

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ANDROTOP 20,25 mg/ pritisk gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram gela vsebuje 16,2 mg testosterona. Z enim pritiskom na črpalko se odmeri 1,25 g gela, ki vsebuje 20,25 mg testosterona.

Pomožna snov z znanim učinkom: etanol

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

prosojen ali rahlo moten, brezbarven gel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ANDROTOP 20,25 mg/ pritisk gel je indicirano kot nadomestno zdravljenje s testosteronom pri moških s hipogonadizmom, kadar je bilo pomanjkanje testosterona potrjeno s kliničnimi znaki in biokemijskimi preiskavami (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starostniki

Priporočeni odmerek sta dva pritiska črpalke za gel (tj. 40,5 mg testosterona) enkrat na dan, uporabljen ob približno istem času, po možnosti zjutraj. Dnevni odmerek mora zdravnik prilagoditi kliničnemu oz. laboratorijskemu odzivu posameznega bolnika in ne sme preseči štirih pritiskov črpalke ali 81 mg testosterona na dan. Odmerek je treba prilagajati v korakih s po enim pritiskom črpalke za gel.

Odmerek je treba titrirati glede na koncentracijo testosterona v krvi pred jutranjim odmerkom. Koncentracija testosterona v krvi v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena približno drugi dan zdravljenja s tem zdravilom. Da se oceni, ali je potrebna prilagoditev odmerka testosterona, je treba koncentracijo testosterona v krvi izmeriti zjutraj pred uporabo zdravila, ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Koncentracije testosterona v krvi je treba redno meriti. Če je plazemska koncentracija testosterona nad želeno vrednostjo, se lahko odmerek zmanjša. Če je koncentracija nizka, se lahko odmerek poveča, vendar ne sme preseči odmerka 81 mg testosterona (štiri pritiske črpalke za gel) na dan.

Če plazemska koncentracija testosterona stalno presega normalne vrednosti pri najnižjem odmerku 20,25 mg (1,25 g gela, enakovrednega enemu pritisku črpalke) na dan ali če normalne koncentracije testosterona v krvi ni mogoče doseči z najvišjim odmerkom 81 mg (5 g gela, enakovrednega štirim pritiskom črpalke), je treba zdravljenje prekiniti.

Bolniki s hudo levično ali jetrno okvaro

Glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri moških, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za transdermalno uporabo

Zdravilo si bolnik nanese na čisto, suho in zdravo kožo zgornjih delov rok in ramen.

Gel je treba samo rahlo razmazati po koži v tanki plasti. Gela ni treba vtirati. Bolnik mora pustiti, da se gel suši vsaj 3 do 5 minut, preden se obleče. Po uporabi si mora roke umiti z milom in vodo ter ko se gel posuši, mesto/-a nanosa pokriti z oblačili. Mesto nanosa temeljito operite z milom in vodo pred vsako priložnostjo, v kateri bi lahko prišlo do kakršnega koli stika kože na mestu nanosa s kožo druge osebe. Za več informacij o umivanju po uporabi gela glejte poglavje 4.4 (podpoglavje Možni prenos testosterona).

Zdravila se ne sme nanašati v predelu spolovil, saj lahko zaradi velike vsebnosti alkohola povzroči lokalno draženje.

Da bo prvi odmerek apliciran v celoti, je treba večodmerni vsebnik z odmerno črpalko predhodno pripraviti. To storite tako, da ko je vsebnik v navpičnem položaju, počasi in v celoti trikrat pritisnete črpalko. Gel, ki ste ga dobili s prvimi tremi pritiski, na varen način zavrzite. Črpalko je treba pripraviti samo pred prvim odmerkom.

Po postopku priprave, enkrat pritisnete črpalko do konca, da na dlan odmerite 1,25 g tega zdravila, ki ga nato nanesete na zgornja dela rok in ramen.

