

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Testavan 20 mg/g transdermaaligeeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää 20 mg testosteronia. Yksi pumpun painallus annostelee 1,15 grammaa (1,25 ml) geeliä, mikä vastaa 23 mg testosteronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi gramma geeliä sisältää 0,2 g propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Transdermaaligeeli.

Homogeeninen, läpikuultava tai hieman opaalinhohtoinen geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Testosteroni-korvaushoito aikuisten miesten hypogonadismiin hoitoon, kun testosteronin puutos on varmistettu kliinisen kuvan ja biokemiallisten tutkimusten avulla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet

Suosittelava Testavan-aloitusannos on 23 mg testosteronia (yksi pumpun painallus) kerran päivässä. Oikean annoksen varmistamiseksi seerumin testosteronitasoja tulee mitata säännöllisesti ja annosta säätää seerumin normaalien testosteronipitoisuuksien ylläpitämiseksi (ks. kohta 4.4.).

Seerumin testosteronipitoisuus tulee mitata 2-4 tunnin kuluttua annostuksesta noin 14 ja 35 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta tai annoksen säätämisestä. Jos seerumin testosteronipitoisuus on alle 17,3 nmol/l (500 ng/dl), Testavan-vuorokausiannosta voidaan suurentaa yhdellä pumpun painalluksella. Jos seerumin testosteronipitoisuus on yli 36,4 nmol/l (1050 ng/dl), Testavan-vuorokausiannosta voidaan pienentää yhdellä pumpun painalluksella.

Annoksen säätämisen tulee perustua sekä seerumin testosteronitasoihin että testosteronipuutokseen liittyviin kliinisiin merkkeihin ja oireisiin.

Iäkkäät potilaat

Sama annostus kuin aikuisilla. Tulee kuitenkin huomioida, että fysiologisesti testosteronin pitoisuudet alenevat iän myötä (ks. kohta 4.4.).

Suurin suositeltava annos

Suurin suositeltava annos on 69 mg testosteronia/vrk, mikä vastaa kolmea pumpun painallusta.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty tämän valmisteen tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siten testosteronikorvaushoidon käytössä tulee näillä

potilailla noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4). Testavan-hoidon jälkeen testosteronipitoisuudet ovat vastaavanlaiset miehillä, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta kuin miehillä, joilla munuaisten toiminta on normaali (ks. kohta 5.2).

Naiset

Testavan ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisilla.

Pediatriset potilaat

Testavan ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla eikä sitä ole kliinisesti arvioitu alle 18-vuotiailla miehillä.

Antotapa

Levitetään iholle.

Testavan on geeli, joka levitetään olkavarteen tai hartiaan applikaattorilla. Potilaille tulee kertoa, että geeliä ei tule levittää sormilla tai käsillä.

Uuden pumpun esivalmistelu

Oikean annostuksen varmistamiseksi potilaita tulee neuvoa esivalmistelemaan uusi pumppu ennen sen ensimmäistä käyttökertaa painamalla pumpun päätä alas paperipyyhkeen päällä kunnes pumpusta tulee geeliä. Ensimmäinen ja seuraavat kaksi geeliannosta sekä käytetty paperipyyhe tulee hävittää turvallisesti.

Annustus

Testavan annostellaan kerran päivässä suunnilleen samaan aikaan, mieluiten aamulla, puhtaalle, kuivalle ja ehjälle olkavarren tai hartian iholle applikaattorin avulla. Imeytyvä testosteroniannos on pienempi, jos Testavan annostellaan vatsan tai reiden iholle, joten annostuspaikan vaihtamista ei tämän vuoksi suositella (ks. kohta 5.2).

Jotta geeli voidaan annostella applikaattorin kannen poistamisen jälkeen, pumppua tulee painaa kerran kokonaan alas, siten että suutin osoittaa applikaattorin pintaa kohti. Potilaita tulee neuvoa painamaan applikaattorille vain yksi pumpun painallus kerrallaan. Applikaattoria käytetään geelin annostelemiseen tasaisesti koko olkavarren tai hartian ihoalueelle samalla varmistaen, että geeliä ei siirry käsiin. Jos vuorokausiannokseksi on määrätty useampi kuin yksi pumpun painallus, toimenpide toistetaan toisen olkavarren tai hartian iholle.

Annos	Käyttötapa
23 mg (1 pumpun painallus)	Le vitä yksi pumpun painallus olkavarteen/hartiaan.
46 mg (2 pumpun painallusta)	Le vitä yksi pumpun painallus olkavarteen/hartiaan. Le vitä toinen pumpun painallus toisen puolen olkavarteen/hartiaan.
69 mg (3 pumpun painallusta)	Le vitä yksi pumpun painallus olkavarteen/hartiaan. Le vitä toinen pumpun painallus toisen puolen olkavarteen/hartiaan. Le vitä vielä kolmas pumpun painallus ensimmäisen puolen olkavarteen/hartiaan.

Applikaattorin puhdistus

Käytön jälkeen tulee applikaattori puhdistaa paperipyyhkeellä ja suojakansi kiinnittää takaisin applikaattoriin. Käytetty paperipyyhe tulee hävittää turvallisesti ja valmiste säilyttää lasten ulottumattomissa.

Annostelun jälkeen

Jos geeliin on koskettu käsin annostelun aikana, potilaiden tulee pestä kädet vedellä ja saippualla heti Testavan-valmisteen levityksen jälkeen.

Potilaille tulee kertoa, että annostuskohdan pitää antaa kuivua täysin ennen pukeutumista.

Potilaiden tulee odottaa vähintään 2 tuntia ennen suihkua, uimista tai kylpemistä, jotta testosteronin imeytyminen ei heikkenisi (ks. kohta 4.4).

Potilaiden tulee käyttää vaatekassaa, joka peittää annostuspaikan, jotta estetään aineen tahaton siirtyminen toisiin henkilöihin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, propyleeniglykolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Todettu tai epäilty rinta- tai eturauhassyöpä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Testavan-valmistetta tulee käyttää vain, jos miehen hypogonadismi on todettu ja jos muu, oireita aiheuttava etiologia on poissuljettu ennen hoidon aloitusta. Testosteronin puutos tulee osoittaa selkeästi kliinisesti (sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien taantuminen, kehon koostumuksen muutos, astenia, libidon heikkeneminen, erektiohäiriö jne.) ja vahvistaa kahdella erillisellä veren testosteronipitoisuuden mittauksella ennen testosteronikorvaushoidon aloittamista, mukaan lukien Testavan-hoito.

Ennen testosteronikorvaushoidon aloittamista kaikille potilaille tulee tehdä perusteellinen lääkärintutkimus, jolla poissuljetaan olemassa olevan eturauhassyövän riski.

Eturauhasta ja rintoja tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti suositeltujen menetelmien mukaisesti (tuseeraus ja seerumin prostataspesifisen antigeenin (PSA) määrittäminen) testosteronihoitoa saavilla potilailla vähintään kerran vuodessa, ja kahdesti vuodessa iäkkäillä ja riskipotilailla (potilaat, joilla kliinisiä tai perinnöllisiä tekijöitä).

