

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Testavan 20 mg/g transdermálny gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram gélu obsahuje 20 mg testosterónu. Jedným stlačením pumpy sa uvoľní 1,15 g (1,25 ml) gélu, čo zodpovedá 23 mg testosterónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jeden gram gélu obsahuje 0,2 g propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Transdermálny gél.

Homogénny, priesvitný až slabo opalizujúci gél.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Testosterónová substitučná liečba hypogonadizmu dospelých mužov, ak bol nedostatok testosterónu potvrdený klinickými znakmi a biochemickými testami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži

Odporúčaná začiatková dávka Testavanu je 23 mg testosterónu (jedno stlačenie pumpy) aplikovaná raz denne. Na zabezpečenie správneho dávkovania sa majú pravidelne merať hladiny testosterónu a dávka sa má upraviť tak, aby sa udržali eugonadálne hladiny testosterónu v sére (pozri časť 4.4).

Hladina testosterónu v sére sa má merať 2 – 4 hodiny po aplikácii po dobu približne 14 dní a 35 dní po začiatku liečby alebo po úprave dávky. Ak je koncentrácia testosterónu v sére nižšia ako 17,3 nmol/l (500 ng/dl), denná dávka testosterónu sa môže zvýšiť o 1 stlačenie pumpy. Ak je koncentrácia testosterónu v sére vyššia ako 34,6 nmol/l (1 050 ng/dl) denná dávka Testavanu sa môže znížiť o 1 stlačenie pumpy.

Titracia dávky má byť založená ako na hladinách testosterónu v sére, tak aj na prítomnosti klinických prejavov a príznakov spojených s nedostatkom testosterónu.

Starší pacienti

Rovnaká dávka ako pre dospelých. Je potrebné vziať do úvahy, že fyziologické hladiny testosterónu s pribúdajúcim vekom klesajú (pozri časť 4.4).

Maximálna odporúčaná dávka

Maximálna odporúčaná dávka je 69 mg testosterónu denne, čo zodpovedá 3 stlačeniam pumpy.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Nevykonalí sa žiadne štúdie na preukázanie účinnosti a bezpečnosti tohto lieku u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene. Preto sa testosterónová substitučná liečba má používať s opatnosťou u týchto pacientov (pozri časť 4.4). Po liečbe Testavanom sú hladiny testosterónu podobné u jedincov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.2).

Ženy

Testavan nie je určený na použitie u žien.

Pediatrická populácia

Testavan nie je určený na použitie u detí a klinicky sa neskúšal u mužov mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania Transdermálne použitie.

Testavan je gél, ktorý sa má aplikovať na hornú časť ruky a plece pomocou aplikátora. Pacienti majú byť poučení, aby si neaplikovali Testavan prstami alebo rukami.

Príprava novej pumpy

Aby sa zabezpečilo správne dávkovanie, pacienti majú byť poučení ako pripraviť každú novú pumpu pred jej prvým použitím, a to stlačením hlavy pumpy úplne nadol smerom na papierový obrúsok, kým sa neobjaví gél. Prvý gél je potrebné odstrániť a použitý obrúsok bezpečne zlikvidovať.

Podávanie

Testavan sa má používať raz denne približne v rovnakom čase, najlepšie ráno na čistú, suchú, neporušenú kožu hornej časti ruky a plece pomocou aplikátora. Miesto aplikácie sa neodporúča meniť, pretože pri aplikácii Testavanu na brucho alebo stehno sa dostane do tela menšie množstvo testosterónu (pozri časť 5.2).

Pred aplikáciou gélu je potrebné odstrániť ochranný kryt aplikátora a hlavu pumpy stlačiť úplne nadol cez hlavu aplikátora. Pacienti majú byť upozornení, aby vykonali iba jedno stlačenie aplikátora naraz. Aplikátor sa má použiť na rovnomerné rozotretie gélu na čo najväčší povrch hornej časti ruky a plece, pričom sa žiaden gél nemá dostať na ruky. Ak sa na dosiahnutie dennej dávky vyžaduje viac ako jedno stlačenie pumpy, postup sa zopakuje nanosením na hornú časť druhej ruky a plece.

