

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Testim 50 mg Transdermaaligeeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 5 g:n kerta-annossäiliö sisältää 50 mg testosteronia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 5 g sisältää 0,25 g propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Transdermaaligeeli.
Kirkas tai läpikuultava geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Testosteronin korvaushoito hypogonadismia sairastavilla miehillä, kun testosteronin puute on vahvistettu kliinisen kuvan ja biokemiallisten kokeiden avulla (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Testimin suositeltu aloitusannos on 50 mg testosteronia (1 putki) päivässä.

Annoksen sovittamisen tulisi perustua seerumin testosteronipitoisuuksiin tai testosteronin puutteeseen liittyvien kliinisten löydösten ja oireiden jatkumiseen. Sen varmistamiseksi, että riittävä testosteronitaso on saavutettu, testosteroni tulee mitata seerumista aikaisin aamulla ennen seuraavan annoksen antamista, noin 7-14 päivää hoidon aloittamisesta. Tällä hetkellä ei ole yksimielisyyttä siitä, mikä on testosteronin normaalipitoisuus eri ikäkausina. Nuorilla miehillä, joilla sukuhormonin erityis on normaalia, testosteroni on noin 300 – 1000 ng/dL (10,4 – 34,6 nmol/L). On kuitenkin huomioitava, että ikääntyneillä fysiologiset testosteronipitoisuudet ovat matalampia. Jos seerumin testosteronitaso on normaalitason alapuolella, voidaan päivittäin annettavaa testosteroniannosta nostaa 50 mg:sta (yksi putki) 100 mg:aan (kaksi putkea) kerran vuorokaudessa. Hoitoajan pituuden sekä myöhempien testosteronimittausten tiheyden määrää lääkäri. Ei-viriilit potilaat voivat tarvita yhdellä putkella saatavaa hoitoa pidemmän aikaa ennen kuin annosta nostetaan tarpeen mukaan. Ensimmäisen annoksen sovittamisen jälkeen voi milloin tahansa hoidon aikana olla tarvetta pienentää annosta, jos seerumin testosteronitasot nousevat normaalin tason ylärajan yli. Jos aamulla mitattu testosteronipitoisuus on normaaliarvojen yläpuolella käytettäessä Testim 50 mg:aa (yksi putki), Testimin käyttö tulisi keskeyttää. Jos seerumin testosteronitasot ovat normaalitason alapuolella, annosta voidaan lisätä, ei kuitenkaan yli 100 mg:aan vuorokaudessa.

Eri diagnostisten laboratorioiden analytyttiset arvot vaihtelevat ja siksi kaikki testosteronimittaukset tulee suorittaa samassa laboratorioissa.

Naiset

Testim ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Pediatriset potilaat

Testim ei ole tarkoitettu lapsille, eikä sen käyttöä alle 18-vuotiailla miehillä ole kliinisesti arvioitu.

Antotapa

Geeliä tulee levittää kerran vuorokaudessa, suurinpiirtein samaan aikaan joka päivä, olkapäiden ja/tai käsivarsien yläosan puhtaalle, kuivalle ja ehjälle iholle. Geeli on suositeltavaa levittää aamuisin. Aamulla peseytyvien potilaiden tulee käyttää Testimiä pesun, kylvyn tai suihkun jälkeen.

Potilaiden tulee aukaista yksi putki ja puristaa sen koko sisältö kämmenelle geelin levittämiseksi. Sen jälkeen heidän tulee välittömästi levittää geeli olkapäihinsä ja/tai käsivarsien yläosaan. Geeli tulee levittää iholle kevyesti ja ohuena kerroksena. Geeliä tulee sitten hieroa ihoon niin kauan, että geeliä ei ole enää iholla. Niiden potilaiden, joille on määrätty 100 mg:n vuorokausiannos testosteronia, tulee sitten toistaa tämä menettely toisella Testim -putkella. Kaksi putkea geeliä päivittäin tarvitsevia potilaita neuvotaan käyttämään levitysalueena kumpaakin olkapäätä (yksi putki olkapäätä kohti) ja/tai käsivarsien yläosaa. Potilaiden tulee välittömästi Testimin levittämisen jälkeen pestä kätensä huolellisesti vedellä ja saippualla. Geelin levittämisen jälkeen potilaiden tulee antaa levitysalueiden kuivua muutaman minuutin ajan ja pukeutua sen jälkeen levitysalueet peittäviin vaatteisiin.

