

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tostran 20 mg/g transdermaaligeeli.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää 20 mg testosteronia. Säiliön männän yksi painallus antaa 0,5 g geeliä, joka sisältää 10 mg testosteronia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi gramma geeliä sisältää 1 mg butyylihydroksitolueenia.

Yksi gramma geeliä sisältää 350 mg propyleeniglykolia.

Yksi gramma geeliä sisältää 150 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Transdermaaligeeli.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Miehen hypogonadismin testosteronikorvaushoito, kun testosteronin puute on varmistettu kliinisten merkkien ja biokemiallisten tutkimusten avulla (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja ikääntyneet miehet

Tostranin suositeltava aloitusannos on 3 g geeliä (60 mg testosteronia), joka levitetään kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka aamu. Annoksen titrauksen tulee perustua sekä seerumin testosteronitasoihin että androgeenin puutostilaan liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden olemassaoloon. On otettava huomioon, että fysiologiset testosteronitasot alenevat iän myötä.

Vuorokausiannos ei saa ylittää 4 g geeliä (80 mg testosteronia).

Pediatriset potilaat

Tostrania ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla eikä sen käyttöä ole kliinisesti arvioitu alle 18-vuotiailla miehillä.

Antotapa

Transdermaalisesti.

Annos voidaan levittää vatsalle (koko annos vähintään 10x30 cm laajuiselle alueelle), tai **molempien** reisien sisäpinnoille (puolet annoksesta vähintään 10x15 cm laajuiselle alueelle kummankin reiden sisäpinnalle). Levityspaikan päivittäistä vaihtamista vatsan ja reisien välillä suositellaan levitysalueella esiintyvien reaktioiden minimoimiseksi.

Geeli tulee levittää puhtaalle, kuivalle ja ehjälle iholle. Se tulee hieroa varovasti yhdellä sormella kunnes se on kuivunut. Sen jälkeen kädet pitää pestä huolellisesti vedellä ja saippualla.

Kun geeli on kuivunut, peitä kohta, johon geeliä levitettiin, puhtaalla vaatekappaleella (esimerkiksi t-paidalla). Ennen läheistä fyysistä kontaktia toisen henkilön (aikuisen tai lapsen) kanssa geelin levityskohta pitää pestä vedellä ja saippualla, kun suositeltu ajanjakso (vähintään 2 tuntia) on kulunut umpeen, ja peitettävä sen jälkeen puhtaalla vaatekappaleella.

Säiliön männän yksi täysi painallus antaa puoli grammaa geeliä (10 mg testosteronia). Ensimmäisen täyden annoksen aikaansaamiseksi on suoritettava säiliön pumpun esitäyttö. Se tapahtuu näin: pidä säiliö pystyasennossa ja paina annostelija hitaasti ja täysin alas toistuvasti, kunnes geeliä tulee näkyviin. Paina sen jälkeen annostelijaa alas vielä kuusi kertaa. Hävitä näillä kuudella painalluksella ulos tullut geeli. Pumpun esitäyttö on välttämätöntä vain ennen ensimmäistä annosta. Säiliö on säilytettävä pystyasennossa käytökertojen välissä.

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään, mikä määrä geeliä ja testosteronia iholle tulee levitetyksi tietyllä männän painallusten määrällä, kun pumpu on esitäytetty.

Taulukko 1: Tostran-annos, kun pumpu on esitäytetty

Painallusten lukumäärä	Geelin määrä (g)	Iholle levitettävän testosteronin määrä (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Potilaiden, jotka peseytyvät aamulla, tulee levittää Tostran pesun, kylvyn tai suihkun jälkeen.

Tostrania ei saa levittää genitaalialueille.

Hoidon tarkkailu

Seerumin testosteronipitoisuus tulee mitata noin 14 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta ja säännöllisin välein oikean annostelun varmistamiseksi. Verinäyte seerumin testosteronin tason mittaamiseksi on otettava 2 tuntia Tostranin levittämisen jälkeen. Jos seerumin testosteronipitoisuus on 5,0 – 15,0 µg/l, 3 gramman vuorokausiannosta ei pidä muuttaa. Jos seerumin testosteronipitoisuus on alle 5,0 µg/l, annosta tulee lisätä 4 grammaan/vrk (80 mg testosteronia). Jos testosteronipitoisuus on yli 15,0 µg/l, annosta tulee vähentää 2 g:aan vuorokaudessa (40 mg testosteronia). Geeliannoksia voidaan säätää pienemmällä, 0,5 g:n (10 mg testosteronia), määrällä tarpeen vaatiessa.

Eri diagnostisten laboratorioden välisen analyttisten arvojen vaihtelun takia kaikki testosteronimittaukset tulee suorittaa samassa laboratoriossa.

Kokemusta yli 65-vuotiaiden miesten Tostran-hoidosta on vain rajoitetusti.

Virallisia tutkimuksia tuotteen käytöstä ei ole tehty potilailla, jotka sairastavat munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Tostran 20 mg/g transdermaalinen geeli on kontraindisoitu potilailla, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- tunnettu tai epäilty rintatuumori- tai eturauhassyöpä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tostrania ei tule käyttää hypogonadismiin viittaavien epäspesifien oireiden hoitoon, jollei testosteronin puutetta ole osoitettu eikä oireita aiheuttavia muita syitä ole poissuljettu. Testosteronin puute on osoitettava selvästi kliinisin perustein ja vahvistettava kahdella erillisellä verestä tehtävällä testosteronimäärityksellä ennen kuin aloitetaan mitään testosteronin korvaushoitoa, Tostran-hoito mukaan lukien.

