

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Testavan 20 mg/g transdermální gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje testosteronum 20 mg. Jedno stlačení pumpy poskytuje 1,15 g (1,25 ml) gelu, což odpovídá testosteronum 23 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jeden gram gelu obsahuje 0,2 g propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Transdermální gel.

Homogenní, průhledný nebo mírně opalizující gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba testosteronem u mužského hypogonadismu u dospělých, pokud byl deficit testosteronu potvrzen klinickými příznaky a biochemickým vyšetřením.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená zahajovací dávka přípravku Testavan je 23 mg testosteronu (jedno stlačení pumpy) aplikovaná jednou denně. K zajištění správného dávkování je třeba pravidelně měřit hladiny testosteronu v séru a dávka se má titrovat tak, aby byly udržovány eugonadální hladiny testosteronu v séru (viz bod 4.4.).

Hladina testosteronu v séru se má měřit za 2-4 hodiny po podání léku po dobu přibližně 14 dní a 35 dní od zahájení léčby nebo po úpravě dávky. Pokud je koncentrace testosteronu v séru pod 17,3 nmol/l (500 ng/dl), lze denní dávku přípravku Testavan zvýšit o jedno stlačení pumpy. Jestliže koncentrace testosteronu v séru přesáhne 36,4 nmol/l (1050 ng/dl), denní dávku Testavanu lze snížit o 1 stlačení pumpy.

Titrace má být založena jak na hladinách testosteronu v séru, tak i na přítomnosti klinických příznaků a projevů deficitu testosteronu.

Starší pacienti

Stejně dávky jako u dospělých. Nicméně je třeba vzít v úvahu, že fyziologické hladiny testosteronu v séru se s věkem snižují (viz bod 4.4).

Maximální doporučená dávka

Maximální doporučená dávka je 69 mg testosteronu denně, což odpovídá 3 stlačením pumpy.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyly provedené žádné studie zaměřené na prokázání účinnosti a bezpečnosti tohoto léčivého přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Proto se substituční hormonální léčba u těchto pacientů má používat s opatrností (viz bod 4.4.). Po léčbě přípravkem Testavan jsou hladiny testosteronu obdobné u subjektů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (viz bod 5.2.).

Ženy

Testavan není určen k použití u žen.

Pediatrická populace

Testavan není určen k použití u dětí a nebyl klinicky hodnocen u chlapců mladších 18 let.

Způsob podání Transdermální použití.

Testavan je ve formě gelu, který se má aplikovat na horní část paže a rameno pomocí aplikátoru. Pacienti mají být poučeni, aby si neaplikovali Testavan prsty nebo rukama.

Naplnění nové pumpy

Aby bylo zajištěno správné dávkování, pacienti se mají poučit, aby před prvním použitím naplnili každou novou pumpu úplným stlačením hlavičky směrem dolů k papírovému ubrousku, až se objeví gel. První dávku gelu je třeba odstranit a použitý papírový ubrousek s gelem bezpečně zlikvidovat.

Podávání

Testavan se aplikuje pomocí aplikátoru jednou denně přibližně ve stejnou dobu, nejlépe ráno na čistou, suchou a neporušenou kůži horní části paže a ramene. Pokud se Testavan aplikuje na břicho nebo stehno, dostane se do těla menší množství testosteronu, a proto se nedoporučuje změna místa aplikace (viz bod 5.2.).

K aplikaci gelu po odstranění víčka aplikátoru je třeba hlavičku pumpy úplně stlačit k hlavičce aplikátoru. Pacienti se mají poučit, aby provedli najednou pouze jedno stlačení pumpy na horní plochu aplikátoru. Aplikátor se použije k rozetření gelu rovnoměrně po maximální ploše povrchu horní části jedné paže a ramene, přičemž se má dbát na to, aby se gel nedostal na ruce. Je-li k dosažení denní dávky zapotřebí více než jedno stlačení pumpy, celý postup se zopakuje na horní části druhé paže a ramene.

Dávka	Způsob aplikace
23 mg (1 stlačení pumpy)	Aplikujte jedno stlačení pumpy na horní část paže a ramene.