Potilaita tulee neuvoa välttämään Testimin levittämistä genitaalialueelle.

4.3 Vasta-aiheet

Androgeenit ovat vasta-aiheisia miehillä, joilla on rintasyöpä tai joilla on tai epäillään eturauhassyöpää.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, joka on kemiallisesti syntetisoitu soijasta tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Ennen testosteronihoidon aloittamista kaikki potilaat tulee tutkia tarkoin sen varmistamiseksi, ettei heillä ole eturauhassyöpää ennen hoidon aloittamista. Rintoja ja prostataa täytyy seurata huolellisesti ja säännöllisesti suositeltuja menetelmiä käyttäen (tuseeraus ja seerumin PSA:n mittaaminen). Testosteronihoitoa saavilla potilailla tutkimukset tulee tehdä vähintään kerran vuodessa ja kahdesti vuodessa iäkkäillä potilailla sekä riskipotilailla (joilla on joko kliinisiä riskitekijöitä tai sukurasitus).

Androgeenit voivat nopeuttaa subkliinisen prostatasyövän sekä hyvänlaatuisen prostatahyperplasian etenemistä.

Luuston metastaaseja sairastavia potilaita tulee hoitaa varoen, sillä androgeenihoito saattaa aiheuttaa hyperkalsemiaa/hyperkalsiuriaa. Näillä potilailla tulee mitata säännöllisesti seerumin kalsiumpitoisuutta.

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

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.

Hyttymishäiriöt

Testosteronia on käytettävä varoen potilailla, joilla on trombofiliat tai laskimotromboemboolian riskitekijöitä, koska markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja raporteissa on näillä potilailla todettu tromboottisia tapahtumia (kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, silmän tromboosi) testosteronihoidon aikana. Laskimotromboemboolioita 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.

Testosteronia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on epilepsia tai migreeni, sillä nämä sairaudet voivat pahentua.

On julkaisuja, joissa on todettu lisääntynyt uniapnean riski testosteroniestereillä hoidetuilla hypogonadaalisilla potilailla, erityisesti jos heillä on riskitekijöitä kuten liikalihavuus tai krooninen hengitystiesairaus.

Insuliinierkkyyks voi parantua androgeeneillä hoidetuilla potilailla, joilla korvaushoidolla saadaan aikaan normaalit testosteronin plasmapitoisuudet.

Tiettyt kliiniset löydökset ja oireet, kuten ärtyisyys, hermostuneisuus, painon lisääntyminen, pitkittyneet tai tiheät erektiot voivat viitata liialliseen androgeenialtistukseen ja annoksen korjaamisen tarpeeseen.

Jos geelin levittämisaikavälillä ilmenee voimakas paikallisärsytys, hoidon tarvetta tulee arvioida ja se tulee tarvittaessa lopettaa.

Pitkäaikaista androgeenihoitoa saavilla potilailla on lisäksi seurattava säännöllisesti seuraavia laboratorioarvoja: hemoglobiini, hematokriitti, maksan toimintakokeet ja veren rasva-arvot. Testosteronitaso on mitattava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana. Lääkärin tulee säätää annos yksilöllisesti testosteronin normaalin tason takaamiseksi. Testimä ei tule käyttää hypogonadismiin viittaavien ei-spesifisten oireiden hoitoon, jos testosteronin puutosta ei ole todistettu ja jos muita syitä oireiluun ei ole suljettu pois. Testosteronin puutos tulee osoittaa selvästi kliinisillä perusteilla ja vahvistaa kahden eri aikaan tehdyn testosteronipitoisuuden määrittämisen avulla ennen minkään testosteronin korvaushoidon aloittamista, Testimin avulla tapahtuva hoito mukaan lukien.

Testim ei ole tarkoitettu miehen hedelmättömyyshoitoon tai seksuaalisen kyvyttömyyden/impotenssin hoitoon potilailla, joiden testosteronin puutosta ei ole todistettu. Hypogonadotrooppista hypogonadismia sairastavat potilaat tarvitsevat hedelmällisyyden palauttamiseksi Testim -hoidon lisäksi myös muita hoitotoimenpiteitä.