Testosteronihoito voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita potilailla, joilla on vaikea sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai joilla on iskeeminen sydänsairaus. Luonteenomaista näille komplikaatioille on edeema, johon voi liittyä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa hoito on lopetettava välittömästi.

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

Testosteronitaso on mitattava lähtötilanteessa ja säännöllisesti hoidon aikana. Lääkärin tulee säätää annos yksilöllisesti testosteronin normaalin tason takaamiseksi.

Pitkäaikaista androgeenihoitoa saavilla potilailla on lisäksi seurattava säännöllisesti seuraavia laboratorioarvoja: hemoglobiini, hematokriitti, maksan toimintakokeet ja veren rasva-arvot.

Tostran valmisteen käytön turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla on rajallisesti tietoa. Tällä hetkellä testosteronipitoisuuden ikäspesifisistä viitearvoista ei ole yksimielisyyttä. On kuitenkin huomioitava, että fysiologisesti testosteronin pitoisuus seerumissa laskee iän myötä. Tostrania ei ole tarkoitettu käytettäväksi miehen steriliteetin tai impotenssin hoitoon.

Ennen testosteronin korvaushoidon aloittamista kaikkien potilaiden on läpikäytävä yksityiskohtainen lääkärintarkastus olemassa olevan eturauhassyövän riskin pois sulkemiseksi. Eturauhasta ja rintoja on monitoroitava huolellisesti ja säännöllisesti suositeltujen menetelmien mukaisesti (tuseeraus ja seerumin prostata-spesifisen antigeenin (PSA) arviointi testosteronihoitoa saavilla potilailla vähintään kerran vuodessa, sekä ikääntyneillä ja riskiryhmiin kuuluvilla potilailla [kliiniset tai sukutekijät] kaksi kertaa vuodessa).

Androgeenit voivat nopeuttaa subkliinisen eturauhassyövän ja hyvänlaatuisen eturauhasen hyperplasian kehittymistä.

Tutkimuksia ei ole tehty tämän lääkevalmisteen tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Testosteronin korvaushoitoa tulee sen takia antaa varoen näille potilailla.

Uniapnea voi joillakin testosteronihoitoa saavilla hypogonadaalisilla miehillä lisääntyä, varsinkin sellaisilla, joilla on riskitekijöitä, kuten lihavuus tai krooninen keuhkosairaus.

Androgeenihoitoon seurauksena mahdollisesti kehittyvän hyperkalsemian/hyperkalsurian riskin takia on varovaisuutta noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on luumetastaaseja. Näiden potilaiden seerumin kalsiumtasojen säännöllistä tarkkailua suositellaan.

Epilepsiaa tai migreeniä sairastavien potilaiden Tostran-hoidon tulee tapahtua varoen, sillä hoito saattaa pahentaa näitä sairauksia.

Insuliiniherkkyyden parantumista voi esiintyä androgeeneilla hoidetuilla potilailla, jotka korvaushoidon jälkeen saavuttavat normaalit testosteronin plasmapitoisuudet.

Yleistä: tietyt kliiniset merkit voivat olla osoituksena liiallisesta androgeenialtistuksesta, jolloin annoksen säätäminen on välttämätöntä. Lääkärin tulee kehottaa potilaita raportoimaan mikäli heillä esiintyy mitään seuraavista:

- ärtyneisyyttä, hermostuneisuutta, painon nousua
- erektioita liian tiheästi tai pitkäkestoisesti
- pahoinvointia, oksentelua, ihonvärin muutoksia tai nilkkojen turvotusta
- hengityshäiriöitä, uneen liittyvät hengityshäiriöt mukaan lukien

Jos potilaalla esiintyy vakava injektioaikan reaktio, hoitoa tulee tarkistaa ja tarvittaessa se on lopetettava.

Urheilijoille tulee kertoa, että Tostran sisältää vaikuttavaa ainetta (testosteronia), joka voi aiheuttaa positiivisia tuloksia dopingtesteissä. Androgeenit eivät terveillä ihmisillä sovi lihasten kehittämiseen, eivätkä fyysisen kyvyn lisäämiseen.

Tostrania ei saa käyttää naisilla sen mahdollisten virilisoivien vaikutusten takia.

Hyytymishäiriöt

Testosteronia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on trombofilia (veritulppataipumus) tai laskimotromboemolian 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.

Mahdollinen siirtyminen toiseen henkilöön

Ilman varotoimia testosteroni-geeli voi siirtyä muihin henkilöihin läheisen fyysisen kontaktin kautta milloin tahansa geelin levittämisen jälkeen, minkä tuloksena on testosteronin seerumitasojen nousu ja mahdollisesti haittavaikutuksia (esim. kasvojen ja/tai kehon karvoituksen lisääntyminen, äänen madaltuminen, kuukautiskierron epäsäännöllisyys naisilla tai ennenaikainen puberteetti ja sukuelinten kasvu lapsilla) toistuvien kontaktien yhteydessä (tahaton androgenisaatio).

Lääkärin tulee informoida potilasta huolellisesti testosteronin muihin henkilöihin siirtymisen riskistä ja turvallisuusohjeista (ks. alla). Tostrania ei saa määrätä potilaalle, jolla on suuri riski olla noudattamatta turvallisuusohjeita (esim. vakava alkoholismi, huumeiden väärinkäyttö, vakavat psyykkiset sairaudet).