Testosteronipitoisuudet tulee tarkistaa hoidon alussa ja säännöllisin välein hoidon aikana. Kliinikkojen tulee sovittaa annos yksilöllisesti normaalien testosteronitasojen ylläpitämiseksi. Tietyt kliiniset merkit, kuten ärtyisyys, hermostuneisuus, painon nousu, pitkittyneet tai usein toistuvat erektiot, saattavat viitata liialliseen androgeenialtistukseen, jolloin annoksen sovittaminen on tarpeen.

Androgeenit saattavat nopeuttaa oireettoman eturauhassyövän etenemistä ja eturauhasen hyvänlaatuaista liikakasvua.

Testavan-valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta syöpäpotilailla, joilla on luustometastaaseista johtuva hyperkalsemia (ja siihen liittyvän hyperkalsiurian) riski. Seerumin kalsiumpitoisuuksien säännöllistä seurantaa suositellaan näille potilaille.

Testavan ei ole tarkoitettu miehen hedelmättömyyden tai impotenssin hoitoon.

Testavan-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta on rajallisesti kokemusta yli 65-vuotiailla potilailla. Tällä hetkellä testosteronin ikäspesifisistä viitearvoista ei ole minkäänlaista konsensusta. Tulee kuitenkin huomioida, että fysiologisesti seerumin testosteronipitoisuudet pienenevät iän myötä.

Testosteroni voi kohottaa verenpainetta ja Testavan-valmisteen käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta miehillä, joilla on kohonnut verenpaine.

Vaikeaa sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoimintaa tai iskeemistä sydänsairautta sairastavilla potilailla testosteronihoito voi aiheuttaa vaikeita komplikaatioita, joille on ominaista turvotus yhdessä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kanssa tai ilman sitä. Tällaisessa tapauksessa hoito tulee lopettaa heti.

Hyytymishäiriöt

Testosteronia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on trombofili (veritulppataipumus) tai laskimotromboemboolian 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.

Testosteronin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus, epilepsia tai migreeni, sillä nämä sairaudet saattavat pahentua.

Hoidettaessa hypogonadismia testosteroniestereillä on raportoitu uniapnean riskin suurenemista, erityisesti niillä miehillä, joilla oli ylipainon tai kroonisen hengityselinsairauden kaltaisia riskitekijöitä.

Jos potilaalle kehittyi vaikea annostuskohdan reaktio, hoito tulee arvioida uudelleen ja tarpeen vaatiessa lopettaa.

Pitkäaikaista androgeenihoitoa käyttävillä potilailla tulee seurata myös seuraavia laboratorioarvoja säännöllisesti: hemoglobiini, hematokriitti, maksan toimintakokeet ja veren rasva-arvot.

Testavan-valmistetta ei tule käyttää naisilla mahdollisten virilisoivien vaikutusten vuoksi.

Koska peseytyminen Testavan-valmisteen käytön jälkeen pienentää testosteronin pitoisuutta, potilaita kehoitetaan välttämään peseytymistä tai suihkua vähintään 2 tunnin ajan Testavan-valmisteen annostelun jälkeen. Jos potilas peseytyy ennen kuin valmisteen levittämisestä on kulunut 2 tuntia, testosteronin imeytyminen saattaa heikentyä.

Testavan sisältää propyleeniglykolia, joka saattaa ärsyttää ihoa.

Alkoholipohjaiset valmisteet, mm. Testavan, ovat syttyviä; tämän vuoksi avotulta, liekkejä ja tupakointia tulee välttää kunnes geeli on kuivunut.

Lääkeaineen siirtymisen mahdollisuus

Ilman varotoimia testosteronigeeliä saattaa siirtyä toisten henkilöiden iholle ihokontaktissa, mikä johtaa seerumin suurentuneisiin testosteronipitoisuuksiin ja mahdollisesti haittavaikutuksiin (esim. kasvojen ja/tai kehon karvoituksen lisääntyminen, akne, äänen mataloituminen, kuukautiskierron häiriöt), jos kontakti toistuu (tahaton androgenisaatio).

Lääkärin tulee kertoa potilaalle tarkoin testosteronin siirtymisen riskistä ja sen ehkäisystä (ks. alla). Testavan-valmistetta ei tule määrätä potilaille, joilla on merkittävä turvaohjeisiin sitoutumattomuuden riski (esim. vaikea alkoholismi, huumeidenkäyttö, vaikeat psykiatriset häiriöt).

Geelin siirtyminen voidaan välttää käyttämällä vaatetusta, joka peittää annostusalueen ja käymällä suihkussa ennen ihokontaktia.

Seuraavia varotoimia suositellaan:

Ohjeet potilaalle:

- potilaan ei tule käyttää annosteluun käsiä vaan applikaattoria pienentääkseen toissijaista testosteronille altistumisen riskiä.

- jos potilas koskee geeliin käsillä annostelun aikana, hänen tulee pestä kädet heti sen jälkeen perusteellisesti saippualla ja vedellä.
- kun geeli on kuivunut, annostusalue peitetään vaatepuksella.
- potilaan tulee käydä suihkussa ennen tilanteita, joissa ihokontakti toisen henkilön kanssa on odotettavissa.

Ohjeet muille henkilöille, joita ei hoideta Testavan-valmisteella:

- mikäli henkilö joutuu kontaktiin annostusalueen kanssa, jota ei ole pesty tai peitetty vaatepuksella, kontaktiin joutunut ihoalue tulee pestä mahdollisimman pian saippualla ja vedellä.
- Henkilölle tulee kertoa liiallisen androgeenialtistuksen aiheuttamien merkkien kehittymisestä, esim. akne tai karvoituksen muutos.

Kumppanin turvallisuuden parantamiseksi potilaita tulee neuvoa esimerkiksi käyttämään annostuspaikan peittävää T-paitaa fyysisen kontaktin aikana tai käymään suihkussa ennen yhdyntää.

Lisäksi on suositeltavaa käyttää annostuspaikan peittävää T-paitaa oltaessa kontaktissa lasten kanssa, jotta vältetään kontaminaatoriski lasten iholla.

Raskaana olevien naisten pitää välttää kaikkea kontaktia kohtiin, joihin Testavan-valmistetta on annosteltu. Mikäli kumppani on raskaana, potilaan tulee kiinnittää erityistä huomiota käyttöön liittyviin varotoimiin (ks. kohta 4.6).

Potilaita pitää kehottaa vähentämään vartaloemulsioiden ja aurinkovoiteiden käyttöä annostuspaikassa Testavan-geelin käytön aikana ja heti sen jälkeen.

Laboratorioarvoihin liittyvät yhteisvaikutukset: Androgeenit voivat pienentää tyroksiinia sitovien globuliinien pitoisuuksia, mikä johtaa seerumin kokonaistyroksiinipitoisuuden (T4) pienenemiseen ja trijodotyroniinin (T3) ja T4:n lisääntyneeseen resiinikertymään. Vapaa kilpirauhashormonin pitoisuus pysyy muuttumattomana eikä kilpirauhasen vajaatoiminnasta ole kliinistä näyttöä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Annettaessa androgeeneja samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa antikoagulanttivaikutus voi kasvaa. Suun kautta otettavia antikoagulantteja käyttävien potilaiden INR-arvoa tulee seurata huolellisesti, erityisesti kun androgeenihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Testosteronin ja adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) tai kortikosteroidien samanaikainen annostelu voi suurentaa turvotuksen todennäköisyyttä; siten näiden lääkkeiden annostelussa tulisi noudattaa varovaisuutta, erityisesti potilailla, joilla on sydän-, munuais- tai maksasairaus.