Dávka	Spôsob aplikácie
23 mg (1 stlačenie pumpy)	Aplikujte jedno stlačenie pumpy na hornú časť ruky a plece.
46 mg (2 stlačenia pumpy)	Aplikujte jedno stlačenie pumpy na hornú časť ruky a plece. Zopakujte a aplikujte jedno stlačenie pumpy na hornú časť druhej ruky a plece.
	Aplikujte jedno stlačenie pumpy na hornú časť ruky a plece.

69 mg **Zopakujte** a aplikujte jedno stlačenie pumpy na hornú časť (3 stlačenia pumpy) druhej ruky a plece.

Znova zopakujte a aplikujte tretie stlačenie pumpy na hornú časť prvej ruky a plece.

Čistenie aplikátora

Po použití sa má aplikátor očistiť handričkou a ochranný kryt sa má dať späť na aplikátor. Použitý obrúsok sa má bezpečne zlikvidovať a liek bezpečne uchovávať mimo dosahu detí.

Po podaní

Ak sa gél dostal počas aplikácie na ruky, pacienti majú byť poučení, aby si umyli ruky vodou a mydlom ihneď po aplikácii Testavanu.

Pacienti majú byť upozornení, aby nechali gél na mieste aplikácie úplne zaschnúť predtým, ako sa obliečú.

Pacienti majú byť upozornení, aby počkali najmenej 2 hodiny pred sprchovaním, plávaním alebo kúpaním na zabránenie zníženej absorpcie testosterónu (pozri časť 4.4).

Miesto aplikácie má byť stále zakryté oblečením, aby sa zabránilo náhodnému prenosu na iné osoby, ako aj na domáce zvieratá.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, propylénglykol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známy alebo suspektný karcinóm prsníka alebo prostaty.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Testavan sa má použiť iba vtedy, ak bol preukázaný mužský hypogonadizmus, a ak bola pred začiatkom liečby vylúčená iná etiológia zodpovedná za príznaky. Nedostatok testosterónu má byť jasne preukázaný klinickými znakmi (regresia sekundárnych pohlavných znakov, zmena stavby tela, asténia, znížené libido, erektilná dysfunkcia, atď.) a potvrdený dvoma osobitnými meraniami testosterónu v krvi pred začiatkom substitučnej liečby s akoukoľvek náhradou testosterónu, vrátane Testavanu.

Pred začiatkom testosterónovej substitučnej liečby sa musia všetci pacienti podrobiť dôkladnému vyšetreniu, aby sa vylúčilo riziko prípadnej rakoviny prostaty.

U pacientov, ktorí podstupujú liečbu testosterónom, sa musí vykonávať dôkladná a pravidelná kontrola prsných žliaz a prostaty v súlade s odporúčanými metódami (digitálne rektálne vyšetrenie a vyhodnotenie prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére) najmenej raz ročne alebo dvakrát ročne, ak ide o starších pacientov alebo rizikových pacientov (pacienti s klinickými alebo rodinnými faktormi).

Hladiny testosterónu sa majú sledovať na začiatku liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby. Lekári majú upraviť dávkovanie individuálne, aby sa zabezpečilo udržiavanie eugonadálnych hladín testosterónu. Niektoré klinické prejavy: podráždenosť, nervozita, prírastok hmotnosti, dlhotrvajúce alebo časté erekcie môžu poukazovať na nadmernú expozíciu androgénu, ktorá vyžaduje úpravu dávkovania.

Androgény môžu urýchliť progresiu subklinickej formy rakoviny prostaty a benígnej hyperplázie prostaty.

