

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANDROTOPIC 16,2 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: etanoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Läpinäkyvä tai hieman opaalinhohtoinen, väritön geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät miehet

Suosittelava annos on kaksi painallusta annospumpstageeliä (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. Vakaan tilan veren testosteronipitoisuudet saavutetaan yleensä lääkeshoidon toiseen vuorokauteen mennessä. Jotta testosteronin annostuksen muuttamisen tarvetta voidaan arvioida, veren testosteronipitoisuudet on mitattava aamulla ennen valmisteeshen 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 testosteroniannokseen (neljä geelin pumpun painallusta) vuorokaudessa.

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

Potilaat, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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 sukupuolihormonien 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 tunnustelu rektaalaisesti ja seerumin eturauhasspesifin antigeenin (PSA) arviointi) testosteronihoidon saavilla potilailla vähintään kerran vuodessa ja kahdesti vuodessa iäkkäillä potilailla ja riskiryhmässä olevilla potilailla (potilailla, joilla on kliinisiä tai familiaalisia riskitekijöitä).

Androgeenit saattavat kiihdyttää subkliinisen eturauhassyövän ja hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun etenemistä.

Lääkettä on käytettävä varoen hyperkalsemian (ja siihen liittyvän hyperkalsiurian) riskissä olevien syöpöpotilaiden 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 laskimotromboemboolian riskitekijöitä, koska näillä potilailla on myyntiluvan jälkeisissä tutkimuksissa raportoitu testosteronihoidon aikaisia tromboottisia tapahtumia (kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, silmän tromboosi). Laskimotromboemboolioita on raportoitu trombofiliapotilailla jopa antikoagulaatiohoidon aikana. Tästä syystä testosteronihoidon jatkamista ensimmäisen tromboottisen tapahtuman jälkeen tulee arvioida huolellisesti. Mikäli hoitoa jatketaan, yksilöllistä laskimotromboosiriskiä tulee pienentää lisätoimenpiteillä.

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 erektiöt. 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 kehittyä 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 lääkäriin 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 levityskohtaennen 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 antiandrogenialtistuksen 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 liittyviä varotoimien kanssa (ks. myös kohta 4.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,9 g alkoholia (etanolia) per 1,25 g:n annos geeliä.

Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

Ennen kuivumista tämä valmiste on helposti syttyvää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 protrombiiniajan ja kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR) seuranta. Potilaita, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja, on tarkkailtava huolellisesti, erityisesti androgeenihoiton 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 koneiden käyttökykyyn

Tällä lääkkeellä ei ole merkittävää vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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 ANDROTOMIC 16,2 mg/g - valmisteen vaiheen III tutkimuksessa

MedDRA-elinjärjestelmän luokka	Haittavaikutukset	
	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Psykkiset häiriöt	Psykkiset 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-elinjärjestelmän luokka	Haittavaikutukset			
	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	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			
Psykkiset 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			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Suuriannoksinen 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
-------------	--	---	--	--

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

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: G03B A03.

Endogeeniset androgeenit, testosteroni, jota kivekset erittävät, ja sen pääasiallinen metaboliitti DHT, vastaavat ulkoisten ja sisäisten sukupuolielinten kehittymisestä ja toissijaisten sukupuoliominaisuuksien ylläpidosta (karvoituksen kasvun stimulointi, äänen mataltuminen, 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 gonadotropiinin erittymistä aivolisäkkeessä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Testosteroni imeytyy perkutaanisesti 1 - 8,5-prosenttisesti 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 vuorokausirytmien aikana tapahtuvat muutokset. Perkutaanisella reitillä vältetään siten injektioiden tuottamat veren jakautumishuiput. Se ei tuota steroidin suprafysiologisia maksapitoisuuksia kuten suun kautta otettava androgeenihoito.

5 gramman anto lääketta tuottaa keskimäärin 2,5 ng/ml:n (8,7 nmol/l:n) kohoamisen plasman testosteronipitoisuudessa.

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

Pääasialliset aktiiviset testosteronin metaboliitit ovat dihydrotestosteroni ja estradioli.

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

Vaiheen III kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 112 vuorokautta kestäneen hoitajakson 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 -1000 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 -1000 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoot:

Pahvikotelossa on yksi moniannossäiliö.

Toimitetaan 1, 2, 3 tai 6 säiliön pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Besins Healthcare
Avenue Louise 287
1050 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

32444

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.02.2021