Insuliiniherkkyyden paranemista voi ilmaantua androgeenihoitoa saaville potilaille, jotka saavuttavat korvaushoidolla normaalit plasman testosteronipitoisuudet.

Yhteisvaikutustutkimuksia vartaloemulsioiden ja aurinkovoiteiden kanssa ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Testavan on tarkoitettu käytettäväksi vain miehillä.

Testavan-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia miehen hedelmällisyyden arvioimiseksi. Spermatogeneesi voi estyä korjautuvasti Testavan-valmisteella (ks. kohta 5.3).

Raskaana olevien naisten tulee välttää ihokontaktia Testavan-valmisteen annostuspaikkaan (ks. kohta 4.4).

Mikäli pesemätön tai paljas iho, jolle Testavan-valmistetta on levitetty, pääsee suoraan kontaktiin raskaana olevan naisen ihon kanssa, ihoalue tulee heti pestä saippualla ja vedellä.

Testosteroni voi vaikuttaa virilisoivasti sikiöön.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Testavan-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset korkeintaan 9 kuukautta kestäneissä vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa olivat annostuspaikan reaktiot (4 %) mukaan lukien: ihottuma, punoitus, kutina, dermatiitti, kuivuus ja ihoärsytys. Valtaosa näistä reaktioista oli lieviä tai keskivaikkeitä.

b. Haittavaikutusten yhteenveto

Seuraavassa taulukossa on esitetty vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa Testavan-valmisteella raportoidut haittavaikutukset. Kaikki raportoidut haittavaikutukset, joiden epäillään liittyvän hoitoon, on luetteloitu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan seuraavasti: yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); harvinaiset ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$).

Testavan-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut lääkkeeseen liittyvät haittavaikutukset (vähintään yksi tapaus, N=379)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	<u>Yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)</u>	<u>Harvinaiset ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)</u>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Annostuspaikan reaktio (mm. ihottuma, punoitus, kutina, dermatiitti, kuivuus ja ihoärsytys)	
Tutkimukset	Suurentunut veren triglyseridipitoisuus /hypertriglyseridemia, suurentunut PSA, suurentunut hematokriitti	Suurentunut hemoglobiini
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	
Hermosto		Päänsärky

Alla olevassa taulukossa on esitetty kirjallisuuden ja spontaanien testosteronigeeleistä tehtyjen raporttien perusteella muut tunnetut haittavaikutukset:

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset – suositeltava termi
Veri- ja imukudos	Polysytemia, anemia
Psykiatriset	Unettomuus, masennus, ahdistuneisuus, aggressio, hermostuneisuus, vihamielisyys
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus, parestesia
Verisuonisto	Kuumat aallot (vasodilaatio), syvä laskimotukos

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, uniapnea
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Iho ja ihonalaiskudos	Erilaiset ihoreaktiot, mm. akne, seborrea ja hiustenlähtö (alopecia), hikoilu, runsaskarvaisuus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Luusto-/lihaskipu, lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaamisongelmat, virtsateiden tukkeuma
Sukupuolielimet ja rinnat	Gynekomastia, voimistunut erektio, kivesten häiriöt, oligospermia, eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, libidon muutokset (on yleistä, että suuriannoksinen testosteronihoito korjautuvasti estää tai heikentää spermatogeneesia pienentäen siten kivesten kokoa; hypogonadismin testosteronikorvaushoito voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa pysyviä, kivuliaita erektioita (priapismi), eturauhasen poikkeavuuksia, eturauhassyöpää*)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus, huonovointisuus, annostuspaikan reaktio. Suuriannoksinen tai pitkäaikainen testosteronin annostelu lisää toisinaan nesteretentiota ja turvotusta; yliherkkyysoireita saattaa esiintyä.
Tutkimukset	Painon nousu, PSA-arvon, hematokriitin, veren punasolumäärän tai hemoglobiinin kohoaminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Elektrolyyttimuutokset (natriumin, kloridin, kaliumin, kalsiumin, epäorgaanisen fosfaatin ja veden retentio) suuriannoksinen ja/tai pitkittyneen hoidon aikana.
Maksa ja sappi	Keltatauti ja maksan toimintakokeiden poikkeavuudet.

* Tiedot testosteronihoitoon liittyvästä eturauhassyövän riskistä ovat epävarmoja.

Koska valmiste sisältää alkoholia, se saattaa usein käytettynä ärsyttää ja kuivattaa ihoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Testavan-valmisteella ei ole kliinisissä tutkimuksissa raportoitu yhtään yliannostustapausta.

Oireet

Kliiniset merkit, kuten ärtyneisyys, hermostuneisuus, painon nousu, pitkittyneet tai usein toistuvat erektiot, voivat viitata androgeenin yliantistukseen, ja seerumin testosteronipitoisuudet tulisi tällöin mitata.

Hoito

Yliannostuksen hoito koostuu Testavan-valmisteen käytön keskeyttämisestä yhdessä asiaankuuluvan oireenmukaisen ja tukevan hoidon kera.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit
ATC-koodi: G03BA03

Endogeeniset androgeenit testosteroni ja dihydrotestosteroni (DHT) vastaavat miehen sukuelinten normaalista kasvusta ja kehityksestä ja sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien ylläpidosta. Näitä vaikutuksia ovat mm. eturauhasen, rakkularauhasen, peniksen ja kivespussin kasvu ja kehittyminen; miehen parrankasvu kasvojen alueella ja karvoituksen kehittyminen rintaan, kainaloihin ja häpyalueelle; kurkunpään laajentuminen, äänihuulen paksuuntuminen, lihaksiston ja rasvan jakautumisen muutokset kehossa.

Kivesten vajaatoiminnasta, aivolisäkkeen patologiasta tai gonadotropiinin tai luteinisoivaa hormonia vapauttavan hormonin puutoksesta johtuva riittämätön testosteronin erittyminen johtaa miehen hypogonadismiin ja alhaisiin seerumin testosteronipitoisuuksiin. Pieniin testosteronipitoisuuksiin liittyviä oireita ovat mm. seksuaalivietin heikkeneminen, toisinaan impotenssiin yhdistyneenä, väsymys, lihasmassan väheneminen, alavireisyys ja sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien taantuminen.

Testosteronitasojen palauttaminen normaalialueelle saattaa ajan myötä parantaa lihasmassaa, mielialaa, seksuaaliviettiä, libidoa ja seksuaalista toimintaa mukaan lukien seksuaalinen toimintakyky ja spontaanien erektioiden lukumäärä.