Testavan sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s rakovinou, ktorí sú vystavení riziku hyperkalciémie (a pridruženej hyperkalciúrie) v dôsledku kostných metastáz. U týchto pacientov sa odporúča pravidelné sledovanie koncentrácie vápnika v sére.

Testavan nie je určený na liečbu sterility alebo impotencie mužov.

U pacientov starších ako 65 rokov existujú len obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou používania Testavanu. V súčasnosti neexistuje konsenzus týkajúci sa referenčných hodnôt testosterónu špecifických pre vek. Treba však vziať do úvahy, že fyziologická hladina testosterónu v sére s pribúdajúcim vekom klesá.

Testosterón môže spôsobiť zvýšenie tlaku krvi, preto sa má Testavan používať s opatrnosťou u mužov s hypertenziou.

U pacientov trpiacich závažnou srdcovou, pečenovou alebo obličkovou insuficienciou alebo ischemickou chorobou srdca môže liečba testosterónom spôsobiť vážne komplikácie charakterizované edémom s kongestívnym zlyhaním srdca alebo bez kongestívneho zlyhania srdca. V tomto prípade musí byť liečba okamžite ukončená.

Poruchy zrážania krvi:

Testosterón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s trombofiliou alebo rizikovými faktormi pre venózy tromboembolizmus (VTE), keďže sa u týchto pacientov v skúšaniach a hláseniach po uvedení lieku na trh vyskytli počas liečby testosterónom trombotické príhody (napr. trombóza hlbokých žíl, pľúcna embólia, očná trombóza). U trombofilných pacientov boli hlásené prípady VTE aj počas antikoagulačnej liečby, preto sa má starostlivo vyhodnotiť pokračovanie liečby testosterónom po prvej trombotickej príhode. V prípade pokračovania liečby sa majú prijať ďalšie opatrenia na minimalizáciu individuálneho rizika VTE.

Testosterón sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ischemickou chorobou srdca, epilepsiou a migrénou, pretože môže dôjsť k zhoršeniu týchto stavov.

Publikované sú hlásenia zvýšeného rizika spánkového apnoe u hypogonadálnych jedincov liečených estermi testosterónu, najmä u pacientov s rizikovými faktormi, ako sú obezita alebo chronická respiračná choroba.

Ak sa u pacienta objaví závažná reakcia v mieste aplikácie, liečbu treba prehodnotiť a v prípade potreby ukončiť.

U pacientov podstupujúcich dlhodobú androgénovú liečbu treba tiež pravidelne sledovať nasledujúce laboratórne parametre: hemoglobín a hematokrit, testy pečeňových funkcií a lipidový profil.

Testavan sa nesmie používať u žien kvôli možným virilizačným účinkom.

Keďže umývanie po použití Testavanu znižuje hladinu testosterónu, pacientom sa odporúča, aby sa neumývali alebo nesprechovali najmenej 2 hodiny po aplikácii Testavanu. Ak sa pacient umyje do 2 hodín po aplikácii gélu, absorpcia testosterónu môže byť znížená.

Testavan obsahuje propylénglykol, ktorý môže spôsobiť podráždenie kože.

Testavan obsahuje etanol. Tento liek obsahuje 538,70 mg etanolu (alkohol) v každej 1,15 g dávke, čo zodpovedá 468,40 mg/g (46,84 % w/w). Môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

Prípravky na báze alkoholu, vrátane Testavanu, sú horľavé; preto sa vyhýbajte ohňu, plameňu alebo fajčeniu, pokým gél neuschne.

Možnosť prenosu

Pri nepozornosti sa môže gél s obsahom testosterónu preniesť na iné osoby tesným dotykom kože, čo vedie k zvýšeniu hladiny testosterónu v sére a možným nežiaducim účinkom (napr. rast ochlpenia na tvári a/alebo tele, akné, zhrubnutie hlasu, nepravidelný menštruačný cyklus) v prípade opakovaného kontaktu (neúmyselná androgenizácia).