46 mg (2 stlačení pumpy)	Aplikujte jedno stlačení pumpy na horní část paže a ramene. Opakujte aplikaci jedním stlačením pumpy na horní části druhé paže a ramene.
69 mg (3 stlačení pumpy)	Aplikujte jedno stlačení pumpy na horní část paže a ramene. Opakujte aplikaci jedním stlačením pumpy na horní části druhé paže a ramene.
	Opakujte ještě jednou aplikaci třetím stlačením pumpy na horní části první paže a ramene.

Čištění aplikátoru

Po použití se aplikátor očistí ubrouskem a ochranné víčko se vrátí na aplikátor. Použitý papírový ubrousek je třeba bezpečně zlikvidovat a přípravek uložit na bezpečné místo mimo dosah dětí.

Po podání

Pacienti se mají poučit, že si v případě, kdy se gel během aplikace dostal na ruce, musí po aplikaci přípravku Testavan okamžitě umýt ruce vodou a mýdlem.

Pacientům se má doporučit, aby před obléknutím nechali místo aplikace zcela uschnout.

Pacientům se má doporučit, aby před sprchováním, plaváním nebo koupáním počkali nejméně 2 hodiny, aby nedošlo ke snížení vstřebání testosteronu (viz bod 4.4.).

K zabránění náhodného přenosu na jiné osoby používejte oblečení, které vždy zakryje místo aplikace.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, propylenglykol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Známý nebo suspekt karcinom prsu nebo prostaty

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Testavan se smí podávat pouze u prokázaného mužského hypogonadismu, a pokud byla před zahájením léčby vyloučena jiná etiologie zodpovědná za příznaky. Nedostatek testosteronu má být jasně prokázán klinickými příznaky (ústup sekundárních pohlavních znaků, změna skladby těla, astenie, pokles libida, erektilní dysfunkce a další) a potvrzen dvěma samostatnými měřeními hladiny testosteronu v krvi před zahájením léčby jakoukoliv substitucí testosteronem, včetně léčby Testavanem.

Před zahájením substituční léčby testosteronem musí všichni pacienti projít podrobným vyšetřením, aby se vyloučilo riziko preexistující rakoviny prostaty.

U pacientů léčených testosteronem musí být nejméně jednou ročně a u starších a rizikových pacientů (s klinickými nebo rodinnými rizikovými faktory) dvakrát ročně prováděny pečlivé a pravidelné kontroly prostaty a prsních žláz doporučenými metodami (digitální rektální vyšetření a zhodnocení prostatického specifického antigenu (PSA)).

Hladiny testosteronu mají být monitorovány při zahájení léčby a v pravidelných intervalech během ní. Lékaři musí dávku pro zajištění udržení eugonadálních hladin testosteronu individuálně upravit. Některé klinické příznaky, jako je podrážděnost, nervozita, zvýšení tělesné hmotnosti, prolongované nebo časté erekce, mohou ukazovat na nadměrnou expozici androgenům, která vyžaduje úpravu dávkování.

Androgeny mohou urychlit progresi rakoviny prostaty, která se ještě neprojevuje klinickými příznaky a benigní hyperplazií prostaty.

U pacientů trpících rakovinou s rizikem hyperkalcemie (a s tím spojené hyperkalcie) způsobené metastázami do kostí se Testavan má podávat s opatrností. U těchto pacientů se doporučuje pravidelné monitorování hladin vápníku v séru.

Testavan není určen k léčbě mužské sterility nebo impotence.

Zkušenosti s bezpečností a účinností použití Testavanu u pacientů ve věku nad 65 let jsou omezené. V současné době neexistuje konsenzus ohledně referenčních hladin testosteronu typických pro určitý věk. Nicméně je třeba vzít v úvahu, že fyziologické hladiny testosteronu v séru se s věkem snižují.

Testosteron může způsobit zvýšení krevního tlaku a Testavan se má používat s opatrností u mužů s hypertenzí.