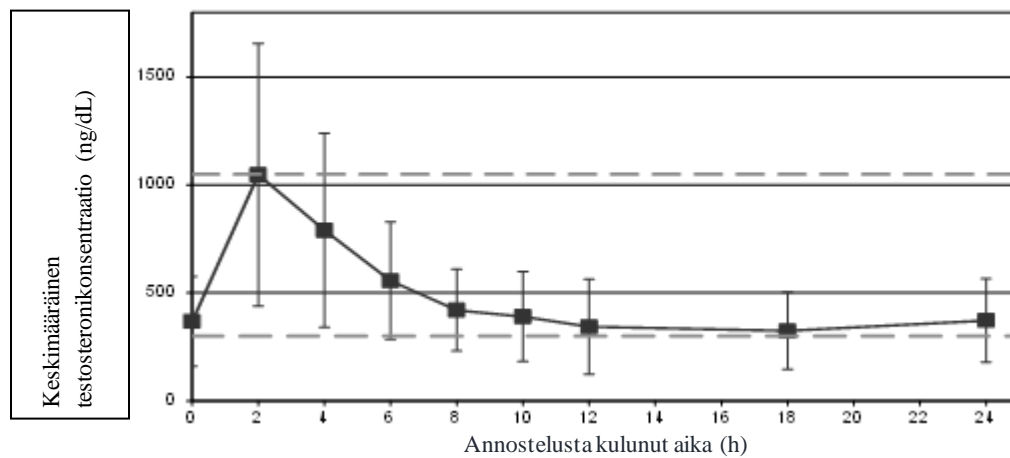
Annosteltaessa testosteronia eksogeenisesti normaaleille miehille, endogeeninen testosteronin vapautuminen voi vähentyä aivolisäkkeen luteinisoivan hormonin (LH) feedback-eston kautta. Suurilla eksogeenisten androgeenien annoksilla spermatogeneesi voi myös estyä aivolisäkkeen follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) eston kautta.

Androgeenin annostelu aiheuttaa natriumin, typen, kaliumin ja fosforin retentiota ja vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan. Androgeenien on raportoitu lisäävän proteiinanabolialia ja vähentävän proteiinikataboliaa. Typpitasapaino paranee vain riittävällä kalorien ja proteiinin saannilla. Androgeenien on raportoitu stimuloivan punasolutuotantoa, koska ne tehostavat erytropoietiniin tuotantoa.

5.2 Farmakokineetiikka

Testavan annostelee fysiologisia määriä testosteronia, mikä aiheuttaa verenkiertoon normaalin terveen miehen pitoisuutta vastaavan testosteronipitoisuuden (ts. 300-1050 ng/dl). Testavan-valmistetta arvioitiin avoimessa 120 päivän pituisessa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus 000127), johon osallistui 159 testosteronin puutoksesta kärsivää 18-75-vuotiasta miestä (keski-ikä 54,1 v). Miehet olivat valkoihoisia (77 %), tummaihoisia (20 %), aasialaisia (2 %) tai moniroituisia (1 %). Vaiheen 3 tutkimuksessa 90 päivän hoitjakson lopussa (jonka aikana Testavan-annosta voitiin säätää testosteronin kokonaispitoisuuksien perusteella), 76,1 % :lla miehistä keskimääräiset testosteronipitoisuudet 24 tunnin jakson ajan (C_{ave}) olivat normaalialueella (300 – 1050 ng/dl).

Keskimääräinen testosteronin pitoisuusprofiili 90 päivän kohdalla on esitetty [Kuva 1](#) ja [Taulukko 1](#) on yhteenvedo kokonaistestosteronin farmakokineettisistä parametreista 90 päivän kohdalla kullekin Testavan-annokselle.



Kuva 1 Testosteronin keskimääräiset \pm SD pitoisuudet seerumissa 90 päivän kuluttua Testavan-annoksen säätämisestä

Taulukko 1 Kokonaistestosteronin farmakokineettiset parametrit 90 päivän kuluttua annoksen säätämisestä, tutkimus 000127:n täydellinen analyysisarja

Testavan-annos 90. päivänä	N	C_{min} (ng/dl)	C_{ave} (ng/dl)	C_{max} (ng/dl)	T_{max} (h)
		Keskiarvo \pm SD	Keskiarvo \pm SD	Keskiarvo \pm SD	Mediaani
23 mg	5	191 \pm 49	368 \pm 121	721 \pm 254	4,02
46 mg	45	277 \pm 140	506 \pm 207	1228 \pm 640	2,02
69 mg	89	229 \pm 82	438 \pm 164	1099 \pm 595	2,08

C_{min} : pienin pitoisuus; C_{ave} : keskimääräinen pitoisuus 24 tunnin jakson aikana; C_{max} : huippupitoisuus; T_{max} : aika, jossa huippupitoisuus saavutetaan; SD: standardipoikkeama

Imeytyminen

Testosteroni annostellaan Testavan-valmisteesta transdermaalisesti ja T_{max} (mediaani) on noin 2-4 tuntia annostelun jälkeen. Testosteronin kokonaispitoisuudet palaavat annosta edeltävälle tasolle noin 12 tuntia annostelun jälkeen eikä kumuloitumista esiinny käytettäessä valmistetta 10 päivän ajan kerran päivässä. Valmisteen levittäminen olkavarteen tai hartiaan aiheuttaa suuremmat seerumin testosteronipitoisuudet kuin vatsan tai reiden sisäpinnan iholla käytettynä. Keskimääräinen C_{max} oli 926, 451 ja 519 ng/dL ja keskimääräinen C_{ave} vastaavasti 557, 372 ja 395 ng/dL.

Vaiheen 2 tutkimustulokset osoittavat, että testosteronin kokonaispitoisuudet suurenevat annoksen nostamisen myötä, kun Testavan-valmistetta käytetään kerran päivässä annoksina 23, 46 ja 69 mg.

Jakautuminen

Verenkierrossa testosteroni sitoutuu pääasiassa sukuhormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin. Albumiiniin sitoutunut testosteronifraktio vapautuu helposti albumiinista ja sen oletetaan olevan biologisesti aktiivinen. SHBG:hen sitoutunutta osaa testosteronista ei pidetä biologisesti aktiivisena. Noin 40 % plasman testosteronista sitoutuu SHBG:hen, 2 % pysyy sitoutumattomana (vapaana) ja loppuosa sitoutuu albumiiniin ja muihin valkuaisaineisiin.

Biotransformaatio

Kuten kirjallisuudessa on raportoitu, testosteronin puoliintumisaika vaihtelee huomattavasti, aina 10:stä 100:aan minuuttia.

Testosteroni metaboloituu erilaisiksi 17-ketosteroideiksi kahden erilaisen reitin kautta. Testosteronin aktiivisia päämetaboliitteja ovat estradioli ja dihydrotestosteroni (DHT).

Eliminaatio

Noin 90 % lihakseen annetusta testosteronista erittyy virtsaan testosteronin ja sen metaboliittien glukuroni- ja rikkihappokonjugaatteina; noin 6 % annoksesta erittyy ulosteeseen, pääosin konjugoitumattomassa muodossa.