Lekár má dôkladne informovať pacienta o riziku prenosu testosterónu a o pokynoch na bezpečné používanie (pozri nižšie). Testavan sa nesmie predpisovať pacientom, u ktorých je veľké riziko, že nebudú dodržiavať pokyny na jeho bezpečné používanie (napr. závažný alkoholizmus, drogová závislosť, závažné psychické ochorenia).

Prenosu sa zabráni nosením oblečenia, ktoré zakrýva miesto aplikácie, alebo osprchovaním sa pred kontaktom.

Vzhľadom k tomu sa odporúčajú nasledovné opatrenia: Pre pacienta:

- používať kryt aplikátora na bezdotykovú aplikáciu, čím sa zníži riziko sekundárnej expozície testosterónu.
- pri dotyku gélu rukami počas aplikácie, dôkladne si umyť ruky mydlom a vodou.
- po uschnutí gélu prekryť miesto aplikácie oblečením.
- osprchovať sa pred každou situáciou, v ktorej sa dá predpokladať priamy kontakt s kožou inej osoby.

Pre ľudí, ktorí nie sú liečení Testavanom:

- v prípade kontaktu s miestom aplikácie, ktoré nebolo umyté alebo zakryté odevom, čo najskôr umyť mydlom a vodou miesto na koži, na ktoré sa mohol preniesť testosterón.
- hlásiť vznik prejavov nadmerného androgénového pôsobenia, ako je akné alebo zmena ochlpenia.

Kvôli bezpečnosti partnerky/partnera sa má pacientovi odporučiť, aby počas kontaktu nosil tričko zakrývajúce miesto aplikácie alebo sa pred sexuálnym stykom osprchoval.

Okrem toho sa odporúča, aby pri kontakte s deťmi nosil tričko zakrývajúce miesto aplikácie, a vylúčil tak riziko kontaminácie kože dieťaťa.

Tehotné ženy sa musia vyhnúť akémukoľvek kontaktu s miestom aplikácie Testavanu. V prípade tehotenstva partnerky musí pacient vo zvýšenej miere dbať na bezpečnostné opatrenia (pozri časť 4.6).

Pacienti musia byť opatrní a musia obmedziť používanie telového mlieka a prípravkov na ochranu proti slnečnému žiareniu v mieste aplikácie v čase aplikácie a hneď po aplikácii Testavanu gélu.

Interakcie v laboratórnych testoch: Androgény môžu znížiť koncentráciu globulínu viažuceho tyroxín, čo spôsobuje zníženie celkovej koncentrácie tyroxínu (T4) v sére a zvýšenie absorpcie triiodotyronínu (T3) a T4. Koncentrácia voľného tyroidného hormónu zostáva nezmenená a neexistuje klinický dôkaz o dysfunkcii štítnej žľazy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom použití androgénov s antikoagulanciami môže dôjsť k zvýšeniu antikoagulačných účinkov. Pacienti, ktorí užívajú perorálne antikoagulanciá si vyžadujú dôkladné sledovanie ich medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalized Ratio, INR), najmä na začiatku a na konci liečby androgénmi.

Súbežné podávanie testosterónu s adrenokortikotropným hormónom (ACTH) alebo kortikosteroidmi môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku edému; preto sa tieto lieky majú podávať s opatrnosťou, najmä pacientom s ochorením srdca, obličiek alebo pečene.

U pacientov liečených androgénmi, ktorí po substitučnej liečbe dosiahnu normálne koncentrácie testosterónu v plazme, sa môže zlepšiť citlivosť na inzulín.

Súbežné používanie substitučnej liečby testosterónom a inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT-2) sa spája so zvýšeným rizikom erytrocytózy. Keďže obidve látky môžu samostatne zvyšovať hladiny hematokritu, je možný kumulatívny účinok (pozri aj časť 4.4). U pacientov, ktorí dostávajú oba druhy liečby, sa odporúča monitorovanie hladiny hematokritu a hemoglobínu.