U pacientů se závažnou srdeční, jaterní nebo renální insuficiencí nebo s ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit závažné komplikace charakterizované edémem s městnavým srdečním selháním nebo bez něj. V takovém případě musí být léčba ihned zastavena.

Poruchy srážlivosti:

Testosteron se má používat s opatrností u pacientů s trombofilií nebo s rizikovými faktory pro venózní tromboembolismus (VTE), protože existují postmarketingové studie a zprávy o trombotických příhodách (např. hluboká žilní trombóza, plicní embolie, trombóza oka) u těchto pacientů během léčby testosteronem. U pacientů s trombofilií byly případy VTE hlášeny i při antikoagulační léčbě, proto se má po první trombotické příhodě pokračování léčby testosteronem pečlivě vyhodnotit. V případě pokračování léčby mají být přijata další opatření k minimalizaci individuálního rizika VTE.

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, epilepsií a migrénou je nutno testosteron používat s opatrností, protože může docházet ke zhoršení stavu.

Byly publikovány zprávy o zvýšeném riziku spánkové apnoe u mužů s hypogonadismem léčených estery testosteronu, a to zvláště u osob s rizikovými faktory, jako je obezita a chronické respirační onemocnění.

Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce v místě aplikace, je nutno léčbu přehodnotit a v případě potřeby přerušit.

U pacientů na dlouhodobé androgenní léčbě je také nutno pravidelně sledovat následující laboratorní parametry: hemoglobin a hematokrit, jaterní funkce a lipidový profil.

Testavan nemají používat ženy vzhledem k možnými virilizačním účinkům.

Mytí po podání přípravku Testavan snižuje hladiny testosteronu. Pacientům se doporučuje, aby se nemyli a nesprechovali po dobu nejméně 2 hodin po aplikaci přípravku Testavan. Pokud se pacient umyje do 2 hodin po aplikaci gelu, může být vstřebávání testosteronu sníženo.

Testavan obsahuje propylenglykol, který může způsobit podráždění kůže.

Testavan obsahuje ethanol. Tento léčivý přípravek obsahuje 538,70 mg alkoholu (ethanolu) v každé 1,15 g dávce, což odpovídá 468,40 mg/g (46,84 % w/w). Na poškozené pokožce může způsobit pocit pálení.

Přípravky s alkoholem včetně Testavanu jsou hořlavé, proto je třeba vyvarovat se ohně, plamene nebo kouření do doby, než gel zaschne.

Možnost přenosu

Pokud se neučiní bezpečnostní opatření, může být testosteron kdykoli po podání dávky přenesen kontaktem z kůže na kůži jiné osoby, což může mít při opakovaném kožním kontaktu za následek zvýšení hladiny testosteronu v séru a možné nežádoucí účinky (např. růst ochlupení na obličeji nebo na těle, akné, zhrubnutí hlasu, nepravidelnosti menstruačního cyklu) (neúmyslná androgenizace).

Lékař musí pacienta podrobně informovat o rizicích přenosu testosteronu a poučit ho o bezpečnostních opatřeních (viz níže). Testavan se nemá předepisovat pacientům, u nichž hrozí závažné riziko nedodržování správného bezpečného používání léku (např. těžká závislost na alkoholu, drogová závislost, těžké psychiatrické poruchy).

Přenosu lze zabránit nošením oblečení zakrývajícího oblast aplikace nebo osprchováním před kontaktem.

Z tohoto důvodu jsou doporučena následující opatření: Pro pacienta:

- používání aplikátoru s víčkem pro aplikaci bez nanášení rukou ke snížení rizika sekundární expozice testosteronu,
- jestliže došlo ke kontaktu gelu s rukama během aplikace, pečlivé omytí rukou mýdlem a vodou po aplikaci gelu,
- zakrytí míst, kam byl gel aplikován, oblečením po zaschnutí gelu,
- osprchování před jakoukoli situací, kdy lze očekávat kožní kontakt s jinou osobou.

Pro osoby neléčené přípravkem Testavan:

- v případě kontaktu s oblastí, kam byl přípravek aplikován a které nebylo omyto nebo zakryto oblečením, je třeba si co nejdříve omýt mýdlem a vodou oblast kůže, na niž mohl být testosteron přenesen,
- oznamte rozvoj známek nadměrné expozice androgenu, jako je akné nebo změny v ochlupení.