Primääriseen tai sekundaariseen hypogonadismiin vuoksi testosteronikorvaushoitoa saaville urheilijoille on kerrottava, että tämä lääke sisältää aktiivista lääkeainetta, joka voi dopingtesteissä aikaansaada positiivisen tuloksen. Androgeenit eivät sovi käytettäväksi lihasten kehittämiseen terveillä ihmisillä tai fyysisen suorituskyvyn lisäämiseen.

Testimä ei pidä käyttää naisilla sen mahdollisen virilisoivan vaikutuksen vuoksi.

Koska peseytyminen Testimin käytön jälkeen laskee testosteronitasoa, potilaita neuvotaan olemaan peseytymättä vähintään 6 tuntia Testimin levittämisen jälkeen. Kun peseytyminen tapahtuu kuuden tunnin sisällä geelin levittämisestä, testosteronin imeytyminen saattaa vähentyä.

Testim sisältää propyleeniglykolia, joka voi aiheuttaa ihon ärsytystä.

Putken sisältö on syttyvää.

Mahdollinen kulkeutuminen

Ilman varotoimenpiteitä testosteroni voi kulkeutua toisiin ihmisiin, jos levitysalueen kohdalla tapahtuu tiivis ihokontakti. Jatkuvan kontaktin seurauksena voi olla seerumin testosteronipitoisuuden suureneminen ja mahdollisia haittavaikutuksia (esim. kasvojen tai kehon karvoituksen lisääntymistä, aknea, äänen madaltumista, kuukautiskierron häiriöitä, tahaton androgenisoituminen).

Lääkärin tulee kertoa huolellisesti potilaalle testosteronin kulkeutumisen riskistä ja varotoimenpiteistä (ks. alla). Testimiä ei tulisi määrätä potilaille, joilla on selvä riski lyödä laimin turvallisuusohjeita (esimerkiksi vaikea alkoholismi, lääkkeiden väärinkäyttö, vaikeat psyykkiset sairaudet).

Testosteronin kulkeutumista voidaan välttää käyttämällä levityskohdan peittäviä vaatteita tai ottamalla suihku ennen ihokontaktia.

Sen takia suositellaan seuraavia varotoimenpiteitä:

Potilaan tulee:

- pestä kätensä huolellisesti vedellä ja saippualla geelin levittämisen jälkeen
- antaa levitysalueiden kuivua muutaman minuutin ajan ja pukeutua sitten vaatteisiin, jotka peittävät levitysalueet
- ottaa suihku ennen tilanteita, joissa ihokosketus on odotettavissa.

Henkilöiden, joita ei hoideta Testimillä, tulee:

- pestä vedellä ja saippualla ihoalue, jolle testosteronia on voinut joutua, jos hän on koskettanut levitysalueen pesemätöntä, paljasta ihoa
- ilmoittaa androgeenialtistuksen oireista, kuten aknen tai hiusmuutosten esiintymisestä.

Kumppanin turvallisuuden takaamiseksi potilaita tulisi neuvoa esimerkiksi pitämään pitkä väliaika Testimin levittämisen ja seksuaalisen kanssakäymisen välillä, käyttämään levitysalueen peittävä T-paitaa tai ottamaan suihku ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Lisäksi suositellaan käyttämään levitysalueen peittävä T-paitaa, mikäli kontakti lapsiin on mahdollinen, jotta vältettäisiin lapsen ihon kontaminaatio.

Raskaana olevien naisten täytyy välttää minkäänlaista kontaktia Testimin käyttöalueeseen. Jos kumppani on raskaana, potilaiden tulee kiinnittää erityistä huomiota käytön varotoimiin (ks. kohta 4.6).

Testim-valmisteen käytön turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla on rajallisesti tietoa. Tällä hetkellä testosteronipitoisuuden ikäspesifisistä viitearvoista ei ole yksimielisyyttä. On kuitenkin huomioitava, että fysiologisesti testosteronin pitoisuus seerumissa laskee iän myötä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun androgeeneja käytetään samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa, antikoagulanttien vaikutus voi lisääntyä. Suun kautta annettavia antikoagulantteja saavat potilaat vaativat huolellista tarkkailua, varsinkin silloin kun androgeenihoido aloitetaan tai lopetetaan.