Siirtyminen voidaan estää käyttämällä levitysalueen peittävää vaatekappausta, tai käymällä kylvyssä tai suihkussa ennen kontaktia.

Tämän vuoksi suositellaan seuraavia varotoimia:

Ohjeet potilaalle:

- pese kädet vedellä ja saippualla geelin levittämisen jälkeen
- peitä levitysalue vaatekappausta kun geeli on kuivunut
- käy kylvyssä tai suihkussa ennen tilannetta, jossa tämän tyyppinen kontakti on odotettavissa

Ohjeet hoitohenkilöstölle tai lähimmäiselle

- hoitohenkilöstön tai lähimmäisen tulee käyttää kertakäyttöisiä käsineitä, jos potilaaseen tarvitsee levittää testosteronigeeliä
- kertakäyttöisten käsineiden tulee kestää alkoholia, koska geeli sisältää testosteronin imeytymisen helpottamiseksi sekä etanoli- että isopropyylialkoholia

Ohjeet henkilöille, jotka eivät saa Tostran-hoitoa:

- jos kontakti tapahtuu levitysalueeseen, jota ei ole pesty tai peitetty vaateuksella, pese ihoalue, jolle testosteronin on saattanut siirtyä, vedellä ja saippualla niin pian kuin mahdollista
- ilmoita liiallisen androgeenialistuksen merkkien kehittymisestä, kuten akne tai karvoituksen muutokset.

Partnerille aiheutuvan riskin vähentämiseksi potilasta esimerkiksi tulee kehottaa odottamaan vähintään neljä tuntia Tostranin levityksen jälkeen ennen sukupuolista kanssakäymistä, käyttämään levitysalueen peittävää vaateusta kontaktin aikana tai käymään kylvyssä tai suihkussa ennen sukupuolista kanssakäymistä.

Tätä valmistetta käytettäessä ja oltaessa läheisessä fyysisessä kontaktissa lapsiin on ryhdyttävä lisävarotoimiin, sillä testosteronin sekundaarista siirtymistä vaateuksen kautta ei voida sulkea pois. On olennaisen tärkeää noudattaa levitystekniikkaa (ks. kohta 4.2) oltaessa fyysisessä kontaktissa lasten kanssa. Tämä käsittää muun muassa levityskohdan peittämisen puhtaalla vaateuksella geelin kuivuttua. Pese lisäksi levityskohta saippualla, kun suositeltu ajanjakso (vähintään 2 tuntia) on kulunut umpeen, ja peitä se sen jälkeen puhtaalla vaatekappaleella ennen kuin olet fyysisessä kontaktissa lasten kanssa.

Raskaana olevien naisten täytyy välttää kontaktia Tostranin levitysalueisiin. Jos partneri on raskaana, potilaan tulee noudattaa yllä kuvattuja varotoimenpiteitä erityisen huolellisesti (ks. myös kohta 4.6).

Tostranilla hoidetuilla potilailla tehdyt testosteronin imeytymistutkimukset osoittavat, että potilaiden tulee odottaa vähintään kaksi tuntia geelin levityksen jälkeen ennen kylpyä tai suihkua.

Tämä lääke sisältää butyylihydroksitolueenia (E321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kontaktidermatiittia) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä.

Tämä lääkevalmiste annostelee 175 mg propyleeniglykolia kullakin pumpun painalluksella.

Tämä lääkevalmiste annostelee 75 mg etanolia kullakin pumpun painalluksella.

Se voi aiheuttaa kirvelyä vahingoittuneella iholla.

Tämä tuote on tulenarka, paitsi kun se on kuivunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun androgeeneja annetaan samanaikaisesti antikoagulanttien kanssa, voi antikoagulanttinen vaikutus suurentua. Suun kautta otettavia antikoagulantteja saavat potilaat tarvitsevat huolellista tarkkailua, varsinkin silloin kun androgeenihoido aloitetaan, lopetetaan tai kun Tostranin annosta muutetaan.

Testosteronin ja ACTH:n tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö saattaa lisätä ödeeman mahdollisuutta; näitä lääkkeitä tulee siis käyttää varoen, erityisesti potilailla, joilla on sydän-, munuais- tai maksasairaus.

Laboratoriokokeissa todetut yhteisvaikutukset: Androgeenit saattavat pienentää tyroksiinia sitovan globuliinin pitoisuutta, mikä aiheuttaa seerumin T4-kokonaispitoisuuden pienenemisen ja lisää T3- ja T4-hormonien sitoutumista resiniin. Vapaiden kilpirauhashormonien pitoisuudet eivät kuitenkaan muutu eikä potilaalle kehity kilpirauhasen vajaatoiminnan oireita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tostran on tarkoitettu vain miesten käyttöön.

Tostrania ei ole indisoitu raskaana olevien tai imettävien naisten hoitoon. Naisilla ei ole tehty mitään tutkimuksia. Raskaana olevien naisten tulee välttää kaikkea kontaktia ihoalueisiin, joille on levitetty Tostrania (ks. kohta 4.4). Tostranilla voi olla haitallisia virilisoivia vaikutuksia sikiöön. Geelin kanssa kosketuksiin joutunut ihoalue on pestävä vedellä ja saippualla niin pian kuin mahdollista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (enintään 4 g Tostrania) yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet levityskohdan reaktioita (26 %): parestesia, kseroosi, pruritus ja ihottuma tai eryteema. Useimmat näistä reaktioista olivat vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikkeitä ja ne vähenivät tai paranivat jatketusta geelin levittämisestä huolimatta.

