminen lapsilla) toistuvan kosketuksen tapahtuessa (tahaton androgenisaatio). Jos virilisaatiota ilmenee, testosteronihoito on keskeytettävä viipymättä, kunnes virilisaation syy on selvillä.

Lääkärin on annettava potilaalle tarkat tiedot testosteronin siirtymisen riskistä ja turvallisuusohjeista (katso alla). ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta ei pidä määrätä potilaille, joilla on merkittävä riski turvallisuusohjeiden noudattamatta jättämiseen (esim. vaikea-asteinen alkoholismi, lääkkeiden väärinkäyttö, vaikea-asteiset psyykkiset häiriöt).

Siirtymisen riski vähenee merkittävästi (mutta ei poistu) pitämällä vaatteita (kuten hihallista paitaa), jotka peittävät levityskohdan. Suurin osa jäljelle jäävästä testosteronista poistetaan iholta pesemällä iho saippualla ja vedellä ennen ihokosketusta.

Tästä syystä suositellaan seuraavia varotoimia:

Potilaalle:

- pese kädet saippualla ja vedellä geelin levittämisen jälkeen
- peitä levityskohta vaatteella (kuten hihallisella paidalla) sen jälkeen, kun geeli on kuivunut
- suihkuta ja pese levityskohta/levityskohdat huolellisesti saippualla ja vedellä testosteronijäämän poistamiseksi ennen tilanteita, joissa on odotettavissa läheinen ihokosketus.

Henkilöille, joita ei hoideta ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteella:

- mikäli joudut kosketukseen levityskohdan kanssa, jota ei ole pesty tai peitetty vaatteella, pese ihoalue, jolle testosteronia on mahdollisesti siirtynyt, mahdollisimman pian saippualla ja vedellä
- ilmoita liiallisen antiandrogeenialtistuksen oireiden kehittymisestä, kuten aknesta tai karvoituksen muutoksista.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteella tehtyjen testosteronin *in vitro* -imeytymistutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että potilaiden on syytä käydä kylvyssä tai suihkussa aikaisintaan 2 tunnin kuluttua geelin levittämisestä. Ajoittaisen kylvyssä tai suihkussa käymisen 2-6 tuntia geelin levittämisen jälkeen ei pitäisi vaikuttaa merkittävästi hoitotulokseen.

Kumppanin turvallisuuden parantamiseksi potilasta on esimerkiksi kehoitettava pesemään alue saippualla mm. käydessään suihkussa ennen sukupuoliyhdyntää. Mikäli se ei ole mahdollista, potilaan on pidettävä levityskohtaa peittävää vaatetta kuten paitaa tai T-paitaa kosketuksen aikana.

Lisäksi on suositeltavaa pitää levityskohdan peittäviä vaatteita (kuten hihallista paitaa) lasten kanssa kosketuksissa ollessa, lapsen ihon kontaminoitumisen riskin välttämiseksi.

Raskaana olevien naisten on vältettävä kosketusta ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen levityskohtien kanssa. Jos kumppani on raskaana, potilaan on oltava erityisen tarkkana yllä kuvattujen käyttöön liittyviä varotoimien kanssa (ks. myös kohta 4.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,9 g alkoholia (etanolia) per 1,25 g:n annos geeliä. Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla. Ennen kuivumista tämä valmiste on helposti syttyvää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antikoagulanttien vaikutuksiin liittyvien muutosten takia (suun kautta otettavien antikoagulanttien lisääntynyt teho hyytymistekijän maksasynteesin muuttumisen ja plasmaproteiinin sitoutumisen kilpailevan eston kautta) on suositeltavaa lisätä protrombiiniajan ja kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR) seurantaa. Potilaita, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja, on tarkkailtava huolellisesti, erityisesti androgeenihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Testosteronin ja ACTH:n tai kortikosteroidien antaminen saattaa lisätä turvotuksen kehittymisen riskiä. Tästä syystä näitä lääkevalmisteita on annettava varoen etenkin potilaille, joilla on sydän-, munuais- tai maksasairaus.

