

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANDROTOMIC 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, jonka vaikutus tunnetaan: etanoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Läpinäkyvä tai hieman opaalinhohtoinen, väritön geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät miehet

Suosittelava annos on kaksi painallusta annospumpusta geeliä (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 suuruusina yksiköinä.

Annosta on titrattava aamulla mitattujen annosta edeltävien veren testosteronipitoisuuksien perusteella. Vakaa tilan veren testosteronipitoisuudet saavutetaan yleensä lääkeshoidon 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 määrääjain. Annosta voidaan pienentää, jos veren testosteronipitoisuudet nousevat toivotun tason yläpuolelle. Jos pitoisuudet ovat matalia, annostusta voidaan lisätä askeleittain 81 mg:n testosteroniansnokseen (neljä geelin pumpun painallusta) vuorokaudessa.

Hoito on keskeytettävä, jos veren testosteronipitoisuudet ovat jatkuvasti normaalia vaihteluväliä korkeampia pienimmällä vuorokausiansnoksellalla 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 varoitimet.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Iholle.

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 lääkettä kämmenelle. Levitä sen jälkeen geeli olkavarsiin ja olkapäille.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkkeen 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

Lääkettä on käytettävä vain, mikäli hypogonadismien (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.

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

Androgeenit saattavat kiihdyttää subkliinisen eturauhassyövän ja hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun etenemistä.

Lääkettä 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, testosteronihoito voi aiheuttaa vaikeita komplikaatioita, joiden tunnusmerkkinä on turvotus sekä mahdollinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa hoito on lopetettava välittömästi.

Testosteroni voi aiheuttaa verenpaineen nousua ja tätä lääkettä on käytettävä varoen niiden miesten hoidossa, joilla on hypertensiota.

Testosteronia täytyy käyttää varoen potilailla, joilla on trombofili tai laskimotromboemolian 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 androgeenihoitoa saavien potilaiden kohdalla on seurattava säännöllisesti myös seuraavia laboratorioarvoja: hemoglobiini ja hematokriitti (polysytemian havaitsemiseksi), maksan toimintakokeet ja rasvaprofiili.

Lääkkeen 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.

Lääkettä 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 insuliiniherkkyyttä saatetaan havaita androgeeneillä hoidetuilla potilailla ja se saattaa edellyttää diabeteslääkkeiden annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.5). Androgeenihoitoa saavien potilaiden glukoosi- ja HbA1c-arvoja on syytä seurata.

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 hypogonadismin takia.

Naiset eivät saa käyttää tätä lääkettä 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

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 (esim. fyysisessä lähikontaktissa muiden kanssa, myös lasten kanssa) ja turvallisuusohjeista (katso alla).

Hoitavan lääkärin on kiinnitettävä erityistä huomiota testosteronin siirtymisen mahdollisuutta koskevaan valmisteyhteenvedon osioon määrätessään lääkettä potilaille, joiden kohdalla on suuri riski, että ohjeita ei voida noudattaa.

Seuraavia varotoimia suositellaan:

Potilaalle:

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

Henkilöille, joita ei hoideta tällä lääkkeellä:

- jos tapahtuu kontakti hoitoa saavan henkilön lääkkeen kanssa, kontaktialue on pestävä välittömästi vedellä ja saippualla
- ilmoita liiallisen antiandrogeenialtistuksen oireiden kehittymisestä, kuten aknesta tai karvoituksen muutoksista.

Potilas saa käydä suihkussa tai kylvyssä aikaisintaan 1 tunnin kuluttua lääkkeen levittämisestä.

Raskaana olevien naisten on vältettävä kosketusta lääkkeen levityskohtien kanssa. Jos kumppani on raskaana, potilaan on oltava erityisen tarkkana yllä kuvattujen käyttöön liittyvien 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

Suun kautta otettavat antikoagulantit

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

Kortikosteroidit

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.

Laboratoriotutkimukset

Yhteisvaikutukset laboratoriotutkimusten kanssa: androgeenit saattavat vähentää tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuuksia, mikä johtaa pienentyneisiin seerumin T₄-pitoisuuksiin ja lisääntyneeseen T₃:n ja T₄:n resiniin takaisinottoon. Vapaiden kilpirauhashormonien pitoisuudet eivät kuitenkaan muutu eikä kilpirauhasen vajaatoiminnasta ole kliinisiä merkkejä.