Suihkun vaikutus

Suihkussa käynti 1 ja 2 tuntia Testavan-valmisteen annostuksen jälkeen pienensi C_{ave} :a 19,2 % ja 14,3 %, vastaavasti, verrattuna miehiin, jotka eivät käyneet suihkussa Testavan-valmisteen annostuksen jälkeen. Suihkussa käynti 6 tuntia Testavan-valmisteen annostuksen jälkeen ei pienentänyt C_{ave} :a.

Munuaisten toiminta

Testosteronin C_{ave} ja C_{max} olivat samanlaiset henkilöillä, joilla on normaali munuaisten toiminta ja henkilöillä, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoa ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisissa tutkimuksissa on osoitettu vain vaikutuksia, jotka ovat selitettävissä Testavan-valmisteen hormoniprofiilin pohjalta.

Jyrsijöillä ja kädellisillä tehdyt fertiilitutkimukset ovat osoittaneet, että testosteronihoito voi heikentää uroksen hedelmällisyyttä suppressoimalla spermatogeneesiä annosriippuvaisesti.

Testosteronin on todettu olevan ei-mutageeninen *in vitro* käytettäessä käänteismutaatiomallia (Ames-testi) tai kiinanhamsterin munasarjasolulinjaa. Androgeenihoidon ja tiettyjen syöpämuotojen välinen yhteys on todettu laboratorioeläimillä. Rotista saadut tiedot ovat osoittaneet eturauhassyövän ilmaantuvuuden suurentuneen testosteronihoidon jälkeen.

Sukuhormonien tiedetään edistävän tiettyntyyppisten, karsinogeenisten aineiden indusoimien kasvainten kehittymistä. Näiden löydösten ja todellisen riskin välistä korrelaatiota ei ole osoitettu ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %)
Vesi, puhdistettu
Propyleeniglykoli (E 1520)
Dietyleeniglykolimonoetyylieetteri
Karbomeeri 980
Trolamiini
Dinatriumedetaatti

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)

Testavan toimitetaan moniannospakkauksessa, joka sisältää annospumpun ja laminaattifoliopussin pullossa sekä applikaattorin, jossa on hygieeninen kansi. Pumppu on polypropyleenia, eteenipropyleenidieenimonomeeria ja ruostumatonta terästä ja pussi on polyetyleni/polyetyleenitereftalaatti/alumiini/polyetyleenilaminaattia jäykässä polypropyleenipullossa.

Valmiste on saatavilla yhden tai kolmen pumpun moniannospakkauksessa. Yksi pumppu sisältää 85,5 g geeliä ja kokonaismäärä on 56 annosta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34955

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.5.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Testavan 20 mg/g transdermal gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller 20 mg testosteron. Ett tryck på pumpen ger 1,15 g (1,25 ml) gel innehållande 23 mg testosteron.

Hjälpämne med känd effekt

Ett gram gel innehåller 0,2 g propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Transdermal gel.

Homogen, genomskinlig till lätt opaliserande gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling med testosteron mot hypogonadism hos män, när testosteronbrist har bekräftats genom kliniska symtom och laboratorieanalyser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna män

Den rekommenderade startdosen för Testavan är 23 mg testosteron (ett tryck på pumpen) som appliceras en gång dagligen. För att säkerställa en korrekt dosering ska testosteronnivåerna i serum mätas och dosen titreras med jämna mellanrum, för att bibehålla eugonadala serumtestosteronnivåer (se avsnitt 4.4.).

Testosteronnivån i serum ska mätas 2–4 timmar efter dosering ungefär 14 dagar samt 35 dagar efter påbörjad behandling, eller efter dosjustering. Om testosteronkoncentrationen i serum ligger under 17,3 nmol/l (500 ng/dl), kan den dagliga Testavan-dosen ökas med ett pumptryck. Om testosteronkoncentrationen i serum överstiger 36,4 nmol/l (1 050 ng/dl), kan den dagliga Testavan-dosen minskas med ett pumptryck.

Dostitrering bör baseras på både testosteronnivåer i serum och förekomst av kliniska tecken och symtom relaterade till testosteronbrist.

Äldre

Samma dos som för vuxna. Hänsyn bör dock tas till att de fysiologiska testosteronnivåerna avtar med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

Högsta, rekommenderade dos

Den högsta rekommenderade dosen är 69 mg testosteron per dag, vilket motsvarar 3 pumptryck.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det har inte genomförts några studier för att visa effekt och säkerhet med detta läkemedel hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Därför ska substitutionsbehandling med testosteron användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4). Efter behandling med Testavan, är testosteronnivåerna liknande för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion som hos de med normal njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Kvinnlig population

Testavan är inte indicerat för användning hos kvinnor.

Pediatrik population

Testavan är inte indicerat för användning hos barn och har inte utvärderats kliniskt hos män under 18 års ålder.

Administreringssätt

Transdermal användning.

Testavan är en gel som ska appliceras på överarm och axel med applikatorn. Patienterna bör instrueras om att inte applicera Testavan med fingrar eller händer.

Förberedelse av nypump

För att säkerställa korrekt dosering, ska patienterna instrueras att förbereda varje ny pump innan den används för första gången, genom att trycka ner pumphuvudet helt över ett papper tills gel kommer ut. Kassera den första gel och gel från ytterligare 2 pumptryck och kassera på ett säkert sätt det använda papperet.

Administrering

Testavan ska appliceras en gång dagligen ungefär vid samma tidpunkt, helst på morgonen, på ren, torr och intakt hud på överarm och axel med hjälp av applikatorn. En lägre dos av Testavan tas upp vid administrering på mage eller lår och därför rekommenderas det inte att byta appliceringsställe (se avsnitt 5.2).

För att applicera gelen efter borttagning av applikatorlocket, ska pumphuvudet tryckas ner hela vägen en gång över applikatorhuvudet. Patienterna bör instrueras om att endast göra ett pumptryck till applikatorn i taget. Applikatorn ska användas för att sprida gelen jämnt över den maximala ytan på en överarm och axel och noga se till att inte få någon gel på händerna. När mer än ett pumptryck krävs för att uppnå den dagliga dosen, upprepas proceduren på den andra överarmen och axeln.

Dos	Appliceringsmetod
23 mg (1 pumptryck)	Applicera ett pumptryck på en överarm och axel.

46 mg (2 pumptryck)	Applicera ett pumptryck på en överarm och axel. Upprepa för att applicera ett pumptryck på den andra överarmen och axeln.
69 mg (3 pumptryck)	Applicera ett pumptryck på en överarm och axel. Upprepa för att applicera ett pumptryck på den andra överarmen och axeln. Upprepa igen för att applicera det tredje pumptrycket på den första överarmen och axeln.

Rengöring av applikatorn

Efter användning ska applikatorn rengöras med ett mjukt papper och skyddslocket ska sättas tillbaka på applikatorn. Det använda papperet ska kasseras på ett säkert sätt och produkten ska förvaras säkert utom räckhåll för barn.

Efter administrering

Om gelen vidrörts med händerna under appliceringen ska patienterna instrueras att tvätta händerna med vatten och tvål omedelbart efter applicering av Testavan.

Patienterna ska rådas att låta applikationsstället torka helt innan de klär på sig.

Patienterna ska rekommenderas att vänta minst 2 timmar innan dusch, simning eller bad, för att förhindra minskad testosteronabsorption (se avsnitt 4.4).