Yhteisvaikutukset laboratoriotutkimusten kanssa: androgeenit saattavat vähentää tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuuksia, mikä johtaa pienentyneisiin seerumin T_4 -pitoisuuksiin ja lisääntyneeseen T_3 :n ja T_4 :n resiniin takaisinottoon. Vapaiden kilpirauhashormonien pitoisuudet eivät kuitenkaan muutu eikä kilpirauhasen vajaatoiminnasta ole kliinisiä merkkejä.

Insuliiniherkkyyden, glukoositoleranssin, glykeemisen säätelyn, verengluukoosin ja glykosyloituneen hemoglobiinin pitoisuuksien muutoksista on ilmoitettu androgeenien käytön yhteydessä. Diabetesta sairastavien potilaiden diabeteslääkityksen vähentäminen voi olla tarpeen.

Aurinkovoiteen tai kosteusvoiteen käyttö ei heikennä tehoa.

2 tuntia levityksen jälkeen tehtävällä pesulla ei ole merkittävää vaikutusta veren testosteronipitoisuuksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

ANDROTOPIC 16,2 mg/g on tarkoitettu vain miesten käyttöön.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta ei ole tarkoitettu raskaana oleville tai imettäville naisille sikiöön mahdollisesti kohdistuvien virilisoivien vaikutusten vuoksi.

Raskaana olevien naisten on vältettävä kosketusta ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen levityskohtien kanssa (ks. kohta 4.4). Jos kosketus on tapahtunut, pese kohta vedellä ja saippualla mahdollisimman pian.

Siittiöiden tuotanto voi estyä palautuvasti ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmistetta käytettäessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteella ei ole merkittävää vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät ANDROTOPIC 16,2mg/g -valmisteen käytön yhteydessä havaitut kliiniset lääkkeen haittavaikutukset suositellulla annostuksella olivat psyykkiset häiriöt ja ihoreaktiot levityskohdassa.

Alla olevassa taulukossa on esitetty 182 vuorokautta kestäneessä ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen vaiheen III kliinisen tutkimuksen kaksoissokkoutetussa jaksossa ilmoitetut haittavaikutukset. Niitä havaittiin useammin ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteella hoidetussa ryhmässä (n=234) kuin lumelääkkeellä hoidetussa ryhmässä (n=40).

Taulukko 1 Haittavaikutusten esiintymistiheys ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen vaiheen III tutkimuksessa

MedDRA- elinjärjestelmän luokka	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1000, < 1/100
	Psyykkiset häiriöt	Psyykkiset oireet* (mielialan vaihtelut, affektiivinen häiriö, vihaisuus, aggressiivisuus, kärsimättömyys, unettomuus, epätavalliset unet, libidon lisääntyminen)
Verisuonisto		Pahanlaatuinen hypertensio, punastuminen, flebiitti
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, vatsan pingotus, suukipu
Iho ja ihonalainen kudος	Ihoreaktiot* (akne, alopesia, ihon kuivuminen, ihovauriot, kontaktidermatiitti, hiusten värimuutokset, ihottuma, levityskohdan yliherkkyys, levityskohdan kutina)	
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia, nännien häiriö, kiveskipu, lisääntynyt erektio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuoppaturvotus
Tutkimukset	PSA-arvon nousu, hematokriitti- tai hemoglobiiniarvon nousu	

* Tapahtumat on ryhmitelty

Valmisteen sisältämän alkoholin takia usein tapahtuva iholle levittäminen voi aiheuttaa ärsytystä ja ihon kuivumista.

ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on havaittu seuraavat haittavaikutukset. Koska haitalliset kokemukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti populaatioissa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti eikä todeta syy-yhteyttä lääkealtistuksen kanssa.

Taulukko 2 Spontaanisti ilmoitettuja haittavaikutukset ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen käytön yhteydessä

MedDRA-elinjärjestelmän luokka	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Polysytemia, anemia
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus, masennus, ahdistuneisuus, aggressiivisuus
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus, parestesia
Verisuonisto	Vasodilataatio (kuumat aallot), syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Levityskohdan reaktio, akne, alopesia, hikoilu, hypertrikoosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeetaalinen kipu
Munuaiset ja virtsatiet	Heikentynyt virtsaaminen
Sukupuolielimet ja rinnat	Gynekomastia, kivesten häiriö, eturauhasen suureneminen, oligospermia, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, turvotus, huonovointisuus
Tutkimukset	Painonnousu, kohonnut PSA-arvo, kohonnut hematokriitti- tai hemoglobiiniarvo

Testosteronivalmisteiden myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on havaittu seuraavat haittavaikutukset.