4.3 Kontraindikacije

To zdravilo je kontraindicirano:

- pri potrjenem raku na prostati ali na dojki ali v primeru suma nanju,
- pri preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo se sme uporabljati le, če je bil dokazan hipogonadizem (hiper- ali hipogonadotropni) ter so bile pred začetkom zdravljenja izključene druge etiologije, ki bi lahko povzročile takšne simptome. Pomanjkanje testosterona mora biti jasno dokazano s kliničnimi znaki (regresija sekundarnih spolnih znakov, sprememba sestave telesa, astenija, zmanjšanje libida, erektilna disfunkcija itn.) in potrjeno z dvema ločenima meritvama testosterona v krvi. Trenutno ni enotnega mnenja o referenčnih vrednostih testosterona, specifičnih za starost. Treba pa je upoštevati, da se raven testosterona v krvi z naraščajočo starostjo fiziološko zmanjšuje.

Zaradi variabilnosti laboratorijskih vrednosti se morajo vse meritve testosterona opraviti v istem laboratoriju.

Pred uvedbo testosterona je treba vse bolnike podrobno pregledati, da bi izključili tveganje za obstoj raka na prostati. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje s testosteronom, je treba natančno ter redno spremljati stanje žlez prostate in dojk skladno s priporočenimi metodami (digitalni rektalni pregled in meritve za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu). To je treba opraviti vsaj enkrat na leto, pri starostnikih ali ogroženih bolnikih (tistih s kliničnimi ali družinskimi dejavniki tveganja) pa dvakrat na leto.

Androgeni lahko pospešijo napredovanje subkliničnega raka na prostati in benigne hiperplazije prostate.

To zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih z rakom, pri katerih obstaja tveganje hiperkalcemije (in spremljajoče hiperkalciurije) zaradi kostnih metastaz. Pri teh bolnikih se priporoča redno spremljanje koncentracije kalcija v krvi.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, jetrno ali ledvično okvaro ali ishemično boleznijo srca lahko zdravljenje s testosteronom povzroči hude zaplete, za katere je značilen edem z ali brez kongestivne srčne odpovedi. V takih primerih je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Testosteron lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka, zato je treba to zdravilo pri moških s hipertenzijo uporabljati previdno.

Pri bolnikih s trombofilijo ali dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo (VTE) je treba testosteron uporabljati previdno, saj obstajajo študije iz obdobja trženja in poročila o trombotičnih dogodkih (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija, očesna tromboza) pri teh bolnikih med zdravljenjem s testosteronom. Pri bolnikih s trombofilijo so poročali o primerih VTE, tudi med zdravljenjem z antikoagulantmi, zato je po prvem trombotičnem dogodku potrebno skrbno pretehtati nadaljevanje zdravljenja s testosteronom. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba pri teh bolnikih sprejeti nadaljnje ukrepe za zmanjšanje tveganja za VTE.

Koncentracijo testosterona je treba spremljati na začetku zdravljenja, nato pa v rednih presledkih med zdravljenjem. Zdravniki morajo odmerke prilagoditi posameznikom, da zagotovijo vzdrževanje vrednosti testosterona kot pri normalno delujočih spolnih žlezah.

Pri bolnikih na dolgotrajnem androgenskem zdravljenju je treba redno spremljati tudi naslednje laboratorijske parametre: hemoglobin in hematokrit (za odkrivanje policitemije), jetrne teste in lipidni profil.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri bolnikih, starih več kot 65 let, je malo. Trenutno ni enotnega mnenja o referenčnih vrednostih testosterona, specifičnih za starost. Kljub temu je treba upoštevati, da se fiziološke vrednosti testosterona v krvi s starostjo manjšajo.

To zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih z epilepsijo in migreno, saj lahko ti stanji poslabša.

Objavljena so poročila o povečanem tveganju za apnejo med spanjem pri hipogonadnih bolnikih, zdravljenih z estri testosterona, zlasti pa pri bolnikih, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja, npr. debelost in kronična bolezen dihal.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z androgeni, je mogoče opaziti izboljšano občutljivost za inzulin in lahko potrebujejo zmanjšanje odmerka antidiabetika (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki se zdravijo z androgeni, se svetuje spremljanje ravni glukoze in HbA1c.