Använd kläder som alltid täcker applikationsstället för att förhindra oavsiktlig överföring till andra.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, propylenglykol, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Känd eller misstänkt bröst- eller prostatakarcinom.

4.4 Varningar och försiktighet

Testavan ska endast användas om manlig hypogonadism har bekräftats och om annan etiologi som ger symtom har kunnat uteslutas innan behandlingen påbörjas. Testosteronbrist måste tydligt påvisas genom kliniska symtom (regression av sekundära sexuella egenskaper, förändring av kroppssammansättning, asteni, nedsatt libido, erektil dysfunktion etc.) och denna måste bekräftas genom 2 separata blodtestosteronmätningar, innan man påbörjar substitutionsbehandling med testosteron, inbegripet Testavanbehandling.

Innan substitutionsbehandling med testosteron påbörjas måste alla patienter genomgå en grundlig undersökning för att utesluta risken för befintlig prostatacancer. Noggrann och regelbunden kontroll av prostatakörtel och bröst måste utföras i enlighet med rekommenderade metoder (digital rektalundersökning och bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum) minst varje år hos patienter som får testosteronbehandling eller två gånger om året hos äldre patienter och riskpatienter (de med kliniska eller ärftliga faktorer).

Testosteronnivån ska kontrolleras vid behandlingsstart och med regelbundna intervaller under behandlingen. Läkaren ska justera dosen individuellt för att säkerställa att eugonadala testosteronnivåer upprätthålls. Vissa kliniska tecken, såsom irritabilitet, nervositet, viktökning, långvariga eller frekventa erektioner, kan indikera överdriven androgenexponering som kräver dosjustering.

Androgener kan påskynda utveckling av subklinisk prostatacancer och benign prostatahyperplasi.

Testavan ska användas med försiktighet hos cancerpatienter med risk för hyperkalcemi (och åtföljande hyperkalciuri) på grund av skelettmetastaser. Regelbunden kontroll av kalciumkoncentration i serum hos dessa patienter rekommenderas.

Testavan är ej indicerat för behandling av manlig sterilitet eller impotens.

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet och effekt vid användning av Testavan hos patienter över 65 år. För närvarande råder det inte konsensus om åldersspecifika referensvärden för testosteron. Hänsyn bör emellertid tas till att de fysiologiska testosteronhalterna i serum sjunker med stigande ålder.

Testosteron kan orsaka en ökning av blodtrycket och Testavan ska användas med försiktighet hos män med högt blodtryck.

Behandling med testosteron kan hos patienter med svår hjärt-, lever- eller njursvikt eller med ischemisk hjärtsjukdom ge upphov till svåra komplikationer kännetecknade av ödem med eller utan kronisk hjärtinsufficiens. I dessa fall måste behandlingen upphöra omedelbart.

Koagulationsrubbningsar:

Testosteron ska användas med försiktighet hos patienter med trombofili (benägenhet för blodproppar) eller riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE), eftersom det har förekommit fall med trombotiska händelser (t ex djup ventrombos, lungemboli, okulartrombos) hos dessa patienter under testosteronbehandling i studier och rapporter efter marknadsföringsgodkännande. Hos trombofila patienter har fall av VTE rapporterats även under antikoagulationsbehandling och därför bör fortsatt testosteronbehandling efter den första trombotiska händelsen utvärderas noggrant. Vid fortsatt behandling bör ytterligare åtgärder vidtas för att minimera den individuella VTE-risken.

Testosteron bör användas med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, epilepsi och migrän eftersom dessa tillstånd kan förvärras.

Det finns publicerade rapporter om ökad risk för sömnapné hos hypogonadala män som behandlas med testosteronestrar, i synnerhet hos de med riskfaktorer som övervikt eller kronisk lungsjukdom.

Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion på appliceringsstället ska behandlingen omprövas och vid behov avbrytas.

Hos patienter som får långvarig androgenbehandling bör följande parametrar också övervakas regelbundet: hemoglobin, hematokrit, leverfunktionstester och lipidprofil.

Testavan ska inte användas av kvinnor på grund av de möjliga viriliserande effekterna.

Eftersom dusch eller bad efter administrering av Testavan minskar testosteronnivåerna rekommenderas patienterna att inte duscha eller bada under minst 2 timmar efter applicering av Testavan. Om patienten duschar eller badar inom 2 timmar efter gelapplikationen kan absorptionen av testosteron minska.

Testavan innehåller propylenglykol, vilket kan orsaka hudirritation.

Alkoholbaserade produkter inklusive Testavan är brandfarliga; därför ska eld, flammor eller rökning undvikas tills gelen har torkat.

Möjlig överföring

Om inga försiktighetsåtgärder vidtas, kan testosterongel överföras till andra personer vid nära hudkontakt, vilket medför förhöjda testosteronnivåer i serum och eventuella biverkningar (t ex

ansikts- och/eller kroppsbehåring, akne, djupare röst, oregelbundna menstruationscykler) vid upprepad kontakt (oavsiktlig androgenisering).

Läkaren bör noga informera patienten om risken för testosteronöverföring och om säkerhetsföreskrifter (se nedan). Testavan ska inte förskrivas till patienter med stor risk för att inte följa säkerhetsföreskrifterna (t ex svår alkoholism, drogmissbruk, allvarliga psykiska rubbningar).

Överföring undviks genom att bära kläder som täcker appliceringsområdet eller genom att bada eller duscha före kontakt.

Till följd av detta rekommenderas följande försiktighetsåtgärder:

För patienten:

- använd inte händerna utan applikatorn vid administrering för att minska risken för sekundär exponering för testosteron.
- om gelen har vidrörts med händerna under appliceringen, tvätta händerna noga med tvål och vatten efter applicering av gelen.
- täck appliceringsområdet med kläder när gelen har torkat.
- bada eller duscha innan situationer där hudkontakt med andra personer kan förväntas.

För personer som inte behandlas med Testavan:

- vid kontakt med ett appliceringsområde som inte har tvättats eller täckts med kläder, tvättas det hudområde där testosteron kan ha överförts med tvål och vatten så snart som möjligt.
- rapportera om det uppstår tecken på kraftig androgenexponering, såsom akne eller förändrad behåring.

För att garantera partners säkerhet bör patienten rådas att till exempel bära en t-shirt som täcker appliceringsområdet vid kontakttillfället eller att duscha före sexuellt umgänge.

Dessutom rekommenderas att patienten bär en T-shirt som täcker appliceringsområdet vid kontakt med barn för att undvika risken att kontaminera barnens hud.

Gravida kvinnor måste undvika kontakt med appliceringsställen för Testavan. Om partnern blir gravid måste patienten vara extra noga med de försiktighetsåtgärder vid användning (se avsnitt 4.6).

Patienter ska rådas att minimera användningen av kroppslotion och solskyddsmedel på applikationsområdet, under och strax efter appliceringen av Testavan gel.