Interakčné štúdie s telovým mliekom a prípravkami na ochranu proti slnečnému žiareniu neboli vykonané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Testavan je určený len pre mužov.

Nevykonalí sa žiadne klinické štúdie s Testavanom na hodnotenie mužskej plodnosti. Spermatogenéza môže byť Testavanom dočasne potlačená (pozri časť 5.3).

Tehotné ženy sa majú vyhýbať kontaktu s kožou, na ktorú bol aplikovaný Testavan (pozri časť 4.4). V prípade, že neumytá alebo nezakrytá koža, na ktorú bol aplikovaný Testavan, príde do priameho kontaktu s kožou tehotnej ženy, celú oblasť kontaktu treba ihneď umyť mydlom a vodou. Testosterón môže mať virilizačné účinky na plod.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Testavan nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách fázy 2 a fázy 3 trvajúcich do 9 mesiacov boli reakcie v mieste podania (4 %) vrátane: vyrážky, erytému, pruritu, dermatitídy, suchosti a podráždenia kože. Väčšina týchto reakcií bola mierne až stredne závažná.

b. Tabuľkový prehľad nežiaducich udalostí

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách fázy 2 a fázy 3 s Testavanom. Všetky hlásené reakcie s podozrením na nežiaduci účinok sú uvedené podľa tried a podľa nasledujúcej frekvencie: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Nežiaduce reakcie súvisiace s Testavanom hlásené počas klinických štúdií s viac ako jedným prípadom (N = 379)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)** **Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)**

Celkové poruchy a reakcie v mieste reakcie v mieste suchosti a podráždenia kože) Laboratórne a funkčné vyšetrenia hematokritu Poruchy ciev

reakcia v mieste podania (vrátane vyrážky, erytému, pruritu, dermatitídy, podania zvýšenie hladiny triglyceridov v krvi/ zvýšenie hladiny hemoglobínu hypertriglyceridémia, zvýšenie PSA, zvýšenie hypertenzia

Poruchy nervového systému bolesť hlavy systému

Ostatné známe nežiaduce účinky z literárnych zdrojov a spontánnych hlásení s testosterónovým gélom sú uvedené v tabuľke nižšie:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie – preferovaný výraz
Poruchy krvi a lymfatického systému	polycytémia, anémia
Psychické poruchy	insomnia, depresia, anxieta, agresivita, nervozita, hostilita
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty, parestézia
Poruchy ciev	návaly (vazodilatácia), hlbokožilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe, spánková apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	môžu sa objaviť rôzne kožné reakcie vrátane akné, seborey a plešivosti (alopécia), potenía, hypertrichózy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť svalov a kostí, svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	poruchy močenia, obštrukcia močových ciest

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	gynekomastia, zvýšená erekcia, porucha funkcie semenníkov, oligospermia, benígna hyperplázia prostaty, zmeny libida (liečba vysokými dávkami testosterónových prípravkov, často reverzibilne prerušuje alebo znižuje spermatogézu, čím sa znižuje veľkosť semenníkov; testosterónová substitučná liečba hypogonadizmu môže spôsobiť v zriedkavých prípadoch perzistentné bolestivé erekcie (priapizmus), abnormality prostaty, rakovinu prostaty*)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, malátnosť, reakcie v mieste aplikácie vysoká dávka alebo dlhotrvajúca liečba testosterónom občas zvyšuje retenciu vody a výskyt edému; môžu sa vyskytnúť hypersenzitívne reakcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšené PSA, zvýšený hematokrit, zvýšenie počtu červených krviniek alebo zvýšenie hemoglobínu
Poruchy metabolizmu a výživy	zmeny elektrolytov (retencia sodíka, chloridu, draslíka, vápnika, anorganických fosfátov a vody) počas liečby vysokými dávkami a/alebo dlhotrvajúcej liečby
Poruchy pečene a žlčových ciest	Poruchy pečene a žlčových ciest
žltáčka a abnormálne výsledky pečeneových testov	

* Údaje o riziku rakoviny prostaty v súvislosti s použitím testosterónu nie sú preukázané.