Kaikki epäiltyinä raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyvät Tostranin käyttöön, luetellaan alla olevassa taulukossa.

Elinjärjestelmä	Erittäin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos		Hematokriitin nousu, punasolujen määrän lisääntyminen, hemoglobiinin nousu				
Umpieritys		Miehelle ominaisen karvoituksen lisääntyminen				
Verisuonisto		Hypertensio				
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Levityskohdan reaktiot	Perifeerinen ödeema				
Tutkimukset		PSA:n lisääntyminen				

Hyperglykemia on raportoitu haittavaikutuksena kahdella potilaalla, joilla on aiemmin todettu diabetes mellitus.

Gynekomastiaa esiintyy 1,5 %:lla potilaista, joiden hypogonadismia on hoidettu testosteronilla, ja joissakin tapauksissa se on pysyvää.

Kirjallisuuden mukaan muita haittavaikutuksia on raportoitu muiden testosteronihoitojen käytön jälkeen (MedDRA SOC- ja PT-termistöjen mukaan), ja ne luetellaan seuraavassa taulukossa:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Poikkeava painonnousu, natriumin retentio ja nesteen retentio

Psyykkiset häiriöt	Hermostuneisuus, vihamielisyys, masennus, sukuvietin heikentyminen ja sukuvietin voimistuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Uniapnea (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi
Maksa ja sappi	Keltatauti ja poikkeavat maksan toimintakokeen tulokset (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος	Ihoreaktio, mukaan lukien akne, talinvuoto ja kaljuus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit ja myalgia
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsatien tukos
Sukupuolielimet ja rinnat	Voimistunut erektio, siittiökato, kivulias erektio ja eturauhassyöpä*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ödeema (ks. kohta 4.4)
Tutkimukset	Poikkeavat veren elektrolyytit (poikkeava veren kloridipitoisuus, poikkeava veren kaliumpitoisuus, poikkeava veren kalsiumpitoisuus, poikkeava veren fosforipitoisuus) ja poikkeava eturauhanen tutkittaessa

* Testosteronihoitoon liittyvän eturauhassyövän riskiä koskevat tiedot ovat puutteellisia. Muita harvinaisia tunnettuja haittavaikutuksia, jotka ovat liittyneet testosteronihoidon liian suuriin annostuksiin, ovat maksakasvaimet.

Tuotteen sisältämien apuaineiden (butyylihydroksitolueeni ja propyleeniglykoli) takia iholle levittäminen voi aiheuttaa ärsytystä ja ihon kuivumista, mikä tavallisesti ajan kuluessa vähenee.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

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

4.9 Yliannostus

Kirjallisuudessa on raportoitu vain yksi testosteronienantaatin parenteraalisen annostelun jälkeinen akuutti yliannostustapaus. Se aikaansai testosteronipitoisuuksien nousun aina 114,0 µg/L:aan saakka, johon mahdollisesti liittyi aivoverisuonikohtaus. Suun kautta vahingossa nautittu Tostran ei laajan ensikierron metabolian takia aiheuta kliinisesti merkitseviä testosteronipitoisuuksia. Tällaisten testosteronin seerumitasojen saavuttaminen on transdermaalista annostelureittiä käytettäessä epätodennäköistä.

Transdermaalisen yliannostuksen hoitoon kuuluvat levitysalueen peseminen saippualla ja vedellä niin pian kuin mahdollista, Tostranin annostelun lopettaminen ja kaikkien esiintyvien oireiden hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Androgeenit, ATC-koodi: G03BA03

Kivesten erittämät endogeeniset androgeenit, pääasiassa testosteroni ja sen tärkein metaboliitti, dihydrotestosteroni (DHT), vaikuttavat miehen ulkoisten ja sisäisten sukupuolielinten kehittymiseen ja toissijaisten sukupuoliminaisuuksien ylläpitämiseen (karvoituksen kasvun stimulaatio, äänen madaltuminen ja libidon kehittyminen). Niillä on yleinen vaikutus proteiinien anaboliaan, luurankolihaskehittymiseen ja kehon rasvan jakautumiseen sekä typen, natriumin, kaliumin, kloridin, fosfaattien ja veden virtsaan erittymisen vähenemiseen.

Testosteroni ei vaikuta kivesten kehittymiseen, mutta se vähentää aivolisäkkeen gonadotrooppieritystä.

Testosteroni vaikuttaa tiettyihin kohde-elimiin vasta, kun testosteroni on ääreiselimissä muuttunut estradioliksi, joka sen jälkeen sitoutuu kohdesolujen tuman estradiolireseptoreihin esim. aivolisäkkeessä, aivoissa, rasva- ja luukudoksessa sekä kiveksissä Leydigin soluihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tostranin koostumus on hydro-alkoholinen, joka kuivuu nopeasti kun sitä hierotaan ihoon. Iho toimii lähteenä testosteronin hitaalle imeytymiselle systeemiseen verenkiertoon. Testosteronin imeytyminen vereen jatkuu koko 24 tunnin annostusvälin, ja pitoisuudet ovat koko ajan merkitsevästi perustason yläpuolella. Levitysalueen koko voi vaihdella 200-800 cm² ilman että sillä olisi näyttänyt olevan kliinisesti relevanttia vaikutusta seerumin testosteronipitoisuuksiin.