Interaktion med laboratorieanalyser: androgener kan reducera nivåerna av tyroxinbindande globulin vilket leder till en sänkning av totala tyroxin (T4) plasmakoncentrationen och ett ökat resinupptag av trijodtyronin (T3) och T4. Nivåerna av fria tyreoidhormoner förblir emellertid opåverkade och det föreligger inga kliniska tecken på sköldkörtelinsufficiens.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När androgener ges samtidigt med antikoagulanter kan antikoagulanteffekten öka. Patienter som får orala antikoagulanter behöver monitoreras noga med avseende på internationell normaliserad kvot (INR), i synnerhet när androgenbehandlingen påbörjas eller avslutas.

Den samtidiga administreringen av testosteron med adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) eller kortikosteroider kan öka risken för ödembildning; alltså bör dessa läkemedel administreras med varsamhet, i synnerhet hos patienter med hjärt-, njur- eller leversjukdom.

Förbättrad insulinkänslighet kan uppstå hos patienter som behandlas med androgener och som uppnår normala testosteronkoncentrationer i plasma på grund av substitutionsbehandling.

Interaktionsstudier med kroppslotion och solskyddsmedel har inte utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Testavan är endast avsett att användas av män.

Inga kliniska prövningar har utförts med Testavan för bedömning av fertilitet hos män. Testavan kan reversibelt reducera spermatogenesisen (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor ska undvika hudkontakt med applikationsställen för Testavan (se avsnitt 4.4).

Om ett oduschat eller avklätt hudområde på vilket Testavan har applicerats kommer i direkt kontakt med huden hos en gravid kvinna, ska kontaktområdet på kvinnan omedelbart tvättas med tvål och vatten.

Testosteron kan inducera viriliserande effekter på fostret.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Testavan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i fas 2 och fas 3 kliniska studier, som varade upp till 9 månader, var reaktioner på administreringsstället (4 %) inklusive: utslag, erytem, klåda, dermatit, torrhet och hudirritation. Majoriteten av dessa biverkningar var milda till måttliga i svårighetsgrad.

b. Tabell med sammanfattning av biverkningar

Biverkningar som har rapporterats i fas 2 och fas 3 studier för Testavan är listade i tabellen nedan. Alla misstänkta biverkningar är sorterade enligt organsystemklass och följande frekvens: vanliga (>1/100 till <1/10); mindre vanliga (>1/1000, 1/100).

De läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterade i kliniska studier som utförts med Testavan (minst ett fall, N=379).

Organsystem	<u>Vanliga (>1/100 till <1/10)</u>	<u>Mindre vanliga (>1/1000, 1/100)</u>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på administreringsstället (inklusive: utslag, erytem, klåda, dermatit, torrhet och hudirritation)	
Undersökningar	Förhöjning av triglycerider i blodet/hypertriglyceridemi, förhöjt PSA, förhöjd hematokrit	Förhöjt hemoglobin
Blodkärl	Hypertoni	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk

Enligt litteratur och spontan rapportering från testosterongeler, anges andra kända biverkningar i tabellen nedan:

Organsystem	Biverkningar – Preferred term
Blodet och lymfsystemet	Polycytemi, anemi
Psykiska störningar	Sömnlöshet, depression, ångest, aggression, nervositet, fientlighet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, parestesi
Blodkärl	Värmevallningar (vasodilation), djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, sömnapné
Magtarmkanalen	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Olika hudreaktioner kan förekomma inklusive akne, seborré och skallighet (alopeci), svettning, hypertrikos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta, muskelkramper
Njuror och urinvägar	Oförmåga att urinera, urinvägsobstruktion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Gynekomasti, ökad frekvens av erektioner, testikelavvikelse, oligospermi, godartad prostatahyperplasi, libidoförändringar (behandling med höga doser testosteronpreparat stoppar eller minskar vanligen reversibelt spermatogenesisen, och minskar därmed testiklarnas storlek; substitutionsbehandling med testosteron mot hypogonadism kan i sällsynta fall orsaka ihållande, smärtsamma erektioner (priapism), prostataavvikelse, prostatacancer *)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni, malaise, reaktion på applikationsstället. Höga doser eller långvarig administrering av testosteron ökar ibland förekomsten av vattenretention och ödem; överkänslighetsreaktioner kan förekomma.
Undersökningar	Viktökning, förhöjt PSA, förhöjd hematokrit, ökat antal röda blodkroppar eller förhöjt hemoglobin
Metabolism och nutrition	Elektrolytiska rubbningar (retention av natrium, klor, kalium, kalcium, oorganiskt fosfat och vatten) vid höga doser och/eller längre behandling.
Lever och gallvägar	Gulsot och avvikelser i leverfunktionstest.

* Data angående risken för prostatacancer i samband med testosteronbehandling är ofullständiga.

På grund av alkoholinnehållet i produkten kan frekventa applikationer på huden orsaka irritation och torr hud.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering med Testavan har rapporterats i kliniska prövningar.

Symtom

Kliniska tecken som irritation, nervositet, viktökning, förlängd eller frekvent erektion kan indikera överexponering för androgen och testosteronnivåer i serum bör därför mätas.

Behandling

Behandling av överdosering består av utsättande av Testavan tillsammans med lämplig symptomatisk och stödjande vård.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: androgener

ATC-kod: G03BA03

De endogena androgenerna testosteron och dihydrotestosteron (DHT) är ansvariga för normal tillväxt och utveckling av de manliga könsorganen och för upprätthållandet av de sekundära könskaraktärerna. De påverkar tillväxt och utmognad av prostata, sädesblåsor, penis och scrotum; utveckling av manlig behåring av ansikte, bröst, axiller och pubis; förstoring av struphuvudet, förtjockning av stämbanden, förändringar i kroppsmuskulatur och fettdistribution.

Otillräcklig sekretion av testosteron till följd av underfunktion i testiklar, patologisk process i hypofysen eller brist på gonadotropin eller gonadotropinfrisättande hormon leder till manlig hypogonadism och låg testosteronkoncentration i serum. De symtom som är förenade med lågt testosteron innefattar bland annat sänkt sexuell lust med eller utan impotens, trötthet, förlorad muskelmassa, sänkt stämningsläge och tillbakabildning av de sekundära könskaraktärerna.

Om man återställer testosteronnivåerna till normalområdet kan detta med tiden leda till förbättringar av muskelmassa, sinnesstämning, sexuell lust, libido och sexuell funktion, inklusive sexuell förmåga och antalet spontana erektioner.