Pretože sa v lieku nachádza alkohol, častá aplikácia na kožu môže spôsobiť podráždenie a suchosť kože

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebol hlásený žiaden prípad predávkovania Testavanom.

Príznaky

Klinické prejavy ako sú podráždenosť, nervozita, prírastok hmotnosti, dlhotrvajúca alebo častá erekcia môžu poukazovať na nadmerné vystavenie účinkom androgénu, a preto sa má merať hladina testosterónu v sére.

Liečba

Liečba predávkovanie pozostáva z prerušenia liečby Testavanom spolu s vhodnou symptomatickou a podpornou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: androgény, ATC kód: G03B A03

Testosterón a dihydrotestosterón (DHT), endogénne androgény, sú zodpovedné za normálny rast a vývoj mužských pohlavných orgánov a zachovanie sekundárnych pohlavných znakov. Tieto účinky zahŕňajú rast a vývoj prostaty, semenných mechúrikov, penisu a skróta; vývoj rozdelenia mužského zarastania na tvári, hrudníku, podpazuší a ohanbí; zväčšenie hrtana; zhrubnutie hlasu; zmenu rozloženia svalovej hmoty a rozdelenia tukov.

Nedostatočná tvorba testosterónu z dôvodu zlyhania semenníkov, patológie hypofýzy alebo gonadotropínov alebo nedostatku hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón spôsobuje u mužov hypogonadizmus a nízku koncentráciu testosterónu v sére. Symptómy súvisiace s nízkymi hladinami testosterónu zahŕňajú zníženú sexuálnu túžbu s impotenciou alebo bez impotencie, únavu, stratu svalovej hmoty, depresívnu náladu a regresiu sekundárnych sexuálnych znakov.

Úprava hladín testosterónu v rámci normálneho rozsahu môže po čase spôsobiť zvýšenie svalovej hmoty, zlepšenie nálady, zvýšenie sexuálnej túžby, libida a sexuálnej funkcie vrátane sexuálneho výkonu a počtu spontánnych erekcií.

Počas exogénneho podávania testosterónu mužom s normálnymi hladinami testosterónu môže dôjsť k zníženiu uvoľňovania endogénneho testosterónu, čo je spôsobené inhibíciou luteinizačného hormónu (LH) produkovaného hypofýzou. Pri vysokých dávkach exogénnych androgénov môže byť potlačená spermatogéza v dôsledku inhibície folikulostimulačného hormónu (FSH) produkovaného hypofýzou.

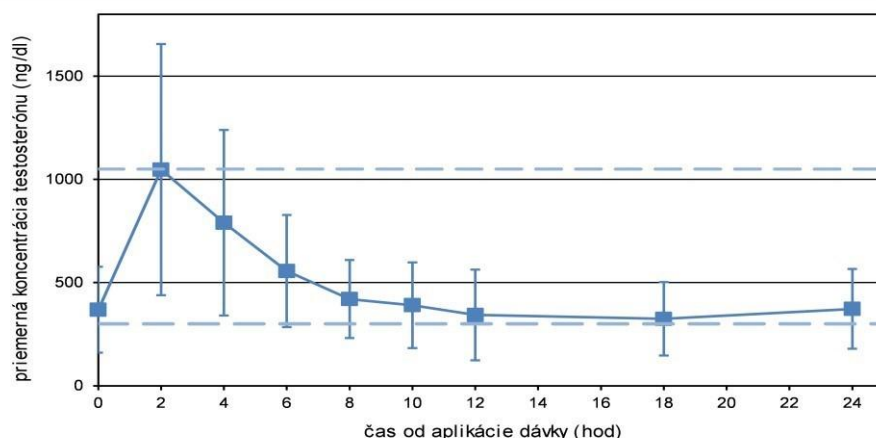
Podávanie androgénov spôsobuje retenciu sodíka, dusíka, draslíka, fosforu a zníženie vylučovania vápnika močom. Uvádza sa, že androgény zvyšujú anabolizmus a znižujú katabolizmus proteínov. Rovnováha dusíka sa zlepši len pri dostatočnom príjme kalórií a proteínov. Taktiež sa uvádza, že androgény stimulujú tvorbu červených krviniek zvyšovaním tvorby erytropoetínu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Testavan dodáva fyziologické množstvá testosterónu, ktoré zabezpečujú hladinu cirkulujúceho testosterónu podobnú normálnej hladine u zdravých mužov (t.j. 300 – 1 050 ng/dl).