Taulukko 3 Haittavaikutukset testosteronivalmisteiden käytön yhteydessä.

MedDRA-elinjärjestelmän luokka	Haittavaikutukset
	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10
Veri ja imukudos	Kohonnut hematokriittiarvo, kohonnut veren punasolujen määrä, kohonnut hemoglobiiniarvo

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tutkimuskirjallisuudessa on raportoitu vain yksi akuutti testosteronin yliannostustapaus, joka ilmeni injektion jälkeen. Kyseisessä tapauksessa tuli aivoverisuonitapahtuma potilaalle, jolla oli korkea plasman testosteronipitoisuus, 114 ng/ml (395 nmol/l). On erittäin epätodennäköistä, että tällainen veren testosteronipitoisuus olisi syntynyt transdermaalisen reitin kautta.

Yliannostuksen hoitoon kuuluvat ANDROTOMIC 16,2 mg/g -hoidon keskeyttäminen sekä oireenmukainen ja tukea antava hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit. ATC-koodi: G03B A03.

Endogeeniset androgeenit, testosteroni, jota kivekset erittävät, ja sen pääasiallinen metaboliitti DHT, vastaavat ulkoisten ja sisäisten sukupuolielinten kehittymisestä ja toissijaisten sukupuoliominaisuuksien ylläpidosta (karvoituksen kasvun stimulointi, äänen madaltuminen, libidon kehittyminen). Androgeeneillä on myös vaikutusta proteiinanaboliaan, luustolihasien kehittymiseen ja kehon rasvojen jakautumiseen. Ne myös vähentävät virtsan natriumia, kaliumia, kloridia, fosfaattia ja veden erittymistä.

Testosteroni vähentää gonadotropiinin erittymistä aivolisäkkeessä.

Testosteronin vaikutukset joissakin kohde-elimissä ilmenevät testosteronin perifeerisen estradioliksi muuntumisen jälkeen. Estradioli sitoutuu sen jälkeen kohdesolun, eli aivolisäkkeen solujen, rasva-, aivo-, luusolujen ja kivesten Leydigin solujen, tuman estrogeenireseptoreihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Testosteroni imeytyy perkutaanisesti 1 - 8,5-prosenttisesti ANDROTOMIC 16,2 mg/g -valmisteen käytön jälkeen.

Perkutaanisen imeytymisen jälkeen testosteroni diffundoituu systeemiseen verenkiertoon ja sen pitoisuudet ovat suhteellisen tasaisia 24 tunnin kierron aikana.

Veren testosteronipitoisuudet lisääntyvät ensimmäisestä levittämisen jälkeisestä tunnista alkaen. Ne saavuttavat vakaan tilan toisesta vuorokaudesta lähtien. Päivittäiset muutokset testosteronipitoisuuksissa ovat vastaavansuuruisia kuin endogeenisen testosteronin vuorokausirytmien aikana tapahtuvat muutokset. Perkutaanisella reitillä vältetään siten injektioiden tuottamat veren jakautumishuiput. Se ei tuota steroidin suprafysiologisia maksapitoisuuksia kuten suun kautta otettava androgeenihoito.

5 gramman anto ANDROTOMIC 16,2 mg/g -valmistetta tuottaa keskimäärin 2,5 ng/ml:n (8,7 nmol/l:n) kohoamisen plasman testosteronipitoisuudessa.

Kun hoito lopetetaan, testosteronipitoisuudet alkavat vähentyä noin 24 tunnin kuluttua viimeisestä lääkkeen ottamisesta. Testosteronipitoisuudet palautuvat lähtötasolle noin 72-96 tunnin kuluttua viimeisestä lääkkeen käytöstä.

Pääasialliset aktiiviset testosteronin metaboliitit ovat dihydrotestosteroni ja estradioli.