Določeni klinični znaki: razdražljivost, živčnost, povečanje telesne mase, dolgotrajne ali pogoste erekcije, lahko nakazujejo čezmerno izpostavljenost androgenom in zahtevajo prilagoditev odmerka.

Če se pojavijo hude reakcije na mestu uporabe, je treba zdravljenje znova oceniti in po potrebi prekiniti.

Veliki odmerki eksogenih androgenov lahko z inhibicijo s povratno zvezo foliklov spodbujajočega hormona (FSH) hipofize zavirajo spermatogenezo, kar bi lahko imelo možne neželene učinke na lastnosti sperme, vključno s številom semenčic.

Pri bolnikih s hipogonadizmom, ki prejemajo androgene, se občasno pojavi ginekomastija, ki je

občasno lahko persistentna.

Zaradi možnih virilizacijskih učinkov ženske ne smejo uporabljati tega zdravila.

Športnike je treba opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino (testosteron), ki lahko povzroči pri proti-dopinških testih pozitiven rezultat.

Možni nenamerni prenos testosterona

Med tesnim stikom kože s kožo pride do prenosa testosteronskega gela na druge osebe, kadarkoli po odmerjanju. Če do takšnega stika pride večkrat, se koncentracija testosterona v serumu druge osebe zviša in pojavijo se lahko neželeni učinki (npr. rast dlak po obrazu in/ali telesu, znižanje glasu, nerednost menstrualnega ciklusa ter prezgodnja puberteta in povečanje spolovil pri otrocih) (nenamerna androgenizacija). V primeru virilizacije je treba takoj prekiniti zdravljenje s testosteronom in ga ponovno uvesti šele, ko se odkrije vzrok virilizacije.

Zdravnik mora bolnika natančno seznaniti s tveganjem za prenos testosterona, na primer pri tesnem telesnem stiku med posamezniki, vključno otroki in z varnostnimi ukrepi (glejte spodaj).

Pri predpisovanju mora lečeči zdravnik nameniti posebno pozornost poglavju Povzetka glavnih značilnosti zdravila "Možni prenos testosterona" in seznaniti bolnike, pri katerih obstaja veliko tveganje, da ne bodo upoštevali teh navodil.

Priporočljivi so naslednji previdnostni ukrepi:

Za bolnika:

- Po nanosu gela si umijte roke z milom in vodo.
- Ko se gel posuši, z oblačili (npr. srajco z rokavi) pokrijte predel, na katerega ste nanесли gel.
- Umijte predel, na katerega ste nanесли gel pred vsako priložnostjo, v kateri bi lahko prišlo do tesnega stika.

Za osebe, ki se ne zdravijo s tem zdravilom:

- Če pride do naključnega stika s tem zdravilom, si mora oseba področje, ki je prišlo v stik z zdravilom takoj umiti z milom in vodo.
- Če se pri vas pojavijo znaki čezmerne izpostavljenosti androgenom, npr. akne ali spremembe poraščenosti, obvestite zdravnika.

Bolniki morajo s kopanjem ali prhanjem počakati vsaj 1 uro po uporabi tega zdravila.

Nosečnice se morajo izogibati vsakemu stiku z mesti nanosa tega zdravila. Če je bolnikova partnerka noseča, mora bolnik še bolj pozorno upoštevati previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.6).

To zdravilo vsebuje 0,9 g alkohola (etanola) v vsakem odmerku 1,25 g gela.

Lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži.

To zdravilo je vnetljivo dokler se ne posuši.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulansi

Zaradi sprememb antikoagulacijskega delovanja (povečan učinek peroralnih antikoagulantov zaradi sprememb sinteze koagulacijskih faktorjev v jetrih in kompetitivnega zaviranja vezave na beljakovine v plazmi) je priporočeno pogostejše nadziranje protrombinskega časa in pogostejše določanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Bolnike, ki prejemajo peroralne antikoagulanse, je treba natančno nadzirati, zlasti ob uvedbi androgenov ali njihovi prekinitvi.