Testavan sa hodnotil v multicentrickej, otvorenej, 120 dňovej klinickej štúdií fázy 3 (štúdia 000127) u 159 hypogonádálnych mužov vo veku 18 až 75 rokov (priemerný vek 54,1 roka). Subjekty boli bielej (77 %), čiernej (20 %), ázijskej (2 %) rasy a zmiešané rasy (1 %). Vo fáze 3 štúdie, na konci 90 dňovej liečby, počas ktorej sa dávka Testavanu mohla titrovať na základe celkových koncentrácií testosterónu, malo 76,1 % mužov priemernú koncentráciu testosterónu po 24 hodinách (C_{priem}) v eugonádálnom rozmedzí (300 – 1 050 ng/dl).

Profil priemernej koncentrácie testosterónu v deň 90 je znázornený na obrázku 1, pričom farmakokinetické parametre celkového testosterónu v deň 90 sú sumarizované pre každú dávku Testavanu v tabuľke 1.



Obrázok 1 Priemerné $\pm$ SD koncentrácie testosterónu v sére v deň 90 po titracii dávky Testavanu

Tabuľka 1 Farmakokinetické parametre celkového testosterónu v deň 90 po titracii, štúdia 000127 kompletný súbor analýzy

Dávka Testavanu v deň 90	N	C _{min} (ng/dl) Priemer $\pm$ SD	C _{priem} (ng/dl) Priemer $\pm$ SD	C _{max} (ng/dl) Priemer $\pm$ SD	T _{max} (hod) Medián
23 mg	5	191 $\pm$ 49	368 $\pm$ 121	721 $\pm$ 254	4,02
46 mg	45	277 $\pm$ 140	506 $\pm$ 207	1 228 $\pm$ 640	2,02
69 mg	89	229 $\pm$ 82	438 $\pm$ 164	1 099 $\pm$ 595	2,08

C_{min}: minimálna koncentrácia; C_{priem}: priemerná koncentrácia po 24 hodinách; C_{max}: maximálna koncentrácia; T_{max}: čas maximálnej koncentrácie; SD: štatistická odchýlka

Absorpcia

Testavan zabezpečuje transdermálny prenos testosterónu s mediánom T_{max} približne 2 – 4 hodiny po podaní dávky. Celkové koncentrácie testosterónu sa vrátia na hodnoty pred aplikáciou po 12 hodinách a po 10 dňoch sa nepozoroval kumulatívny nárast pri aplikácii raz denne. Aplikácia na hornú časť ruky a plece má za následok vyššiu koncentráciu testosterónu v sére v porovnaní s aplikáciou na brucho alebo vnútornú stranu stehna. Priemerná C_{max} bola 926, 451 a 519 ng/dl a priemerná C_{priem} bola 557, 372 a 395 ng/dl.

Výsledky štúdie fázy 2 ukazujú, že celková koncentrácia testosterónu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou po dennej aplikácii 23, 46 a 69 mg Testavanu.