Annostelu reisien sisäpinnalle ja vatsalle aikaansaa toisiinsa verrattavissa olevat seerumin testosteronipitoisuudet.

Tostranin hyötyosuuden on arvioitu olevan 12 %. Geelin annostelu 3 gramman annoksilla vuorokausittain 6 kuukauden ajan aikaansaa seerumin samanarvoiset jatkuvat testosteronipitoisuudet, jotka ovat $5,0 \pm 2,0 \mu\text{g/l}$, sekä yksittäisiä minimipitoisuuksia, jotka ovat $3,0 \pm 1,0 \mu\text{g/l}$ sekä maksimipitoisuuksia, jotka ovat $12,0 \pm 7,0 \mu\text{g/l}$.

Jakaantuminen

Noin 40 % plasmassa olevasta testosteronista on sitoutunut sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG), 2 % on sitoutumatonta (vapaata) ja loput on kevyesti sitoutunut albumiiniin ja muihin proteiineihin. Albumiiniin sitoutunut testosteroni dissosioituu helposti ja sen katsotaan olevan biologisesti aktiivista. Sitoutuminen SHBG:hen on kuitenkin voimakasta. Seerumin bioaktiivisen testosteronin pitoisuus on sitoutumaton pieni osa sekä lisäksi albumiiniin sitoutunut osa.

Metabolia

Testosteronin pääasialliset aktiiviset metaboliitit ovat estradioli ja DHT. DHT sitoutuu SHBG:hen suuremmalla affiniteetilla kuin testosteroni. DHT metaboloituu edelleen 3-alfa- ja 2-beeta-androstanedioliksi.

Erittyminen

Noin 90 % lihaksensisäisesti annetusta testosteroniannoksesta erittyy virtsaan testosteronin ja sen metaboliittien glukuronihappona ja sulfaattikonjugaatteina. Noin 6 % annoksesta erittyy ulosteeseen, suurimmaksi osaksi konjugoitumattomassa muodossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologiset tutkimukset eivät ole tuoneet esiin muita vaikutuksia kuin ne joiden voidaan katsoa johtuneen Tostranin hormoniprofiilista.

Testosteronin ei ole osoitettu olevan mutageeninen in vitro bakteerien genotoksisuustestissä (Ames-testissä) eikä hamsterin munasarjasoluissa. Koe-eläimillä on todettu yhteys androgeenihoidon ja tiettyjen syöpien välillä. Rotilla saadut koetulokset ovat osoittaneet eturauhassyövän lisääntymistä testosteronihoidon jälkeen. Sukupuolihormonien tiedetään edistävän tiettyjen tuumorien kehittymistä, jotka ovat tunnettujen karsinogeenisten aineiden aiheuttamia. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jyrsijöillä ja nisäkkäillä suoritettua hedelmällisyyttä tutkivat kokeet ovat osoittaneet, että testosteronihoito voi spermatogeneesiä estämällä heikentää hedelmällisyyttä annosriippuvaisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Etanoli, vedetön
Isopropyylialkoholi
Öljyhappo
Karbomeeri 1382
Trolamiini
Butyylihydroksitolueeni (E321)
Puhdistettu vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.
Säilytä säiliö avaamisen jälkeen pystyasennossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

60 mg:n moniannospakkaus (joka koostuu polypropeeni säiliöstä, jossa on mäntä), johon kuuluu annospumppu.

Pakkauskoot: 60 g, 2 x 60 g tai 3 x 60 g

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Advanz Pharma Limited,

Suite 17, Northwood House,
Northwood Avenue, Santry,
Dublin 9,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21799

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.2.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tostran 20 mg/g transdermal gel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller 20 mg testosteron. Ett tryck på behållarens kolv ger 0,5 g gel innehållande 10 mg testosteron.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Ett gram gel innehåller 1 mg butylhydroxytoluen.

Ett gram gel innehåller 350 mg propylenglykol.

Ett gram gel innehåller 150 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Transdermal gel.

Klar, färglös till svagt gul gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling med testosteron mot manlig hypogonadism när testosteronbrist har bekräftats av kliniska symtom och laboratorieanalyser (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna män och äldre män

Rekommenderad startdos av Tostran är 3 g gel (60 mg testosteron) som appliceras en gång per dag vid ungefär samma tidpunkt varje morgon. Dostitrering ska baseras på både serumnivåer av testosteron och förekomst av kliniska symtom som har samband med androgenbrist. Hänsyn bör tas till att de fysiologiska testosteronnivåerna avtar med stigande ålder.

Den dagliga dosen bör inte överstiga 4 g gel (80 mg testosteron).

Pediatrik population

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

Administreringsätt

För transdermalt bruk

Dosen kan appliceras på buken (hela dosen över ett område på minst 10 gånger 30 cm) eller på **båda** lårens insida (halva dosen över ett område på minst 10 gånger 15 cm på varje lårs insida). Daglig växling mellan buken och lårens insidor rekommenderas för att minimera reaktioner på appliceringsstället. Gelen appliceras på ren, torr, intakt hud. Gelen gnids in försiktigt med ett finger tills den är torr. Händerna bör därefter tvättas noggrant med tvål och vatten.

När gelen har torkat ska appliceringsområdet täckas med rena kläder (till exempel en t-shirt). Före nära fysisk kontakt med en annan person (vuxen eller barn) ska appliceringsområdet tvättas med tvål och vatten när den rekommenderade tiden (minst 2 timmar) har gått och sedan täckas igen med rena kläder.