Aby byla zajištěna bezpečnost partnera/partnerky, musí být pacient poučen, aby během kontaktu měl na sobě tričko zakrývající místo aplikace nebo se před pohlavním stykem osprchoval.

Dále se doporučuje nosit tričko zakrývající místo aplikace při kontaktu s dětmi, aby se zabránilo riziku kontaminace dětské pokožky.

Těhotné ženy se musí vyhýbat jakémukoli kontaktu s místy, kam byl Testavan aplikován. V případě těhotenství partnerky musí pacient věnovat zvýšenou pozornost výše popsaným bezpečnostním opatřením při používání přípravku (viz bod 4.6).

Pacienti musí být upozorněni, aby omezili na minimum používání tělového mléka a opalovacích přípravků na oblast aplikace při aplikaci a bezprostředně po aplikaci přípravku Testavan.

Interakce s laboratorními testy: androgeny mohou snížit hladiny thyroxin vázajících globulinů, což má za následek snížení koncentrace celkového thyroxinu (T4) v séru a zvýšené vychytávání trijodthyroninu (T3) a T4. Hladiny volného tyreoidálního hormonu však zůstanou nezměněny a klinický důkaz tyreoidální dysfunkce není znám.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání androgenů s antikoagulancii se mohou zvýšit antikoagulační účinky. U pacientů léčených perorálními antikoagulancii je zapotřebí zvýšené monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Pacienti užívající perorální antikoagulancia vyžadují pečlivé sledování, zejména při zahájení nebo skončení léčby androgeny.

Současné podávání testosteronu a adrenokortikotropního hormonu (ACTH) nebo kortikosteroidů může zvýšit pravděpodobnost vzniku edému. Proto se tyto léky mají podávat s opatrností, zvláště u pacientů s chorobami srdce, ledvin nebo jater.

U pacientů léčených androgeny, u kterých bylo dosaženo normální plazmatické koncentrace testosteronu po substituční léčbě, může dojít ke zlepšení citlivosti k inzulinu.

Studie interakcí s tělovým mlékem a opalovacími přípravky nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Testavan je určen pouze pro muže.

Nebyly provedeny klinické studie s tímto přípravkem hodnotící mužskou fertilitu. Spermatogeneze může být reverzibilně potlačena při použití přípravku Testavan (viz bod 5.3).

Těhotné ženy se musí vyhnout jakémukoli kontaktu s místy, kam byl Testavan aplikován (viz bod 4.4). V případě, že dojde k přímému kontaktu neomyté kůže nebo kůže nekryté oděvem, na kterou byl aplikován Testavan, s kůží těhotné ženy, musí se oblast kůže těhotné ženy, kde došlo ke kontaktu, ihned omýt vodou a mýdlem.

Testosteron může mít virilizační účinky na plod.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Testavan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích fáze 2 a 3 trvajících až 9 měsíců byly reakce v místě aplikace (4 %) zahrnující: vyrážku, erytém, pruritus, dermatitidu, suchou a podrážděnou kůži. Většina těchto reakcí byla mírná až středně závažná.

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích fáze 2 a 3 s přípravkem Testavan jsou uvedené v následující tabulce. Všechny nežádoucí účinky hlášené jako účinky s podezřením na příčinnou souvislost jsou uvedené podle tříd orgánových systémů a podle následující frekvence: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Nežádoucí reakce ve vztahu k přípravku Testavanu hlášené v klinických studiích více než jednou (n=379)

Třídy orgánových Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) systémů podle databáze MedDRA

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě aplikace (vyrážka, erytém, pruritus, dermatitida, suchá a podrážděná kůže)	
Vyšetření	Zvýšení triacylglycerolů v krvi/hypertriglyceridemie, zvýšení PSA, zvýšení hematokritu,	Zvýšení hemoglobinu
Cévní poruchy	Hypertenze	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy

Z literárních dat a spontánních hlášení u přípravků obsahujících testosteron ve formě gelu, jsou v tabulce níže uvedené další známé nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky – preferovaný termín
Poruchy krve a lymfatického systému	Polycytemie, anemie
Psychiatrické poruchy	Nespavost, deprese, úzkost, agrese, nervozita, hostilita
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať, parestézie
Cévní poruchy	Návaly horka (vazodilatace), hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe, spánková apnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Mohou se vyskytnout různé kožní reakce, jako akné, seborea a alopecie, pocení, hypertrichóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Muskuloskeletální bolest, svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	Zhoršené močení, obstrukce močového traktu
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie, zvýšení erekce, testikulární porucha, oligospermie, benigní hyperplasie prostaty, změny libida (terapie přípravky s vysokými dávkami testosteronu často reverzibilní přerušují nebo snižují spermatogenezi, a tím snižuje velikost varlat; substituční léčba hypogonadismu testosteronem může ve vzácných případech způsobit přetrvávající bolestivou erekci (priapismus), abnormality prostaty, karcinom prostaty*)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, malátnost, reakce v místě aplikace. Vysoká dávka nebo dlouhodobé podávání testosteronu příležitostně zvyšuje výskyt retence vody a otoků; mohou se vyskytnout hypersenzitivní reakce.
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšený PSA, zvýšený hematokrit, vyšší počet erytrocytů nebo zvýšený hemoglobin
Poruchy jater a žlučových cest	Změny elektrolytů (retence sodíku, chloridů, draslíku, vápníku, anorganického fosforu a vody) při léčbě vysokými dávkami a/nebo při prolongované léčbě.
Poruchy jater a žlučových cest	Žloutenka a abnormality jaterních testů.

*Údaje o riziku karcinomu prostaty v souvislosti s léčbou testosteronem nejsou přesvědčivé.

Z důvodu obsahu alkoholu v přípravku mohou časté aplikace na kůži způsobit podráždění kůže a suchou kůži.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V klinických studiích s přípravkem Testavan nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Symptomy

Klinické příznaky, jako je podrážděnost, nervozita, zvýšení tělesné hmotnosti, prolongované nebo časté erekce, mohou ukazovat na nadměrnou expozici androgenu a je proto třeba měřit hladin testosteronu v séru.

Léčba

Léčba předávkování spočívá ve vysazení léčby Testavanem spolu s příslušnou symptomatickou a podpůrnou léčbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Androgeny ATC

kód: G03BA03

Testosteron a dihydrotestosteron (DHT), endogenní androgeny, jsou zodpovědné za normální růst a rozvoj mužských pohlavních orgánů a za udržování sekundárních pohlavních znaků. K těmto účinkům patří růst a zrání prostaty, semenných váčků, penisu a skrota, vývoj mužského typu ochlupení na obličejí, hrudníku, v axilách a pubického ochlupení, zvětšení hrtanu, ztlustění hlasivek, změny tělesné svaloviny a distribuce tuku.

Nedostatečná sekrece testosteronu v důsledku testikulárního selhání, onemocnění hypofýzy nebo deficit gonadotropinu či hormonu uvolňujícího luteinizační hormon má za následek mužský hypogonadismus a nízkou koncentraci testosteronu v séru. Mezi symptomy související s nízkým testosteronem patří snížená sexuální touha s impotencí nebo bez ní, únava, ztráta svalové hmoty, depresivní nálada a pokles sekundárních pohlavních znaků.

Úprava hladin testosteronu na normální hodnoty může mít časem za následek zlepšení svalové hmoty, nálady, sexuální touhy, libida a sexuální funkce, včetně sexuální výkonnosti a počtu spontánních erekcí.