Diabeteslääkkeet

Insuliiniherkkyyden, glukoositoleranssin, glykeemisen säätelyn, verengluukoosin ja glykosyloituneen hemoglobiinin pitoisuuksien muutoksista on ilmoitettu androgeenien käytön yhteydessä. Diabetesta sairastavien potilaiden diabeteslääkkeiden annoksen pienentäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Aurinkovoiteen tai kosteusvoiteen käyttö ei heikennä tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Siittiöiden tuotanto voi estyä palautuvasti tätä lääkettä käytettäessä.

Raskaus

Tämä lääke on tarkoitettu vain miesten käyttöön.

Läkettä ei ole tarkoitettu raskaana oleville naisille sikiöön mahdollisesti kohdistuvien virilisoivien vaikutusten vuoksi.

Raskaana olevien naisten on vältettävä kosketusta lääkkeen levityskohtien kanssa (ks. kohta 4.4). Jos kosketus on tapahtunut, pese kohta vedellä ja saippualla mahdollisimman pian.

Imetys

Läkettä ei ole tarkoitettu imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät tämän lääkkeen käytön yhteydessä havaitut kliiniset lääkkeen haittavaikutukset suositellulla annostuksella olivat psyykkiset häiriöt ja ihoreaktiot levityskohdassa.

b. Haittavaikutustaulukko

Kliiniset tutkimustiedot

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

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

MedDRA- e linjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	
	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
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.

Markkinoilletulon jälkeinen kokemus

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, jotka on havaittu lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä muiden tiedossa olevien, kirjallisuudessa raportoitujen haittavaikutusten lisäksi suun kautta otettavan, injisoitavan tai ihon läpi annettavan testosteronihoidon jälkeen.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA- e linjärjestelmän luokka	Haittavaikutukset			
	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Eturauhassyöpä (Tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä testosteronihoitoon liittyvästä eturauhassyöpäriskistä.)		Maksakasvain	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painonnousu, elektrolyyttiarvojen muutokset (natriumkloridin, kaliumin, kalsiumin, epäorgaanisen fosfaatin ja nesteen retentio) suuriannoksisen ja/tai pitkäaikaisen hoidon aikana			
Psyykkiset häiriöt	Hermostuneisuus, masennus, vihamielisyys			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Uniapnea			
Maksa ja sappi				Keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Akne, seborrea, kaljuuntuminen			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset			
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsatieobstruktio			
Sukupuolielimet ja rinnat	Libidon muutokset, erektioiden lisääntyminen; suuriannoksinen testosteronihoito estää tai vähentää usein spermatogeneesiä korjautuvasti ja pienentää näin kivesten kokoa; eturauhasen poikkeavuudet			

MedDRA- e linjärjestelmän luokka	Haittavaikutukset			
	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Suuriannoksen tai pitkäkestoinen testosteronihoito lisää joskus nesteretention ja turvotuksen esiintymistä; yliherkkyysoireita voi esiintyä. Valmisteen sisältämän alkoholin takia usein tapahtuva iholle levittäminen voi aiheuttaa ärsytystä ja ihon kuivumista.			
Tutkimukset		Hematokriittiarvon suureneminen, punasoluarvon suureneminen, hemoglobiiniarvon suureneminen		Maksan toimintakoetulosten poikkeavuudet

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

Oireet

Seerumin testosteronipitoisuudet on mitattava, jos liialliseen androgeenialtistukseen viittaavia oireita ja löydöksiä havaitaan. Lääkkeen yliannostustapausten yhteydessä on ilmoitettu myös levityskohdan ihottumaa.

Hoito

Yliannostuksen hoitona on levityskohdan pesu välittömästi, ja jos hoitava lääkäri katsoo aiheelliseksi, hoidon lopettaminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit, ATC-koodi: G03BA03.

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). Androgeeneilla on myös vaikutusta proteiinianaboliaan, luustolihasen kehittymiseen ja kehon rasvojen jakautumiseen. Ne myös vähentävät virtsan natriumia, kaliumia, kloridia, fosfaattia ja veden erittymistä.

Testosteroni vähentää gonadotropiinien 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 lääkkeen 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 vuorokausirytmän 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 lääkettä 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 konjugoituna testosteronin metaboliitteina. Pieni määrä erittyy muuttumattomana ulosteisiin.