Varje fullständig nedpressning av behållarens kolv ger ett halvt gram gel (10 mg testosteron). För att erhålla en fullständig första dos måste behållarens doseringspump förberedas. Det gör du genom att hålla behållaren upprätt och långsamt trycka ned pumpen ordentligt upprepade gånger tills gelen börjar synas. Tryck ned pumpen ytterligare sex gånger. Kasta bort gelen från de första sex nedtryckningarna. Doseringspumpen behöver bara förberedas innan första dosen. Behållaren ska förvaras i upprätt läge mellan användningar.

I tabell 1 nedan visas mängden gel som dispenserar när pumpen är förberedd samt mängden testosteron som appliceras på huden vid ett visst antal kolvtryck.

TABELL 1: Dos av Tostran som dispenserar när pumpen är förberedd

Antal tryck	Mängd gel (g)	Mängd testosteron som appliceras på huden (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Patienter som tvättar sig på morgonen ska applicera Tostran efter tvättning, badning eller duschning.

Tostran får ej appliceras på genitalierna.

Behandlingskontroll

Testosteronkoncentration i serum bör mätas cirka 14 dagar efter insättningen av behandlingen och vid regelbundna intervaller för att garantera korrekt dosering. Blodprov för mätning av serumtestosteronkoncentrationen skall tas 2 timmar efter applicering av Tostran. Om testosteronkoncentrationen i serum ligger mellan 5,0 och 15,0 µg/l, bör dosen inte ändras från 3 g/dag. Om testosteronkoncentrationen i serum ligger under 5,0 µg/l, bör dosen ökas till 4 g/dag (80 mg testosteron). Om testosteronkoncentrationen är över 15,0 µg/l, bör dosen reduceras till 2 g/dag (40 mg testosteron). Mindre dosjusteringar om 0,5 g gel (10 mg testosteron) kan göras vid behov.

På grund av varierande analysvärden mellan olika diagnostiska laboratorier, bör alla testosteronmätningar utföras på samma laboratorium.

Det finns begränsad erfarenhet av behandling av män som är äldre än 65 år med Tostran.

Inga formella studier har genomförts med produkten på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se även avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Tostran 20 mg/g transdermal gel är kontraindicerad hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- känd eller misstänkt bröst- eller prostatakarcinom

4.4 Varningar och försiktighet

Tostran ska endast användas för behandling av ospecifika symtom som tyder på hypogonadism om testosteronbrist har konstaterats och annan etiologi till symtomen har uteslutits.

Testosteroninsufficiens ska klart ha påvisats genom kliniska fynd och bekräftats genom två separata blodtestosteronmätningar innan någon substitutionsbehandling med testosteron påbörjas, inklusive Tostranbehandling.

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. Behandlingen måste upphöra omedelbart om sådana komplikationer inträffar.

Testosteron kan orsaka blodtrycksstegring och Tostran ska användas med försiktighet hos män med hypertoni.

Testosteronnivån ska kontrolleras vid behandlingsstart och med regelbundna intervall under behandlingen. Läkaren ska justera dosen individuellt för att säkerställa att eugonadala testosteronnivåer upprätthålls.

Hos patienter som står på långsiktig androgenbehandling ska även följande laboratorievärden kontrolleras regelbundet: hemoglobin och hematokrit, leverfunktionstester och lipidprofil.

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet och effekt vid användning av Tostran 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 serum sjunker med stigande ålder.

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

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) hos patienter som får testosteronbehandling. Kontroller bör utföras minst varje år eller två gånger om året hos äldre patienter och riskpatienter (de med kliniska eller ärftliga faktorer).

Androgener kan påskynda utveckling av subklinisk prostatacancer och benign prostatahyperplasi.

Det har inte genomförts några studier för att visa effekten och säkerheten med detta läkemedel hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Därför ska substitutionsbehandling med testosteron användas med försiktighet hos dessa patienter.

Testosteronbehandling av män med hypogonadism kan förstärka sömnapné hos vissa patienter, i synnerhet de med riskfaktorer som obesitas eller kronisk lungsjukdom.

Försiktighet bör iaktas för patienter med skelettmetastaser på grund av risken för att hyperkalcemi/hyperkalcuri utvecklas av androgenbehandlingen. Regelbunden kontroll av kalciumkoncentrationerna i serum hos dessa patienter rekommenderas.

Tostran bör användas med försiktighet till patienter med epilepsi och migrän eftersom dessa tillstånd kan förvärras.

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

Allmänt:

Vissa kliniska tecken kan tyda på för kraftig androgenexponering, vilket kräver dosjustering.

Läkaren bör instruera patienter att rapportera följande:

- Irritabilitet, nervositet, viktökning.
- Alltför ofta förekommande eller ihållande erektioner.
- Illamående, kräkning, förändrad hudfärg eller svullnad kring fotlederna.
- Andningsstörningar, inklusive korta andningsstillestånd under sömnen.

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

Idrottsutövare skall informeras om att Tostran innehåller en aktiv substans (testosteron) som kan ge positivt resultat vid dopingtest. Androgener är inte lämpliga för att öka muskelutvecklingen hos friska individer eller för att öka den fysiska förmågan.