Kortikosteroidi

Sočasna uporaba testosterona in ACTH ali kortikosteroidov lahko poveča tveganje za nastanek edemov, zato je treba ta zdravila uporabljati previdno, zlasti pri bolnikih z boleznimi srca, ledvic ali jeter.

Laboratorijske preiskave

Interakcije z laboratorijskimi preiskavami: androgeni lahko znižajo vrednosti tiroksin vežočega globulina (TBG) in tako povzročijo znižanje koncentracije T_4 v serumu ter večjo vezavo T_3 in T_4 na smolo. Vendar ker se vrednost prostih ščitničnih hormonov ne spremeni, ni prisotnih kliničnih znakov nezadostnega delovanja ščitnice.

Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni

Pri uporabi androgenov so poročali o spremembah občutljivosti na inzulin, tolerance na glukozo, urejenosti glikemije, glukoze v krvi in koncentracije glikoziliranega hemoglobina. Pri diabetikih bo morda treba zmanjšati odmerek antidiabetikov (glejte poglavje 4.4.).

Nanos kreme ali losjona za sončenje ne zmanjša učinkovitosti zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

To zdravilo lahko reverzibilno zavira spermatogenezo.

Nosečnost

To zdravilo je indicirano samo za uporabo pri moških.

To zdravilo ni indicirano pri nosečnicah zaradi možnih virilizacijskih učinkov na plod.

Nosečnice se morajo izogibati vsakemu stiku z mesti nanosa tega zdravila (glejte poglavje 4.4). V primeru stika mesto čim prej umijte z milom in vodo.

Dojenje

To zdravilo ni indicirano pri doječih ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje opaženi klinični neželeni učinki tega zdravila ob priporočenem odmerku so bile psihiatrične motnje in reakcije na koži na mestu nanosa.

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

Podatki kliničnega preskušanja

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali v 182-dnevnem, dvojno slepem obdobju kliničnega preskušanja faze III z zdravilom ANDROTOP 20,25 mg/ pritisk gel, pri čemer so o teh pogosteje poročali v skupini, ki je prejela zdravilo ANDROTOP 20,25 mg/ pritisk gel (n=234), kot pa v skupini, ki je prejela placebo (n=40).

Neželeni učinki so bili razvrščeni po pogostnosti na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov iz študije faze III z zdravilom
ANDROTOP 20,25 mg/ pritisk gel**

MedDRA glede na organske sisteme	Neželeni učinki - Priporočeni izrazi	
	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100
Psihiatrične motnje	čustveni simptomi* (nihanje razpoloženja, afektivne motnje, jeza, agresivnost, nepotrpežljivost, nespečnost, nenormalne sanje, povečan libido)	
Žilne bolezni		maligna hipertenzija, rdečica, flebitis
Bolezni prebavil		diareja, abdominalna distenzija, bolečina v ustih
Bolezni kože in podkožja	reakcije na koži* (akne, alopecija, suha koža, razjede na koži, kontaktni dermatitis, sprememba barve dlak, izpuščaj, preobčutljivost na mestu nanosa, srbenje na mestu nanosa)	
Motnje reprodukcije in dojk		ginekomastija, motnje prsnih bradavic, bolečina v modih, povečana erekcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		vtisni edem
Preiskave	Povišana vrednost PSA, povišane vrednosti hematokrita ali hemoglobina	

* Združeni dogodki

Ker zdravilo vsebuje alkohol, lahko pogosta uporaba na koži povzroči draženje in suho kožo.