Testosteronin samanaikainen annostelu ACTH:n (adrenokortikotropiinihormonin) tai kortikosteroidien kanssa voi lisätä ödeeman muodostusta. Näitä lääkkeitä tulee siis annostella varovasti, erityisesti potilailla, joilla on sydän- tai maksasairaus.

Laboratoriotestien yhteisvaikutukset: Androgeenit voivat vähentää tyroksiineja sitovan globuliinin tasoa, josta on seurauksena totaalisen T4-seerumin tason lasku sekä T3:n ja T4:n lisääntynyt resiniin otto. Vapaan kilpirauhashormonin taso ei kuitenkaan muutu, eikä kilpirauhasen toiminnanhäiriöstä ole olemassa kliinistä näyttöä.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Testim ei ole indisoitu naisille eikä sitä saa käyttää raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Testosteroni voi aiheuttaa tyttösiön virilisaatiota.

Raskaana olevien naisten tulee välttää ihokontaktia Testimin käyttöalueisiin.

Jos pesemätön tai paljas iho, johon on levitetty Testimiä, joutuu suoraan kosketukseen raskaana olevan naisen ihon kanssa, naisen yleinen kosketusalue tulee välittömästi pestä vedellä ja saippualla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

a. Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Testimiä verrattiin lumelääkkeeseen, tavallisimmin havaitut haittavaikutukset Testimillä hoidetuilla potilailla olivat levityskohdan punotus ja PSA:n suureneminen, joita kumpaakin tavattiin noin 4 %:lla potilaista.

b. Taulukoitu tiivistelmä haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti yleisyyden mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) - ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tiedot Testimin turvallisuudesta kumulatiivisessa altistuksessa on saatu Faasin I-III kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisestä kokemuksesta.

Seuraavassa taulukossa esitetyt haittavaikutukset on havaittu Testimillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoilletulon jälkeen.

MedDRA Elinjärjestelmä luokitus	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Yleisyys tuntematon*
Ruoansulatus-elimistö					Pahoinvointi
Yleisoireet ja antopaikassa	Annostelupaikan reaktiot	Ääreisosioiden			

todettavat haitat	(mukaanlukien punoitus, ihottuma ja kutina)	turvotus			
Maksa ja sappi					Keltaisuus ja poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
Tutkimukset	PSA-arvojen kohoaminen, hematokriitin nousu, hemoglobiinin nousu, punasolujen määrän lisääntyminen				Muuttuneet veren rasva-ainepitoisuudet, HDL-kolesterolin väheneminen ja painon nousu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Elektrolyyttimuutokset (natriumin, kloridin, kaliumin, kalsiumin, epäorgaanisten fosfaattien ja veden retentio)
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihaskrampit
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaanlukien kystat ja polyypit)					Eturauhassyöpä
Hermosto	Päänsärky				Yleistynyt parestesia
Psyykkiset häiriöt					Heikentynyt libido, ahdistus, emotionaalinen labiilius
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia (saattaa kehittyä ja jatkua potilailla joiden hypogonadismia hoidetaan testosteronilla)		Siittiökato	Tihentyneet erektiot; hypogonadismiin annettava testosteronikorvaushoito voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa pitkäkestoisia kivuliaita erektioita (priapismi) ja

		onilla)			eturauhasen poikkeavuuksia
Iho ja ihonalainen kudosis	Akne	Kutina			Erilaisia ihoreaktioita, kuten hirsutismia, alopesiaa ja seborreaa saattaa ilmetä
Verisuonisto	Hypertension paheneminen	Kuumat aallot/punastuminen			Hypertensio

*Ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella, suurin osa on markkinoille tuomisen jälkeisistä raporteista sekä testosteronin luokka-vaikutuksia.