Testosteronia erittyy pääasiassa virtsaan konjugoituina testosteronin metaboliitteina. Pieni määrä erittyy muuttumattomana ulosteisiin.

Vaiheen III kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 112 vuorokautta kestäneen hoitojakson lopussa, jonka aikana ANDROTOMIC 16,2 mg/g -valmisteen annosta voitiin titrata testosteronin kokonaispitoisuuksien perusteella, 81,6 %:lla (luottamusväli 75,1-87,0 %) miehistä testosteronin kokonaispitoisuudet olivat normaalin vaihteluvälin sisällä eugonadaalisten nuorten miesten (300 -1000 ng/dl) osalta. Potilailla, jotka käyttivät päivittäistä ANDROTOMIC 16,2 mg/g -valmisteen annosta, keskimääräinen (\pm SD) päivittäinen testosteronipitoisuus päivänä 112 (C_{av}) oli 561 (\pm 259) ng/dl, keskimääräinen C_{max} -arvo oli 845 (\pm 480) ng/dl ja keskimääräinen C_{min} -arvo oli 334 (\pm 155) ng/dl.

Vastaavat pitoisuudet päivänä 182 (kaksoissokkoutettu jakso) olivat: C_{av} 536 (\pm 236) ng/dl, keskimääräinen C_{max} -arvo 810 (\pm 497) ng/dl ja keskimääräinen C_{min} -arvo 330 (\pm 147) ng/dl.

Vaiheen III avoimessa tutkimuksessa 264 vuorokautta kestäneen hoitajakson lopussa, jonka aikana ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen annosta voitiin titrata testosteronin kokonaispitoisuuksien perusteella, 77 % :lla (luottamusväli 69,8-83,2 %) miehistä testosteronin kokonaispitoisuudet olivat normaalin vaihteluvälin sisällä eugonadaalisten nuorten miesten (300 -1000 ng/dl) osalta.

Potilailla, jotka käyttivät päivittäistä ANDROTOPIC 16,2 mg/g -valmisteen annosta, keskimääräinen (\pm SD) päivittäinen testosteronipitoisuus päivänä 266 (C_{av}) oli 459 (\pm 218) ng/dl, keskimääräinen C_{max} -arvo oli 689 (\pm 414) ng/dl ja keskimääräinen C_{min} -arvo oli 305 (\pm 121) ng/dl. Vastaavat pitoisuudet päivänä 364 (avoin jatkojakso) olivat: C_{av} 454 (\pm 193) ng/dl, keskimääräinen C_{max} -arvo 698 (\pm 382) ng/dl ja keskimääräinen C_{min} -arvo 302 (\pm 126) ng/dl.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Testosteronin on havaittu olevan ei-mutageeninen *in vitro* käänteismutaatiomallia (Amesin testiä) ja kiinanhamsterin munasoluja käytettäessä. Androgeenihoidon ja tiettyjen syöpien välillä on havaittu yhteys laboratorioeläimillä tehdyissä eläinkokeissa. Kokeelliset rotista kertyneet tiedot ovat osoittaneet eturauhassyövän ilmaantuvuuden lisääntyvän testosteronihoidon jälkeen.

Sukupuolihormonien tiedetään helpottavan tiettyjen tunnettujen karsinogeenisten aineiden aiheuttamien syöpien kehittymistä. Näiden löydösten merkitys ja todellinen ihmisillä oleva riski eivät ole tiedossa.

Eksogeenisen testosteronin annon on ilmoitettu ehkäisevän siittiöiden tuotantoa rotilla, koirilla ja kädellisillä eläimillä. Tämä vaikutus korjautui hoidon lopettamisen myötä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karbomeeri 980
Isopropyylimyristaatti
Etanoli 96 %
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Moniannossäiliö (koostuu polypropyleenikanisterista, jossa on LDPE-reunainen pussi) ja mittauspumppu, joka sisältää 88 grammaa geeliä ja annostelee vähintään 60 annosta.

Pakkauskoot:

Pahvikotelossa on yksi moniannossäiliö.

Toimitetaan 1, 2, 3 tai 6 säiliön pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare
Avenue Louise 287
1050 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

32444

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.04.2020