Postmarketinške izkušnje

Sledeča tabela vključuje neželene učinke, ki so bili ugotovljeni v obdobju trženja tega zdravila, poleg drugih znanih neželenih učinkov, ki so bili poročani v literaturi po zdravljenju s testosteronom v peroralni obliki, v obliki injekcij ali transdermalno:

Neželeni učinki so bili razvrščeni po pogostnosti na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100; <1/10); občasni (≥1/1.000; <1/100); redki (≥1/10.000; <1/1.000); zelo redki (<1/10 000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MeDRA Organski sistem	Neželeni učinki – najprimernejši izraz			
	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	Pogosti ($\geq 1/100$ do <1/10)	Redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10 000)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	rak prostate (Podatki o tveganju za raka v povezavi z zdravljenjem s testosteronom so nezadostni.)		novotvorbe na jetrih	
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase, spremembe elektrolitov (zadrževanje natrija, klorida, kalija, kalcija, anorganskega fosfata in vode) med visokoodmernim in/ali dolgotrajnim zdravljenjem			
Psihiatrične motnje	živčnost, depresija, sovražno vedenje			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	apneja med spanjem			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				zlatenica
Bolezni kože in podkožja	akne, seboreja, izpadanje las			
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči			
Bolezni sečil	obstrukcija urina			

Motnje reprodukcije in dojk	spremembe libida, pogostejše erekcije; zdravljenje z velikimi odmerki pripravkov testosterona pogosto reverzibilno prekine ali zmanjša spermatogenezo in tako zmanjša velikost testisov; nepravilnosti prostate		priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Visokoodmerna ali dolgotrajna uporaba testosterona občasno poveča pojavljanje zastajanja vode in edemov; pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije. Zaradi alkohola, ki ga vsebuje zdravilo, lahko pogosto nanašanje na kožo povzroči draženje in suhost kože.			
Preiskave		zvišane vrednosti hematokrita, povečane vrednosti hemoglobina, povečano število rdečih krvnih celic		nepravilnosti testov jetrne funkcije

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Če se pojavijo klinični znaki in simptomi, ki kažejo na izpostavljenost androgenom, je potrebno izmeriti koncentracijo testosterona v plazmi.

Pri prevelikem odmerjanju tega zdravila so poročali o izpuščajih na mestu uporabe.

Zdravljenje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja vključuje takojšnje umivanje mesta nanosa in prekinitve zdravljenja, če to priporoči lečeči zdravnik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: androgeni, oznaka ATC: G03B A03.

Endogeni androgeni, predvsem testosteron, ki ga izločajo moda in njegov glavni presnovek DHT, so odgovorni za razvoj zunanjih in notranjih spolnih organov ter za vzdrževanje sekundarnih spolnih znakov (spodbujanje rasti dlak, znižanje glasu, razvoj libida). Androgeni vplivajo tudi na anabolizem beljakovin, na razvoj skeletnih mišic in porazdelitev telesnega maščevja ter na zmanjšanje izločanja dušika, natrija, kalija, klorida, fosfata in vode v urinu.

Testosteron zmanjšuje izločanje gonadotropinov iz hipofize.

Učinki testosterona v nekaterih ciljnih organih se pojavijo po periferni pretvorbi testosterona v estradiol, ki se nato veže na estrogenske receptorje v celičnem jedru ciljnih celic, npr. v hipofizi, maščobnem tkivu, možganih, kosteh in Leydigovih celicah mod.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Perkutana absorpcija testosterona znaša približno od 1 % do 8,5 % danega odmerka tega zdravila.

Po perkutani absorpciji testosteron difundira v sistemsko cirkulacijo s sorazmerno stalno koncentracijo v 24-urnem ciklu.

Koncentracija testosterona v krvi se povečuje od prve ure po uporabi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja od drugega dne naprej. Amplituda dnevnih sprememb koncentracije testosterona je potem podobna kot med cirkadianim ritmom endogenega testosterona. Perkutana uporaba tako prepreči najvišje koncentracije pri distribuciji v krvi, ki jih povzročijo injekcije. V nasprotju s peroralno uporabo androgenov ne povzroči suprafiziološke koncentracije steroida v jetrih.

Uporaba 5 g tega zdravila zviša povprečno koncentracijo testosterona v plazmi za približno 2,3 ng/ml

(8,0 nmol/l).