Potilaita tulee neuvoa raportoimaan lääkärille, jos heillä esiintyy mitä tahansa seuraavista: liian usein toistuvia tai pitkittyneitä erektioita, mitä tahansa ihon värin muutoksia, nilkkojen turvotusta tai selittämätöntä pahoinvointia tai oksentelua; hengityshäiriöitä, nukkumiseen liittyvät hengityshäiriöt mukaan lukien.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

Yliannostusta kuvaavissa raporteissa Testimin annos on ollut enimmillään 150 mg. Annosta rajoittavaa toksisuutta ei ole raportoitu näistä spontaaneista tapauksista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit, ATC-koodi G03B A03

Testosteroni ja dihydrotestosteroni (DHT), endogeeniset androgeenit, vastaavat miehen sukupuolielinten normaalista kasvusta ja kehityksestä sekä toissijaisista sukupuolisista luonteenpiirteistä. Näihin vaikutuksiin kuuluvat eturauhasen kasvu ja kypsyminen, seminaalivesikkelit, siitin ja skrotum; miehen karvoituksen kehittyminen kasvoilla, rinnassa, kainaloissa ja häpyalueella; kurkunpään laajentuminen, äänen madaltuminen, muutokset kehon lihaksissa ja rasvan jakaantumisessa.

Testosteronin riittämätön erittyminen, jonka syynä on testikulaarinen häiriö, aivolisäkkeen patologia, tai gonadotropiinin tai luteinisoivaa hormonia vapauttavan hormonin puutos, aiheuttaa miehillä hypogonadismia ja seerumin testosteronitason alhaisuutta. Alhaiseen testosteronitasoon liittyviä oireita ovat seksuaalisen halun väheneminen, mihin liittyy tai ei liity impotenssia, väsymistä, lihasmassan vähentymistä, alakuloisuutta, ja sekundaaristen sukupuoleen liittyvien ominaisuuksien heikkenemistä. Testosteronitason palauttaminen normaalitason rajoihin voi ajan mittaan lisätä lihasmassaa sekä parantaa mielialaa, seksuaalista halukkuutta, libidoa ja seksuaalitoimintoja, seksuaalista suorituskykyä ja spontaanien erektioiden määrää.

Kun testosteronia annetaan normaaleille miehille, endogeenisen testosteronin vapautuminen voi vähentyä aivolisäkkeen luteinisoivan hormonin (LH) inhibition kautta (feedback-vaikutus). Eksogeenisten androgeenien suuria annoksia käytettäessä spermatogeneesi voi myös olla heikentynyt aivolisäkkeen follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) inhibition takia.

Androgeenien anto aiheuttaa natriumin, typen, kaliumin ja fosforin retentiota sekä virtsan kautta tapahtuvan kalsiuminerityksen vähentymistä. Androgeenien on raportoitu lisäävän proteiinien anabolialaa ja vähentävän niiden katabolialaa. Typpitasapaino paranee vain, kun kaloreita ja proteiineja on nautittu riittävä määrä. Androgeenien on raportoitu stimuloivan veren punasolujen tuotantoa tehostamalla erytropoietiin tuotantoa.

5.2 Farmakokineetikka

Ihon pintaan levitetty Testim kuivuu hyvin nopeasti. Iho toimii varastona, josta testosteroni hitaasti vapautuu verenkiertoon.

Kun iholle levitettiin 50 mg tai 100 mg Testimiä kerran vuorokaudessa aikuisille miehille, joiden varhain aamulla mitattu testosteronipitoisuus on ≤ 300 ng/dL, 30., 60. ja 90. päivänä hoidon aloittamisen jälkeen tehdyt mittaukset vahvistivat, että seerumin testosteronipitoisuudet yleensä pysyvät normaalirajojen sisällä.

Imeytyminen

Kun hypogonadaalisille miehille annettiin 50 mg Testimiä/vrk, C_{avg} oli 365 ± 187 ng/dL ($12,7 \pm 6,5$ nmol/L), C_{max} oli 538 ± 371 ng/dL ($18,7 \pm 12,9$ nmol/L) ja C_{min} oli 223 ± 126 ng/dL ($7,7 \pm 4,4$ nmol/L), vakaan tilan aikana mitattuna. Vastaavat pitoisuudet annoksen 100 mg Testimiä/vrk jälkeen olivat $C_{avg} = 612 \pm 286$ ng/dL ($21,3 \pm 9,9$ nmol/L), $C_{max} = 897 \pm 566$ ng/dL ($31,1 \pm 19,6$ nmol/L) ja $C_{min} = 394 \pm 189$ ng/dL ($13,7 \pm 6,6$ nmol/L). Steady-state-taso saavutetaan 7. päivään mennessä. Se voidaan saavuttaa aiemminkin, mutta tätä aikaa ei ole määritetty kliinisissä tutkimuksissa.