Vaiheen III kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 112 vuorokautta kestäneen hoitojakson lopussa, jonka aikana lääkeannosta voitiin titrata testosteronin kokonaispitoisuuksien perusteella, 81,6 %:lla (luottamusväli 75,1–87,0 %) miehistä testosteronin kokonaispitoisuudet olivat normaalin vaihteluvälin sisällä eugonadaalisten nuorten miesten (300–1 000 ng/dl) osalta. Potilailla, jotka käyttivät päivittäistä lääkeannosta, 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 lääkeannosta voitiin titrata testosteronin kokonaispitoisuuksien perusteella, 77 %:lla (luottamusväli 69,8–83,2 %) miehistä testosteronin kokonaispitoisuudet olivat normaalin vaihteluvälin sisällä eugonadaalisten nuorten miesten (300–1 000 ng/dl) osalta.

Potilailla, jotka käyttivät päivittäistä lääkeannosta, 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 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (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 pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

32444

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ANDROTOPIC 16,2 mg/g gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller 16,2 mg testosteron. Ett pumptryck ger 1,25 g gel innehållande 20,25 mg testosteron.

Hjälpämne med känd effekt: etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

Transparent eller svagt opal, färglös gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ANDROTOPIC 16,2 mg/g är avsett för vuxna som substitutionsbehandling mot manlig hypogonadism när testosteronbrist har bekräftats av kliniska symtom och biokemiska undersökningar (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre män

Den rekommenderade dosen är två pumptryck gel (40,5 mg testosteron) som appliceras en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt, företrädesvis på morgonen. Läkaren ska justera den dagliga dosen efter den kliniska bilden eller laboratoriesvaret hos den enskilda patienten. Dosen får inte överstiga fyra pumptryck eller 81 mg testosteron per dag. Dosjusteringar bör ske stegvis med ett pumptryck gel.

Dosen ska titreras baserat på nivå av testosteron i blodet mätt på morgonen innan dos applicerats. Steady-state blodkoncentrationer av testosteron uppnås vanligtvis den andra dagen av läkemedelsbehandlingen. För att kunna utvärdera om dosen av testosteron behöver justeras, ska mätningar av testosteron i blodet utföras på morgonen, innan produkten applicerats och efter att steady-state uppnåtts. Testosteronnivåerna i blodet ska utvärderas regelbundet. Dosen kan sänkas om testosteronnivåerna i blodet stiger över den önskvärda nivån. Om nivåerna är låga kan dosen ökas stegvis, upp till en dos på 81 mg testosteron (fyra pumptryck) per dag.

Behandlingen ska avbrytas om nivåerna av testosteron i blodet konsekvent ligger över det normala intervallet vid den lägsta dygnsdosen på 20,25 mg (1,25 g gel motsvarande ett pumptryck) eller om normala nivåer av testosteron i blodet inte kan uppnås med den högsta dosen på 81 mg (5 g gel, motsvarande fyra pumptryck).

Patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion

Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ANDROTOMIC 16,2 mg/g för pojkar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Transdermal användning.

Gelen appliceras av patienten själv på ren, torr och frisk hud på höger och vänster överarmar och axlar.

Gelen ska försiktigt strykas ut till ett tunt skikt på huden. Det är inte nödvändigt att gnida in den i huden. Låt torka minst 3–5 minuter innan påklädning. Tvätta händerna med tvål och vatten efter applicering och täck appliceringsområdet/-områden med kläder efter att gelen torkat. Tvätta appliceringsstället noggrant med tvål och vatten före alla situationer där hud mot hud kontakt mellan appliceringsområdet och annan person kan förväntas. För mer information om tvättning efter dosering, se avsnitt 4.4 (underavsnitt Potentiell oavsiktlig testosteronöverföring till en annan person).

Får inte appliceras på könsorgan, då den höga alkoholhalten kan framkalla lokal irritation.

För att erhålla en full första dos, är det nödvändigt att förbereda pumpen. Detta görs genom att med pumpen i upprätt position trycka långsamt ner pumphuvudet helt tre gånger. Släng gelen från dessa tre första pumptryckningar. Det är bara nödvändigt att förbereda pumpen inför första dosen.

När pumpen förberetts, ska pumphuvudet pressas ner helt en gång. Detta ger 1,25 g gel i handflatan. Gelen appliceras sedan på överarmarna och axlarna.