Po prekinitvi zdravljenja začne koncentracija testosterona upadati približno 24 ur po zadnjem odmerku. Koncentracija se vrne na izhodiščno v približno 72 do 96 urah po zadnjem odmerku.

Glavna aktivna presnovka testosterona sta dihidrotestosteron in estradiol.

Testosteron se izloča predvsem v urinu v obliki konjugiranih presnovkov testosterona, v majhnih količinah pa se izloča v blatu v nespremenjeni obliki.

V dvojno slepi študiji faze III so na koncu 112-dnevnega obdobja zdravljenja, v katerem bi lahko odmerek tega zdravila titrirali glede na celokupno koncentracijo testosterona, pri 81,6 % (IZ 75,1–87,0 %) moških poročali o celokupni koncentraciji testosterona, ki so bile znotraj normalne vrednosti za mlade moške z normalno delujočimi spolnimi žlezami (300–1.000 ng/dl). Pri bolnikih, ki prejemajo dnevni odmerek tega zdravila, je povprečna (\pm SD) dnevna koncentracija testosterona na 112. dan (C_{av}) znašala 561 (\pm 259) ng/dl, povprečna vrednost C_{max} je znašala 845 (\pm 480) ng/dl in povprečna vrednost C_{min} 334 (\pm 155) ng/dl. Ujemajoče koncentracije na 182. dan (dvojno slepo obdobje) so bile za vrednost C_{av} 536 (\pm 236) ng/dl, povprečno vrednost C_{max} 810 (\pm 497) ng/dl in povprečno vrednost C_{min} 330 (\pm 147) ng/dl.

V odprti študiji faze III so na koncu 264-dnevnega obdobja zdravljenja, v katerem bi lahko odmerek tega zdravila titrirali glede na celokupno koncentracijo testosterona, pri 77 % (IZ 69,8–83,2%) moških poročali o celokupni koncentraciji testosterona, ki so bile znotraj normalnih vrednosti za mlade moške z normalno delujočimi spolnimi žlezami (300–1.000 ng/dl).

Pri bolnikih, ki prejemajo dnevni odmerek tega zdravila, je povprečna (\pm SD) dnevna koncentracija testosterona na 266. dan (C_{av}) znašala 459 (\pm 218) ng/dl, povprečna vrednost C_{max} je znašala 689 (\pm 414) ng/dl in povprečna vrednost C_{min} 305 (\pm 121) ng/dl. Ujemajoče koncentracije na 364. dan (dvojno slepo obdobje) so bile za vrednost C_{av} 454 (\pm 193) ng/dl, povprečno vrednost C_{max} 698 (\pm 382) ng/dl in povprečno vrednost C_{min} 302 (\pm 126) ng/dl.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z uporabo modela vzratne mutacije (Amesov test) ali celic jajčnikov kitajskega hrčka je bilo ugotovljeno, da testosteron *in vitro* ni mutagen. V študijah na laboratorijskih živalih so ugotovili povezavo med zdravljenjem z androgeni in določenimi vrstami raka. Eksperimentalni podatki pri podganah kažejo večjo incidenco raka na prostati po zdravljenju s testosteronom.

Znano je, da spolni hormoni pripomorejo k pojavu določenih tumorjev, ki jih izzovejo znane kancerogene snovi. Korelacija med temi izsledki in dejanskim tveganjem za človeka ni znana.

Poročali so, da uporaba eksogenega testosterona pri podganah, psih in nečloveških primatih zavira spermatogenezo, ki je bila po prekinitvi zdravljenja reverzibilna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

karbomer 980
izopropilmiristat
96-odstotni
etanol
natrijev hidroksid
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerni vsebnik (ki ga sestavlja polipropilenski vsebnik z vrečico iz LDPE) z odmerno črpalko, ki vsebuje 88 g gela za najmanj 60 odmerkov.

Velikost pakiranja:

1 vsebnik na škatlo

Pakiranja po 1, 2, 3 ali 6 vsebnikov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires Besins International
3, rue du Bourg l'Abbé
75003 Pariz
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00194/023-026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 2. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 3. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 2. 2021