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

Koagulationsrubbningar

Testosteron ska användas med försiktighet hos patienter med trombofili eller riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE), då studier och rapporter efter lansering har visat på trombotiska händelser (t.ex. djup ventrombos, lungemboli, okulär trombos) hos dessa patienter. Hos patienter med trombofili har fall av VTE rapporterats även under antikoagulationsbehandling därav ska fortsatt testosteronbehandling efter den första trombotiska händelsen utvärderas noggrant. Vid fortsatt behandling ska ytterligare åtgärder tas för att minimera den individuella VTE-risken.

Möjlig överföring

Om inga försiktighetsåtgärder vidtas, kan testosterongel överföras till andra personer vid nära fysisk kontakt när som helst efter administrering, vilket medför förhöjda testosteronnivåer i serum och eventuella biverkningar (t.ex. ansikts- och/eller kroppsbehåring, mörkare röst, oregelbundna menstruationscykler hos kvinnor eller för tidig pubertet och förstoring av könsorganen hos barn) vid upprepade kontakt (oavsiktlig androgenisering).

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

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

Till följd av detta rekommenderas följande försiktighetsåtgärder:

För patienten:

- tvätta händerna med tvål och vatten efter applicering av gelen,
- täck appliceringsområdet med kläder när gelen har torkat,
- bada eller duscha före situationer där denna typ av kontakt förväntas.

För sjukvårdaren eller hemvårdaren

- om Tostran appliceras på en patient av en sjukvårdare eller hemvårdare ska de bära lämpliga engångshandskar,
- handskarna ska vara resistent mot alkohol eftersom gelen innehåller både etanol och isopropylalkohol som underlättar genomträngning av testosteron.

För personer som inte behandlas med Tostran:

- om det sker 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 minska risken för partners bör patienten rådas att exempelvis vänta minst fyra timmar mellan applicering av Tostran och sexuellt umgänge, att bära kläder som täcker appliceringsområdet vid kontakttillfället eller att bada eller duscha före sexuellt umgänge.

Ytterligare försiktighet bör iakttas vid användning av denna produkt och vid nära fysisk kontakt med barn, eftersom sekundär överföring av testosteron genom kläderna inte kan uteslutas. Det är av yttersta vikt att följa appliceringstekniken (se avsnitt 4.2) vid fysisk kontakt med barn, inklusive att täcka appliceringsområdet med rena kläder när gelen har torkat. Tvätta dessutom appliceringsområdet med tvål när den rekommenderade tiden (minst 2 timmar) har gått och täck det igen med rena kläder före eventuell fysisk kontakt med barn.

Gravida kvinnor måste undvika kontakt med appliceringsställen med Tostran. Om partnern blir gravid måste patienten vara extra noga med de försiktighetsåtgärder vid användning som beskrivs ovan (se även avsnitt 4.6).

Absorptionsstudier av testosteron hos patienter behandlade med Tostran tyder på att patienten bör vänta med att duscha eller bada i minst två timmar efter applicering av gelen.

Detta läkemedel innehåller butylhydroxytoluen (E321) som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation i ögon och slemhinnor.

Detta läkemedel innehåller 175 mg propylenglykol vid varje pumptryck.

Detta läkemedel innehåller 75 mg etanol vid varje pumptryck.

Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

Denna produkt är brandfarlig tills den är torr.

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, i synnerhet när androgenbehandlingen börjar, slutar eller då dosen av Tostran ändras.

Den samtidiga administreringen av testosteron och ACTH eller kortikosteroider kan öka ödembildningen; alltså bör dessa läkemedel administreras med varsamhet, i synnerhet till patienter med hjärt-, njur- eller leversjukdom.

Interaktioner vid laborietester: Androgener kan sänka koncentrationerna av tyroxinbindande globulin, vilket resulterar i sänkta totala serumkoncentrationer av T4 och ökat resinupptag av T3 och T4. Dock förblir fria tyreoidhormonkoncentrationer oförändrade och det finns ingen klinisk evidens för tyreoiddysfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Tostran är endast avsett att användas av män.

Tostran är ej indicerat för gravida eller ammande kvinnor. Studier på kvinnor saknas.

Gravida kvinnor ska undvika all kontakt med hud behandlad med Tostran (se avsnitt 4.4). Tostran kan ge upphov till negativa, viriliserande effekter på fostret. I händelse av kontakt med behandlad hud ska området tvättas, så snart som möjligt, med tvål och vatten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmåga att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i en kontrollerad klinisk studie (upp till 4 g Tostran) var reaktioner på appliceringsstället (application site reactions, ASR, 26 %) inklusive: parestesi, xeros, pruritus och utslag eller erytem. De flesta av dessa reaktioner var lindriga eller måttliga och minskade eller försvann, trots fortsatt applicering.

Alla rapporterade biverkningar med misstänkt samband med användning av Tostran anges i tabellen nedan.

Organsystem	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000,$ < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000,$ < 1/1\ 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Förhöjt hematokrit, ökat antal röda blodkroppar, förhöjt hemoglobin				
Endokrina systemet		Ökad behåring av manlig distributionstyp				
Blodkärl		Hypertoni				
Reproduktionsorg an och bröstkörtel		Gynekomasti				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstä llet	Reaktioner vid applicerings- området	Perifert ödem				
Undersökningar		Ökning av prostata-specifikt antigen (PSA)				

Hyperglykemi rapporterades som en biverkning hos två patienter som hade en anamnes med diabetes mellitus.

Gynekomasti utvecklades hos 1,5 % av de patienter som behandlas med testosteron för hypogonadism och kan kvarstå.