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel är kontraindicerat vid

- misstänkt eller känd prostata- eller bröstcancer
- känd överkänslighet mot den aktiva substansen testosteron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel får endast användas om hypogonadism (hyper- och hypogonadotrofisk) har konstaterats och om annan etiologi till symtomen har uteslutits innan behandlingen påbörjas. Testosteroninsufficiens ska ha tydligt påvisats genom kliniska fynd (regression av sekundära könskaraktäristika, förändring i kroppssammansättning, asteni, nedsatt libido, erektil dysfunktion etc) och bekräftats genom två separata blodtestosteronmätningar. För närvarande saknas konsensus angående åldersspecifika referensvärden för testosteron. Hänsyn bör dock tas till att de fysiologiska blodnivåerna av testosteron sjunker med åldern.

På grund av variationer på värden från olika laboratorier bör testosteronmätningarna utföras av samma laboratorium.

Innan behandling med testosteron påbörjas bör alla patienter genomgå en noggrann undersökning för att utesluta en redan befintlig prostatacancer. Prostatakörtel och bröstvävnad måste regelbundet kontrolleras noga i enlighet med rekommenderade metoder (*per rectum*-undersökning och mätning av serum-PSA) på patienter som får testosteronbehandling, minst en gång om året och två gånger om året på äldre och riskpatienter (de med kliniska och familjära riskfaktorer).

Androgener kan accelerera utvecklingen av subklinisk prostatacancer och godartad prostatahyperplasi.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos cancerpatienter med risk för hyperkalcemi (och åtföljande hyperkalciuri) till följd av skelettmetastaser. Regelbunden kontroll av blodkalciumnivåerna hos dessa patienter rekommenderas.

Behandling med testosteron kan hos patienter med hjärt-, lever- eller njursvikt eller med ischemisk hjärtsjukdom ge upphov till svåra komplikationer kännetecknade av ödem och eventuell kongestiv hjärtsvikt. Behandlingen måste upphöra omedelbart i ett sådant fall.

Testosteron kan orsaka en blodtrycksstegring och detta läkemedel ska användas med försiktighet hos män med hypertoni.

Testosteron ska användas med försiktighet hos patienter med trombofili eller med riskfaktorer för venös tromboembolism, eftersom trombotiska händelser (såsom djup ventrombos, lungemboli, okulär trombos) har rapporterats under testosteronbehandling i studier efter marknadsföring hos dessa patienter. Hos patienter med trombofili har fall av venös tromboembolism rapporterats även vid behandling med antikoagulantia. Därför bör fortsatt testosteronbehandling efter inträffande av första trombotiska händelse utvärderas noggrant. Om man fortsätter med behandlingen, bör ytterligare åtgärder vidtas för att minimera den individuella risken för venös tromboembolism.

Testosteronnivåerna ska kontrolleras vid behandlingsstart och med regelbundna intervaller under behandlingen. Den behandlande läkaren ska justera dosen individuellt för att säkerställa att eugonadala testosteronnivåer upprätthålls.

Hos patienter som får långvarig androgenbehandling bör följande laboratorieparametrar också kontrolleras regelbundet: hemoglobin och hematokrit (för att upptäcka polycytemi), leverfunktionsprover och lipidprofil.

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

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med epilepsi och migrän, eftersom dessa sjukdomar kan förvärras.

Det finns publicerade rapporter om ökad risk för sömnapné hos patienter med hypogonadism som behandlas med testosteronestrar, speciellt hos patienter med riskfaktorer såsom fetma och kronisk lungsjukdom.

Förbättrad insulinkänslighet kan observeras hos patienter som behandlas med androgener och kan kräva dosreduktion av antidiabetika (se avsnitt 4.5). Kontroll av glukosnivå och HbA_{1c} rekommenderas för patienter som behandlas med androgener.

Vissa kliniska symtom såsom irritation, nervositet, viktökning, ihållande eller frekventa erektioner kan tyda på alltför stor exponering för androgener och nödvändiggör justering av dosen.

Om patienten utvecklar en svår reaktion på appliceringsstället, måste behandlingen ses över och vid behov avbrytas.

Vid höga doser av exogena androgener kan spermatogenes undertryckas genom återkopplingshämning av hypofysfollikelstimulerande hormon (FSH). Detta kan eventuellt leda till negativa effekter på spermparametrar inklusive minskat antal spermier.

Gynekomasti utvecklas sällan och kvarstår ibland hos patienter som behandlas med androgener för hypogonadism.