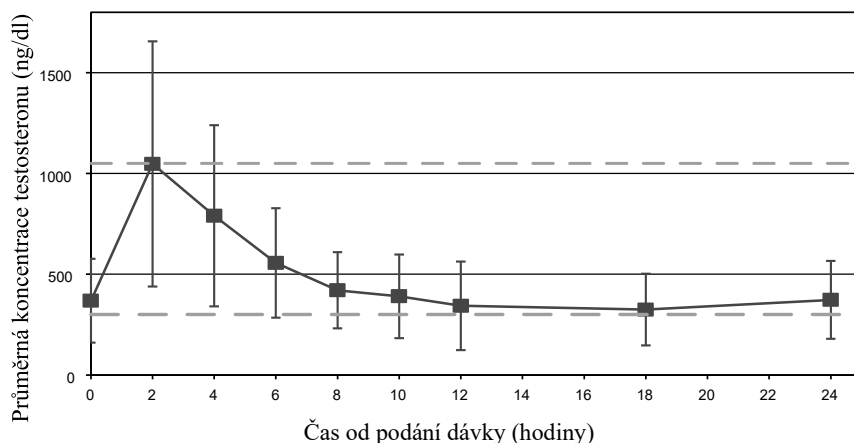
Při exogenním podávání testosteronu normálním mužům může dojít k poklesu uvolňování endogenního testosteronu přes zpětnou inhibici luteinizačního hormonu (LH) v hypofýze. Při podávání vysokých dávek exogenních androgenů může být rovněž potlačena spermatogeneze inhibicí hypofyzárního folikuly stimulujícího hormonu (FSH).

Podávání androgenů způsobuje retenci sodíku, dusíku, draslíku, fosforu a snížené vylučování vápníku močí. Bylo hlášeno, že androgeny zvyšují anabolismus proteinů a snižují jejich katabolismus. Dusíková rovnováha se zlepšuje pouze při dostatečném přísunu kalorií a proteinů. Uvádí se, že androgeny stimulují tvorbu erytrocytů zvyšováním produkce erythropoetinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Testavan dodává do organismu fyziologické množství testosteronu, což poskytuje hladiny testosteronu podobné normálním hladinám u zdravých mužů (tj. 300–1500 ng/dl). Testavan byl hodnocen v multicentrické otevřené klinické studii fáze 3 s dobou trvání 120 dní (studie 000127) u 159 mužů s hypogonadismem ve věku 18 až 75 let (průměrný věk 54,1 let). Subjekty hodnocení byli běloši (77 %), černoši (20 %), Asiaté (2 %) a multirasového původu (1 %). V klinické studii fáze 3 na konci 90denního léčebného období, ve kterém mohla být dávka Testavanu titrovaná na základě koncentrací celkového testosteronu, mělo 76,1 % mužů průměrné koncentrace testosteronu za 24 hodin (C_{ave}) v eugonadálním rozmezí (300–1500 ng/dl).

Profil průměrné koncentrace testosteronu 90. den studie je znázorněn na obrázku 1 a farmakokinetické parametry pro celkový testosteron v 90. dni jsou shrnuty v tabulce 1.



Obr. 1 Průměrné $\pm$ SD koncentrace testosteronu v séru 90. den po titraci dávky Testavanu

Tab. 1 Farmakokinetické parametry pro celkový testosteron 90. den po titraci, studie 000127 – soubor pro úplnou analýzu

Testavan – dávka v 90. den	n	C _{min} (ng/dl) Průměr $\pm$ SD	C _{ave} (ng/dl) Průměr $\pm$ SD	C _{max} (ng/dl) Průměr $\pm$ 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	1228 $\pm$ 640	2,02
69 mg	89	229 $\pm$ 82	438 $\pm$ 164	1099 $\pm$ 595	2,08

C_{min}: minimální koncentrace; C_{ave}: průměrná koncentrace během 24hodinového období; C_{max}: maximální koncentrace; T_{max}: čas maximální koncentrace; SD: směrodatná odchylka

Absorpce

Testavan poskytne transdermální podání testosteronu s mediánem T_{max} přibližně za 2-4 hodiny po podání dávky. Koncentrace celkového testosteronu se vrátí na hodnoty před podáním dávky přibližně za 12 hodin po aplikaci a po každodenním podávání po 10 dnů nedochází k žádné akumulaci. Aplikace na horní část paže a rameno vede k vyšším koncentracím testosteronu v séru než aplikace na břicho anebo vnitřní část stehna.