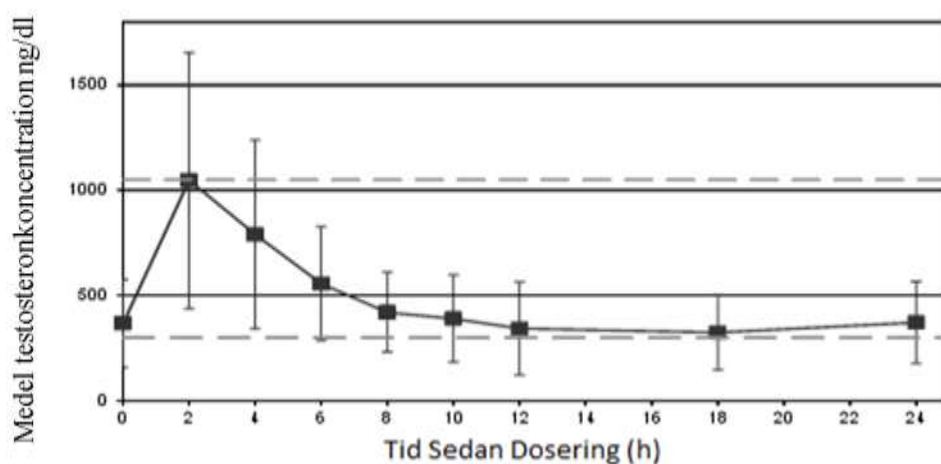
Under exogen administrering av testosteron till normala män kan den endogena frisättningen av testosteron minska till följd av en feedback-hämning av luteiniserande hormon (LH) från hypofysen. Vid höga doser av exogena androgener kan spermatogenesisen också hämmas till följd av en hämning av follikelstimulerande hormon (FSH) från hypofysen.

Administrering av androgen framkallar retention av natrium, kväve, kalium, fosfor och sänkt urinutsöndring av kalcium. Androgener har rapporterats öka proteinanabolismen och sänka proteinkatabolismen. Kvävebalansen förbättras endast om det föreligger ett tillräckligt intag av kalorier och protein. Androgener har rapporterats stimulera bildningen av röda blodkroppar genom att öka produktionen av erythropoetin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Testavan levererar fysiologiska mängder testosteron, vilket ger en cirkulerande testosteronnivå som liknar den normala hos friska män (d v s 300–1 050 ng/dl). Testavan utvärderades i en multi-center, oblandad, 120-dagars klinisk fas 3-studie (studie 000127) hos 159 hypogonadala män i åldrarna 18 till 75 år (medelålder 54,1 år). Försökspersonerna var vita (77 %), svarta (20 %), asiatiska (2 %) och med blandat ursprung (1 %). I fas 3-studien, vid slutet av en 90-dagars behandlingsperiod (under vilken dosen av Testavan kunde titreras baserat på totala testosteronkoncentrationer) hade 76,1 % av männen genomsnittliga testosteronkoncentrationer över en 24-timmarsperiod (C_{medel}) inom eugonadal-området (300–1 050 ng/dl).

Den genomsnittliga testosteronkoncentrationsprofilen på dag 90 visas i figur 1, medan de farmakokinetiska parametrarna för total testosteron på dag 90 för varje Testavandos sammanfattas i tabell 1.



Figur 1 Medel \pm SD serumkoncentrationer av testosteron på dag 90 efter titring av Testavan

Tabell 1 Farmakokinetiska parametrar för total testosteron på dag 90 efter titring, studie 000127 fullständig analysuppsättning

Testavandos på dag 90	N	C_{min}	C_{medel}	C_{max}	T_{max}
		(ng/dl) Medel \pm SD	(ng/dl) Medel \pm SD	(ng/dl) Medel \pm SD	(h) Median
23 mg	5	191 \pm 49	368 \pm 121	721 \pm 254	4,02
46 mg	45	277 \pm 140	506 \pm 207	1228 \pm 640	2,02
69 mg	89	229 \pm 82	438 \pm 164	1099 \pm 595	2,08

C_{min} : minimikoncentration C_{medel} : Genomsnittlig koncentration över en 24-timmarsperiod; C_{max} : maximal koncentration; T_{max} : tid för maximal koncentration; SD: standardavvikelse

Absorption

Testavan levererar testosteron transdermalt, med en median T_{max} på cirka 2–4 timmar efter dosering. Totala testosteronkoncentrationerna återgår till samma värden som innan dosering cirka 12 timmar efter applicering och ingen ackumulering sker efter daglig applicering under 10 dagar. Applicering av Testavan på överarmen och axeln resulterar i högre testosteronnivåer i serum än de efter applicering av produkten på magen eller insidan av låret. Genomsnittliga värden på C_{max} var 926, 451 respektive 519 ng/dl samt genomsnittliga värden på C_{ave} var 557, 372 respektive 395 ng/dl.

Fas 2 studier visar att de totala testosteronkoncentrationerna ökade med ökande dos efter daglig applicering av 23, 46 och 69 mg Testavan.

Distribution

Cirkulerande testosteron förekommer i serum främst bundet till könshormonbindande globulin (SHBG) och albumin. Den albuminbundna fraktionen av testosteron dissocierar lätt från albumin och förmodas vara biologiskt aktiv. Den andel av testosteronet som är bunden till SHBG anses ej vara biologiskt aktiv. Cirka 40 % av testosteron i plasma är bundet till SHBG, 2 % förblir obundet (fritt) och resten är bundet till albumin och andra proteiner.

Metabolism

Enligt rapporter i litteraturen varierar halveringstiden för testosteron avsevärt; den kan sträcka sig från 10 till 100 minuter.

Testosteron metaboliseras till olika 17-keto steroider via två olika metaboliseringsvägar. De huvudsakliga aktiva metaboliterna av testosteron är östradiol och dihydrotestosteron (DHT).

Eliminering

Cirka 90 % av testosteron som givits intramuskulärt utsöndras i urinen som glukuronsyra- och svavelsyrakonjugat av testosteron och dess metaboliter; cirka 6 % av en dos utsöndras i faeces, till största delen i okonjugerad form.

Effekt av dusch

Duschning 1 timme och 2 timmar efter administrering av Testavan minskade C_{ave} med 19,2 % respektive 14,3 % jämfört med personer som inte duschade efter administrering av Testavana. Dusch 6 timmar efter administrering av Testavan resulterade inte i en minskning av C_{ave} .

Njurfunktion

Testosteron C_{ave} och C_{max} var likande hos patienter med normal njurfunktion och de med mild eller moderat nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har inte visat andra effekter än de som kan förklaras med hormonprofilen hos Testavan.

Fertilitetsstudier på gnagare och primater har visat att behandling med testosteron kan försämra manlig fertilitet genom att på ett dosberoende sätt hämma spermatogenesisen.

Testosteron har *in vitro* visat sig vara icke-mutagen med den indirekta mutationsmetoden (Ames test) eller hamsterovarieceller. Man har funnit ett samband mellan androgenbehandling och vissa cancerformer hos försöksdjur. Experimentella data från råttor har visat ökad förekomst av prostatacancer efter behandling med testosteron.

Det är känt att könshormoner gynnar utvecklingen av vissa tumörer som induceras av kända karcinogena ämnen. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol (96 %)

Vatten, renat

Propylenglykol (E 1520)

Dietylenglykolmonoetyler
Karbomer 980
Trolamin
Dinatriumedetat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Testavan levereras i en flerdosbehållare som består av en doseringspump med en laminatfoliepåse i en flaska och är försedd med en applikator med ett hygieniskt lock. Pumpen består av polypropen, etylenpropyldienmonomer och rostfritt stål och påsen är ett polyeten/polyetentereftalat/aluminium/polyetenlaminat inkapslat i en styv polypropenflaska.

Produkten finns tillgänglig i förpackningar med en eller tre flerdosbehållare. Varje pump innehåller 85,5g Testavan gel och räcker till 56 uppmätta doser. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34955

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

9.5.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.11.2019