Detta läkemedel ska inte användas på kvinnor på grund av dess potentiella viriliserande effekter.

Idrottsutövare ska informeras om att detta läkemedel innehåller det verksamma ämnet testosteron som kan ge positivt utslag vid dopingtester.

Potentiell oavsiktlig testosteronöverföring till en annan person

Testosterongel kan överföras till andra personer genom nära hudkontakt när som helst efter dosering. Överföring leder till förhöjda nivåer av serumtestosteron och eventuella biverkningar (t.ex. ökad ansikts- och/eller kroppsbehåring, djupare röstläge, menstruationsrubbnings hos kvinnor och för tidig pubertet samt förstörade könsorgan hos barn) vid upprepad hudkontakt (oavsiktlig androgenisering). Om virilisering inträffar ska behandling med testosteron omedelbart avbrytas tills orsaken till virilisering har identifierats.

Läkaren bör ge patienten detaljerad information om risken för testosteronöverföring (t.ex. i nära fysisk kontakt med andra, inklusive barn) och om säkerhetsinstruktionerna (se nedan).

Vid förskrivning till patienter med en stor risk att inte kunna följa dessa instruktioner, bör den behandlande läkaren vara extra uppmärksam på avsnittet om potentiell överföring av testosteron i produktresumén.

Följande försiktighetsåtgärder rekommenderas:

För patienten:

- tvätta händerna med tvål och vatten efter applicering av gelen
- skydda appliceringsområdet med klädesplagg (t.ex. tröja med lång ärm) när gelen torkat
- tvätta appliceringsområdet före varje tillfälle när nära hudkontakt kan förväntas inträffa.

För personer som inte behandlas med detta läkemedel:

- i händelse av hudkontakt med en person som behandlas med detta läkemedel ska kontaktytan tvättas omedelbart med tvål och vatten
- rapportera om utveckling av symtom på överdriven exponering för androgener såsom akne eller förändring av hårväxt.

Patienten får duscha eller bada tidigast 1 timme efter applicering av detta läkemedel.

Gravida kvinnor bör undvika kontakt med läkemedlets appliceringsområden. Om partnern är gravid ska patienten vara extra noggrann med försiktighetsåtgärderna ovan (se även avsnitt 4.6).

Detta läkemedel innehåller 0,9 g alkohol (etanol) per 1,25 g gel. Kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

Detta läkemedel är brandfarligt innan det torkat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

På grund av förändringar i antikoagulantiaeffekten (ökad effekt av orala antikoagulantia genom förändring i leversyntes av koagulationsfaktorer och kompetitiv hämning av bindningen till plasmaprotein) rekommenderas tätare kontroll av protrombintid och internationellt normaliserat ratio (INR). Patienter som tar orala antikoagulantia ska övervakas noggrant, speciellt när behandling med androgener sätts in eller sätts ut.

Kortikosteroider

Administrering av testosteron och ACTH eller kortikosteroider kan öka risken för utveckling av ödem. Därför ska dessa läkemedel administreras med försiktighet, i synnerhet till patienter med hjärt-, njur- eller leversjukdom.

Laboratorieanalyser

Interaktioner med laboratorieanalyser: androgener kan reducera nivåerna av tyroxinbindande globulin vilket leder till en sänkning av T₄-serumkoncentrationerna och ett ökat resinupptag av T₃ och T₄.

Nivåerna av fria tyreoidahormoner förblir emellertid opåverkade och det föreligger inga kliniska tecken på sköldkörtelinsufficiens.

Diabetesläkemedel

Förändringar i insulinkänslighet, glukostolerans, glykemisk kontroll, blodglukos och nivån av glykosylerat hemoglobin har rapporterats med androgener. Hos patienter med diabetes kan dosering av antidiabetika behöva reduceras (se avsnitt 4.4).

Användning av solskydd eller kräm reducerar inte effektiviteten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Spermatogenes kan hämmas reversibelt vid användning av detta läkemedel.

Graviditet

Detta läkemedel är endast avsett för män.

Läkemedlet är inte indicerat för gravida kvinnor på grund av potentiella viriliserande effekter hos fostret.

Gravida kvinnor ska undvika kontakt med appliceringsområden för detta läkemedel (se avsnitt 4.4). I händelse av kontakt med behandlad hud, ska området tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt.