Střední hodnota C_{max} byla 926, 451 a 519 ng/dl a střední hodnota C_{ave} byla 557,372 a 395 ng/dl.

Výsledky studie fáze 2 ukazují, že koncentrace celkového testosteronu se zvýšily se zvyšující dávkou po denní aplikaci 23, 46 a 69 mg Testavanu.

Distribuce

Cirkulující testosteron se v séru váže především na pohlavní hormony vázající globulin (SHBG) a albumin. Frakce testosteronu vázaná na albumin se z vazby na albumin snadno odděluje a předpokládá se, že je biologicky účinná. Podíl testosteronu vázaný na SHBG není považován za biologicky účinný. Přibližně 40 % testosteronu v plazmě se váže na SHBG, 2 % zůstávají nevázaná (volná) a zbytek se váže na albumin a jiné proteiny.

Biotransformace

Podle údajů publikovaných v literatuře dochází ke značnému kolísání délky poločasu testosteronu a toto rozpětí se pohybuje od 10 do 100 minut.

Testosteron se metabolizuje dvěma různými způsoby na různé 17-ketosteroidy. Hlavními aktivními metabolity testosteronu jsou estradiol a dihydrotestosteron (DHT).

Eliminace

Asi 90 % testosteronu podaného intramuskulárně se vyloučí močí jako konjugáty testosteronu a jeho metabolitů s kyselinou glukuronovou a kyselinou sírovou. Asi 6 % dávky se vyloučí stolicí, většinou v nekonjugované formě.

Účinek sprchování

Sprchování 1 hodinu a 2 hodiny po podání přípravku Testavan snížilo C_{ave} o 19,2 % a 14,3 % v porovnání s pacienty, kteří se po podání přípravku Testavan nesprchovali. Sprchování 6 hodin po podání přípravku Testavan nevedlo k poklesu C_{ave}.

Renální funkce

Hodnoty C_{ave} a C_{max} testosteronu byly podobné u subjektů s normální funkcí ledvin a u subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. Pro subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie neodhalily jiné účinky než ty, které lze vysvětlit na základě hormonálního profilu Testavanu.

Studie fertility u hlodavců a primátů ukázaly, že léčba testosteronem může zhoršit mužskou fertilitu potlačením spermatogeneze v závislosti na podávané dávce.

Bylo zjištěno, že testosteron není mutagenní *in vitro* pomocí reverzního modelu mutace (Amesův test) nebo na buněčné linii ovarií čínského křečka. U laboratorních zvířat byl zjištěn vztah mezi léčbou androgeny a určitými druhy nádorů. Údaje získané ze studií na potkanech prokázaly zvýšený výskyt karcinomu prostaty po léčbě testosteronem.

Je známo, že pohlavní hormony usnadňují rozvoj určitých typů nádorů vyvolaných známými karcinogenními látkami. U člověka nebyla stanovena souvislost mezi těmito nálezy a skutečným rizikem.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie posouzení rizik pro životní prostředí ukázaly, že přípravek Testavan může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol (96%)
Čištěná voda
Propylenglykol (E 1520)
Diethylenglykolmonoethylether
Karbomer 980
Trolamin
Dinatrium-edetát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Testavan se dodává ve vícedávkovém obalu, který se skládá z dávkovací pumpy se sáčkem z laminátové folie v lahvičce a je nebo není opatřen aplikátorem s hygienickým víčkem. Dávkovací pumpy bez aplikátorů budou opatřeny zvláštním víčkem na horní straně hlavice pumpy. Pumpa se skládá z polypropylenu, monomeru ethylenpropylendienu a nerezové oceli. Sáček z polyethylen/polyethylen tereftalát/hliníku/polyethylen laminátu je uzavřen v pevné polypropylenové lahvičce.

Přípravek je dodáván v baleních, které obsahují jeden nebo tři (3x1) vícedávkové obaly. Jedna pumpa obsahuje 85,5 g gelu, což umožňuje aplikovat 56 odměřených dávek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/025/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 3. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 9. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2023