Enligt litteraturen har andra biverkningar rapporterats efter användning av andra testosteronbehandlingar. Dessa anges i följande tabell (enligt MedDRA:s klassificering av organsystem [SOC] och föredragna termer [PT]):

Organsystem	Biverkningar
Immunsystemet	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Onormal viktökning, hypernatremi och vätskeretention

Psykiatriska tillstånd	Nervositet, fientlighet, depression, minskad libido och ökad libido
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sömnapné (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Illamående
Lever och gallvägar	Onormalt ikterus- och leverfunktionsprov (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktion inklusive akne, seborroisk dermatit och alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer och myalgi
Njurar och urinvägar	Obstruktion i urinvägarna
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ökad erektion, azospermi, smärtsam erektion och prostatacancer*
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Ödem (se avsnitt 4.4)
Undersökningar och provtagningar	Onormalt provresultat för elektrolyter i blodet (onormalt klorid i blodet, onormalt kalium i blodet, onormalt kalcium i blodet, onormalt fosfor i blodet) och onormal prostataundersökning

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

Andra sällsynta kända biverkningar i samband med alltför höga doser av testosteron innefattar hepatiska neoplasmer.

På grund av hjälpämnen (butylhydroxytoluen och propylenglykol) som finns i produkten, kan applicering på huden ge irritation och torr hud, vilket vanligen avtar med tiden.

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 via :

Hemsida: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Register över läkemedelsbiverkningar
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ett enda rapporterat fall av akut överdosering efter parenteral administrering av testosteronenantat i litteraturen. Detta resulterade i testosteronkoncentrationer på upp till 114,0 µg/l vilket ledde till en cerebrovaskulär incident. Oralt intag av Tostran resulterar inte i kliniskt signifikanta testosteronkoncentrationer på grund av omfattande förstapassagemetabolism. Det är osannolikt att sådana testosteronnivåer i serum kan uppnås genom transdermal administrering.

Behandling av transdermal överdosering sker genom att man tvättar appliceringsstället med tvål och vatten så snart som möjligt, avbryter appliceringen av Tostran och behandlar eventuella symtom.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Androgener, ATC-kod G03BA03.

Endogena androgener som utsöndras av testiklarna, i huvudsak testosteron, och dess huvudmetabolit dihydrotestosteron (DHT) svarar för utvecklingen av externa och interna manliga könsorgan och för uppehållande av sekundära könskaraktärstika (stimulering av hårväxt, röstförändring i målbrottet, och utvecklingen av libido). De har en generell effekt på proteinanabolism, påverkar utveckling av skelettmuskulatur och distribution av kroppsfett, minskar urinutsöndringen av kväve, natrium, kalium, klor, fosfater och vatten.

Testosteron påverkar inte utvecklingen av testiklarna, men reducerar hypofysens utsöndring av gonadotropin.

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, fettväv, hjärna, benväv och Leydigceller i testikeln.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tostran är en hydroalkoholformulering som torkar snabbt när den gnids in i huden. Huden fungerar som depå för den fördröjda frisättningen av testosteron i den systemiska cirkulationen. Testosteronabsorption till blodet fortsätter under hela dosintervallet på 24 timmar, med koncentrationer signifikant över basnivån hela tiden. Storlekar på mellan 200 och 800 cm² på appliceringsytorna har inte visats ha någon kliniskt relevant inverkan på testosteronkoncentrationerna i serum.

Applicering på lårens insidor och på buken resulterar i jämförbara testosteronkoncentrationer i serum.

Biotillgängligheten för Tostran uppskattas till 12 %. Användning av 3 g gel dagligen under 6 månader resulterar i serumtestosteronkoncentrationer med tidsmedelvärde på $5,0 \pm 2,0$ µg/l och individuella minimikoncentrationer på $3,0 \pm 1,0$ µg/l och maximikoncentrationer på $12,0 \pm 7,0$ µg/l.

Distribution

Cirka 40 % av testosteronet i plasma är bundet till könshormonbindande globulin (SHBG), 2 % förblir obundet (fritt) och resten är löst bundet till albumin och andra proteiner. Albuminbundet testosteron dissocierar lätt och anses vara biologiskt aktivt. Bindningen till SHBG är däremot stark. Koncentrationen av biologiskt aktivt testosteron i serum utgörs därför av de obundna och albuminbundna andelarna.

Metabolism

De viktigaste aktiva metaboliterna av testosteron är östradiol och DHT. DHT binds med större affinitet till SHBG än testosteron. DHT metaboliseras ytterligare till 3- α och 2- β androstanediol.

Utsöndring

Cirka 90 % av en testosterondos som ges intramuskulärt utsöndras i urinen som glukuronsyra- och sulfatkonjugater av testosteron och dess metaboliter; cirka 6 % av en dos utsöndras i faeces, huvudsakligen i okonjugerad form.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Etanol, vattenfri
Isopropylalkohol
Oljesyra
Karbomer 1382
Trolamin
Butylhydroxytoluen (E321)
Vatten, renat
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i skydd mot kyla eller frysas
Förvara behållaren upprätt efter öppnandet

6.5 Förpackningstyp och innehåll

60 g flerdosbehållare (bestående av en polypropenbehållare med kolv) med en doseringspump med fast volym.

Förpackningsstorlekar: 60 g, 2 x 60 g eller 3 x 60 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Advanz Pharma Limited,
Suite 17, Northwood House,
Northwood Avenue, Santry,
Dublin 9,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21799

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.2.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 12.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.07.2024