Amning

Läkemedlet är inte indicerat till kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste kliniska biverkningarna som observerats med detta läkemedel vid användning av den rekommenderade dosen var psykiska störningar och hudreaktioner vid appliceringsstället.

b. Tabell över biverkningar

Data från kliniska prövningar

Tabellen nedan visar biverkningar från den dubbelblinda perioden av 182-dagars fas III-studie med ANDROTOPIC 16,2 mg/g. Biverkningarna rapporterades mer frekvent i gruppen som behandlades med ANDROTOPIC 162,2 mg/g (n = 234) än i gruppen som behandlades med placebo (n = 40).

Biverkningsfrekvenserna klassificeras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningsfrekvenserna i fas III-studie med ADROTOPIC 16,2 mg/g

MedDRA organsystemklass	Biverkningar	
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($< 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Psykiska störningar	Psykiska symtom* (humörsvängningar, affektiva störningar, ilska, aggressivitet, otålighet, insomni, onormala drömmar, ökad libido)	
Blodkärl		Malign hypertoni, rodnad, flebit
Magtarmkanalen		Diarré, svullen mage, smärta i munnen
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner* (akne, alopeci, torr hud, hudlesioner, kontaktdermatit, förändring i hårfärg, utslag, överkänslighetsreaktion vid administreringsstället, klåda vid administreringsstället)	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Gynekomasti, besvärmed bröstvårtor, testikelsmärta, ökad erektion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pittingödem
Undersökningar	Förhöjt PSA-värde, förhöjt hematokrit eller hemoglobin	

* Grupperade händelser

På grund av alkoholhalten i produkten kan frekventa appliceringar på huden orsaka irritation och uttorkning av huden.

Erfarenheter efter marknadsföring

Följande tabell innehåller biverkningar som identifierats vid användning efter marknadsföringsgodkännande utöver andra kända biverkningar rapporterade i litteraturen av oral, injektions- eller transdermal testosteronbehandling:

Biverkningsfrekvenserna klassificeras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Prostatacancer (Man kan inte dra slutsatser av tillgängliga data om risken för prostatacancer i samband med testosteronbehandling.)		Levertumör	
Metabolism och nutrition	Viktökning, ändrade elektrolytvärden (retention av natriumklorid, kalium, kalcium, oorganiska fosfater och vatten) vid höga doser och/eller långvarig behandling			

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Psykiska störningar	Nervositet, depression, fientlighet			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sömnapné			
Lever och gallvägar				Gulsot
Hud och subkutan vävnad	Akne, seborré, håravfall			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper			
Njurar och urinvägar	Urinär obstruktion			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ändrad libido, ökat antal erektioner; behandling med höga doser testosteron hämmar eller reducerar ofta spermatogenes reversibelt vilket reducerar testikelstorleken; prostataavvikelse		Priapism	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Administrering av testosteron i höga doser eller under lång tid ökar ibland förekomsten av vätskeretention och ödem; överkänslighets-reaktioner kan förekomma. På grund av alkoholnehåll i produkten kan frekventa appliceringar på huden orsaka irritation och uttorkning av huden.			
Undersökningar		Förhöjt hematokrit, ökat antal röda blodkroppar, förhöjt hemoglobin		Avvikande leverfunktions- tester

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. Hälso- 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

Symtom

Testosteronnivån i serum bör mätas om kliniska tecken och symtom på överdriven exponering för androgener observeras. Utslag på appliceringsstället har också rapporterats vid överdosering med detta läkemedel.

Behandling

Behandling av överdosering består av att omedelbart tvätta appliceringsstället och avbryta behandlingen om läkaren anser det vara befogat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Androgener, ATC-kod: G03BA03

Endogena androgener, testosteron som utsöndras av testiklarna och dess huvudmetabolit DHT, svarar för utvecklingen av externa och interna könsorgan och för uppehållande av sekundära könskaraktäristika (stimulering av hårväxt, röstförändring i målbrottet, utveckling av libido). Androgener har också en effekt på proteinanabolism, på utveckling av skelettmuskulatur och på fördelning av kroppsfett. De minskar också urinutsöndring av natrium, kalium, klorid, fosfater och vatten.

Testosteron reducerar utsöndring av gonadotropiner från hypofysen.