Nuorilla miehillä, joilla sukurauhasten toiminta on normaali, seerumin testosteronipitoisuudet ovat 300 – 1000 ng/dL ($10,4 - 34,6$ nmol/L).

Seerumin testosteronipitoisuuksien mittaaminen voi vaihdella laboratoriosta ja mittausmenetelmästä riippuen (ks. kohta 4.2).

Jakaantuminen

Verenkierrossa testosteroni on pääasiassa kiinnittyneenä seerumissa sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin. Testosteronin albumiiniin sitoutuva fraktio erottuu helposti albumiinista ja sen oletetaan olevan bioaktiivinen. Testosteronin SHBG:hen sitoutuvan osan ei katsota olevan biologisesti aktiivinen. Noin 40 % plasmassa olevasta testosteronista on sitoutunut SHBG:hen, 2 % on sitoutumatonta (vapaata) ja loput on sitoutuneena albumiiniin ja muihin proteiineihin.

Biotransformaatio

Kuten kirjallisuudessa on raportoitu, testosteronin puoliintumisaika vaihtelee huomattavasti, ja on 10 - 100 minuuttia.

Testosteroni metaboloituu erilaisiin 17-ketosteroideihin kahta eri reittiä. Testosteronin pääasialliset aktiiviset metaboliitit ovat estradioli ja dihydrotestosteroni (DHT). Testosteroni metaboloituu DHT:ksi steroidi 5 α -reduktaasin avulla; sitä on ihossa, maksassa ja miehen urogenitaalikanavassa. DHT sitoutuu SHBG:hen voimakkaammin kuin testosteroni. Monissa kudoksissa testosteronin aktiviteetti on riippuvainen sen reduktiosta DHT:hen, joka sitoutuu sytosolin reseptoriproteiineihin. Steroidi-reseptori –kompleksi kulkeutuu tumaan, jossa se panee alulle transkription sekä androgeenin toimintaan liittyviä solumuutoksia. Lisääntymiseen liittyvissä kudoksissa DHT metaboloituu edelleen 3- α - ja 3- β -androstaanedioliksi.

Testosteronin inaktivaatiota esiintyy pääasiassa maksassa.

DHT-pitoisuudet lisääntyivät Testim-hoidon aikana. 90 vuorokauden hoidon jälkeen, keskimääräiset DHT-pitoisuudet pysyivät Testimillä hoidettujen potilaiden normaalirajojen sisällä.

Eliminaatio

Noin 90 % lihakseen annetusta testosteronista erittyy virtsaan testosteronin ja sen metaboliittien glukuron- ja rikkihapon konjugaatteina. Noin 6 % annoksesta erittyy ulosteeseen, pääasiassa konjugaatioitumattomassa muodossa.

Erityiset potilasryhmät

Testimillä hoidetuilla potilailla ei havaittu iästä tai hypogonadismin syystä aiheutuvia keskimääräisen testosteronipitoisuuden eroja päivittäisen seerumin vakaan tilan aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu muita kuin niitä vaikutuksia, jotka voidaan selittää Testimin hormonivaikutuksista johtuviksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi, pentadekalaktoni, karbomeeri 980, karbomeerikopolymeeri,propyleeniglykoli, glyseroli, makrogoli 1000, etanoli, trometamoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Tämä lääkevalmiste on herkästi syttyvää. Suojattava suoralta auringonvalolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Testim toimitetaan kerta-annoksina alumiinisissa, epoksifenolilla vuoratuissa, kierrekorkilla varustetuissa putkissa, joista jokainen sisältää 5 g geeliä. Putket on pakattu laatikoihin, joissa kussakin on 7, 14, 30 tai 90 putkea.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Endo Ventures Limited
First Floor, Minerva House
Simmons Court Road
Ballsbridge,
Dublin 4,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19237

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.1.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.01.2020