Distribúcia

Cirkulujúci testosterón sa z veľkej časti v sére viaže na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) a albumín. Frakcia testosterónu viazaná na albumín ľahko disociuje z albumínu a predpokladá sa, že je biologicky aktívna. Časť testosterónu, ktorá sa viaže na SHBG, sa nepovažuje za biologicky aktívnu. Približne 40 % testosterónu v plazme sa viaže na SHBG, 2 % zostávajú neviazané (voľné) a zvyšok sa viaže na albumín a iné bielkoviny.

Biotransformácia

V literatúre sa uvádza veľký rozdiel v polčase testosterónu, v rozsahu od 10 do 100 minút. Testosterón sa metabolizuje na rôzne 17-ketosteroidy dvoma odlišnými cestami. Najvýznamnejšími aktívnymi metabolitmi testosterónu sú estradiol a dihydrotestosterón (DHT).

Eliminácia

Približne 90 % testosterónu podaného intramuskulárne sa vylučuje močom ako konjugáty testosterónu a jeho metabolitov s kyselinou glukurónovou a kyselinou sírovou; približne 6 % dávky sa vylučuje stolicou, predovšetkým v nekonjugovanej forme.

Účinok sprchovania

Sprchovanie 1 hodinu a 2 hodiny po aplikácii Testavanu znižuje C_{priem} o 19,2 % a 14,3 % v porovnaní so subjektami, ktoré sa po podaní Testavanu nesprchovali. Sprchovanie 6 hodín po aplikácii Testavanu nevedlo k zníženiu C_{priem} .

Funkcia obličiek

C_{priem} a C_{max} testosterónu boli podobné u jedincov s normálnou funkciou obličiek a u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o subjektoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie nepreukázali iné účinky okrem tých, ktoré možno vysvetliť na základe hormonálneho profilu Testavanu.

Štúdie fertility u hlodavcov a primátov ukázali, že liečba testosterónom môže zhoršiť plodnosť samcov potlačením spermatogenézy spôsobom, ktorý je závislý od dávky.

Zistilo sa, že testosterón nie je mutagénny *in vitro* pri použití modelu reverznej mutácie (Ames test) alebo bunkovej línie vaječníkov čínskeho škrečka. U laboratórnych zvierat sa zistil vzťah medzi liečbou androgénmi a určitými formami rakoviny. Údaje na potkanoch poukázali na zvýšený výskyt rakoviny prostaty po liečbe testosterónom.

O pohlavných hormónoch je známe, že podporujú vývoj niektorých druhov nádorov indukovaných známymi karcinogénnymi látkami. Nepreukázala sa korelácia medzi týmito zisteniami a skutočným rizikom u ľudí.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Hodnotenie environmentálneho rizika ukázalo, že Testavan môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol (96 %) čistená voda
propylénglykol (E 1520)
dietylénglykolmonoetyléter
karbomér 980
trolamín edetan disodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Testavan sa dodáva vo viacdávkovom obale, ktorý pozostáva z dávkovacej pumpy s vreckom z laminátovej fólie vo fľaši a dodáva sa s alebo bez uzáveru s aplikátorom a s hygienickým krytom. Dávkovacie pumpy bez uzáveru s aplikátorom budú vybavené dodatočným krytom na vrchu hlavy pumpy. Pumpa pozostáva z polypropylénu, etylén-propylén-diénového monoméru a nerezovej ocele a vrecko

je polyetylénový/polyetyléntereftalátový/hliníkový /polyetylénový laminát v pevnej polypropylénovej fľaši.

Liek je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú jeden viacdávkový obal (s uzáverom s aplikátorom alebo bez) alebo tri (3x1) viacdávkové obaly (súčasťou multibalenia je jeden viacdávkový obal s uzáverom s aplikátorom a dva viacdávkové obaly bez uzáveru s aplikátorom). Každá pumpa obsahuje 85,5 g Testavanu gélu a uvoľní 56 odmerných dávok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

The Simple Pharma Company Limited
Ground Floor, 71 Lower Baggot St
Dublin D02 P593
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0190/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. júna 2018

Dátum predĺženia registrácie: 7. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026