Effekterna av testosteron på vissa målorgan uppkommer efter en perifer omvandling av testosteron till östradiol, vilket därefter binds till östrogenreceptorerna i målcellens kärna, t.ex. i hypofys, fettvävnad, hjärna, benvävnad och Leydigceller i testikeln.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den perkutana adsorptionen av testosteron efter administrering av detta läkemedel är 1–8,5 %.

Efter att testosteron absorberats perkutant diffunderar testosteron in i systemkretsloppet med relativt konstanta halter under 24 timmar.

Testosteronnivåerna i blodet ökar från den första timmen efter applicering och uppnår steady state från och med andra dagen. Testosteronkoncentrationen uppvisar samma variation över dygnet som endogent testosteron. Med perkutan administrering undviks därför de höga C_{max} som ses för injektioner. Den ger inte supra-fysiologiska leverkoncentrationer av steroider som erhålls vid oral behandling med androgener.

Administrering av 5 g av detta läkemedel ger en genomsnittlig ökning av testosteron på ungefär 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) i plasma.

Efter avslutad behandling börjar testosteronkoncentrationen att minska ungefär 24 timmar efter sista administreringen. Testosteronnivåerna återgår till basnivån ungefär 72–96 timmar efter sista administreringen.

Testosterons huvudsakliga aktiva metaboliter är dihydrotestosteron och estradiol.

Testosteron utsöndras huvudsakligen i urinen i form av konjugerade testosteronmetaboliter. En liten mängd utsöndras oförändrat i faeces.

I slutet av en 112 dagar lång behandlingsperiod i den dubbelblinda fas III-studien, i vilken doseringen av testosteron kunde titreras baserat på nivåer av totalt testosteron, hade 81,6 % (CI 75,1–87,0 %) av männen nivåer av totalt testosteron inom det normala intervallet för eugonadala unga män (300–1000 ng/dl). Hos patienter med daglig dos av detta läkemedel var medelkoncentrationen (\pm SD) av testosteron på dag 112 (C_{av}) 561 (\pm 259) ng/dl, medelvärde för C_{max} var 845 (\pm 480) ng/dl och medelvärde för C_{min} var 334 (\pm 155) ng/dl.

Motsvarande koncentrationer på dag 182 (dubbelblind period) var C_{av} 536 (\pm 236) ng/dl, medelvärde för C_{max} 810 (\pm 497) ng/dl och medelvärde för C_{min} 330 (\pm 147) ng/dl.

I slutet av en 264 dagar lång behandlingsperiod i den öppna fas III-studien, i vilken doseringen av testosteron kunde titreras baserat på nivåer av totalt testosteron, hade 77 % (CI 69,8–83,2 %) av männen nivåer av totalt testosteron inom det normala intervallet för eugonadala unga män (300–1000 ng/dl).

Hos patienter med daglig dos av detta läkemedel var medelkoncentrationen (\pm SD) av testosteron på dag 266 (C_{av}) 459 (\pm 218) ng/dl, medelvärde för C_{max} var 689 (\pm 414) ng/dl och medelvärde för C_{min} var 305 (\pm 121) ng/dl. Motsvarande koncentrationer på dag 364 (utökade öppna delen) var C_{av} 454 (\pm 193) ng/dl, medelvärde för C_{max} 698 (\pm 382) ng/dl och medelvärde för C_{min} 302 (\pm 126) ng/dl.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I *in vitro* försök där återmutationer i bakterier (Ames test) eller hamsterovarieceller använts har testosteron visat sig vara icke-mutagent. I studier på laboratoriedjur har ett samband mellan androgenbehandling och vissa cancerformer påvisats. Experimentella data från råttor har visat en förhöjd incidens av prostatacancer efter behandling med testosteron.

Det är känt att könshormoner kan främja utvecklingen av vissa tumörer som framkallats av kända karcinogena ämnen. Betydelsen av dessa resultat och den verkliga risken hos människor är okända.

Administrering av exogent testosteron har rapporterats hämma spermatogenes hos råttor, hundar och icke-primater. Effekten var reversibel när administreringen upphörde.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karbomer 980
Isopropylmyristat
Etanol 96 %
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerdosbehållare (bestående av polypropylen behållare med LDPE-fodrad påse) med doseringspump som innehåller 88 g gel och ger minst 60 doser.

Förpackningsstorlekar:

En kartong innehåller en flerdosbehållare.

Tillhandahålls i förpackningar om 1, 2, 3 eller 6 behållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32444

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13.06.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.08.2022