

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tostran 2% Γέλη

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα γραμμάριο γέλης περιέχει 20 mg τεστοστερόνης. Κάθε πάτημα του εμβόλου του δοχείου παρέχει 0,5 g γέλης που περιέχει 10 mg τεστοστερόνης.

Ένα γραμμάριο γέλης περιέχει 1 mg βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο.

Ένα γραμμάριο γέλης περιέχει 350 mg προπυλενογλυκόλης.

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη.

Διαυγής, άχρωμη γέλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη για υπογοναδισμό άρρενος όταν η ανεπάρκεια τεστοστερόνης έχει επιβεβαιωθεί από κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακές αναλύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για δερματική χρήση

Ενήλικες και ηλικιωμένοι άνδρες

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Tostran είναι 3 g γέλης (60 mg τεστοστερόνης) που εφαρμόζεται άπαξ ημερησίως την ίδια περίπου ώρα κάθε πρωί. Η τιτλοδότηση της δόσης θα πρέπει να στηρίζεται τόσο στα επίπεδα τεστοστερόνης ορού όσο και στην ύπαρξη κλινικών σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με ανεπάρκεια ανδρογόνων. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται καθώς η ηλικία αυξάνεται.

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 g γέλης (80 mg τεστοστερόνης).

Η δόση μπορεί να εφαρμόζεται στην κοιλία (ολόκληρη η δόση μπορεί να εφαρμοστεί σε επιφάνεια τουλάχιστον 10 επί 30 cm), ή στο εσωτερικό **και των δύο** μηρών (η μισή δόση σε επιφάνεια τουλάχιστον 10 επί 15 cm για κάθε εσωτερικό μηρό). Συνιστάται καθημερινώς να γίνεται εναλλαγή μεταξύ της κοιλίας και του εσωτερικού των μηρών για να ελαχιστοποιηθούν οι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής.

Η γέλη θα πρέπει να εφαρμόζεται σε καθαρό, στεγνό και ανέπαφο δέρμα. Η γέλη πρέπει να επαλείφεται απαλά χρησιμοποιώντας ένα δάχτυλο έως ότου στεγνώσει, και στη συνέχεια το σημείο εφαρμογής θα πρέπει να καλύπτεται, κατά προτίμηση με φαρδύ ρουχισμό. Έπειτα τα χέρια πρέπει να πλένονται με σαπούνι και νερό.

Κάθε πλήρες πάτημα του εμβόλου του δοχείου διανέμει μισό γραμμάριο γέλης (10 mg τεστοστερόνης). Για να ληφθεί μια πλήρης πρώτη δόση, είναι απαραίτητο να γίνει πλήρωση της αντλίας του δοχείου. Για να γίνει αυτό, έχοντας το δοχείο σε όρθια θέση, πατήστε αργά και πλήρως το μηχανισμό κίνησης 8 φορές για να διασφαλίσετε ότι η αντλία έχει πληρωθεί εντελώς. Τα πρώτα πατήματα ενδέχεται να μην οδηγήσουν σε εκροή γέλης. Απορρίψτε τη γέλη που διανεμήθηκε κατά τη διαδικασία της πλήρωσης (δηλ. από τα πρώτα οκτώ πατήματα). Χρειάζεται να γίνει πλήρωση της αντλίας μόνο πριν από την πρώτη δόση. Μεταξύ των χρήσεων, το δοχείο πρέπει να φυλάσσεται σε όρθια θέση.

Στον ακόλουθο Πίνακα 1 παρουσιάζεται η ποσότητα γέλης που διανέμεται αφού πληρωθεί η αντλία και η ποσότητα τεστοστερόνης που θα εφαρμοζόταν στο δέρμα από έναν αριθμό πατημάτων του εμβόλου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Δόση του Tostran που διανέμεται μετά από την πλήρωση της αντλίας

Αριθμός πατημάτων	Ποσότητα γέλης (g)	Ποσότητα τεστοστερόνης που εφαρμόζεται στο δέρμα (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Ασθενείς που κάνουν μπάνιο ή ντους το πρωί, πρέπει να εφαρμόζουν τη γέλη Tostran μετά το μπάνιο ή το ντους.

Το Tostran δεν πρέπει να εφαρμόζεται στα γεννητικά όργανα.

Έλεγχος θεραπείας

Η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ορό πρέπει να μετριέται περίπου 14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας ώστε να εξασφαλίζεται η κατάλληλη δοσολογία. Το δείγμα αίματος για μέτρηση του επιπέδου τεστοστερόνης στον ορό πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες μετά την εφαρμογή του Tostran. Εάν η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ορό είναι μεταξύ 5,0 και 15,0 μg/l, η δόση δεν θα πρέπει να μεταβληθεί από 3 g/ημέρα. Εάν η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ορό είναι κάτω από 5,0 μg/l, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σε 4 g/ημέρα (80 mg τεστοστερόνης). Εάν η συγκέντρωση της τεστοστερόνης είναι πάνω από 15,0 μg/l, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 2 g/ημέρα (40 mg τεστοστερόνης). Μικρότερη ρύθμιση δοσολογίας 0,5 g γέλης (10 mg τεστοστερόνης) μπορεί να γίνει εάν είναι απαραίτητο.

Εξαιτίας της διακύμανσης στις αναλυτικές τιμές ανάμεσα σε διαγνωστικά εργαστήρια, όλες οι μετρήσεις τεστοστερόνης πρέπει να διεξάγονται στο ίδιο εργαστήριο.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία θεραπείας ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών με Tostran.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με το προϊόν σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παιδιά

Το Tostran δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και δεν έχει αξιολογηθεί κλινικώς σε άντρες κάτω των 18 χρονών.

4.3 Αντενδείξεις

Η γέλη Tostran 2% αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- γνωστό ή πιθανολογούμενο καρκίνωμα του μαστού ή του προστάτη
- γνωστή υπερευαισθησία στην τεστοστερόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Tostran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μη ειδικών συμπτωμάτων που να υποδηλούν υπογοναδισμό εάν δεν έχει αποδειχθεί ανεπάρκεια τεστοστερόνης και εάν δεν έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες για τα συμπτώματα. Η ανεπάρκεια τεστοστερόνης πρέπει να αποδειχθεί σαφώς με κλινικά ευρήματα και να έχει επιβεβαιωθεί με δύο ξεχωριστές εξετάσεις τεστοστερόνης αίματος πριν από την έναρξη χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με Tostran.

Προς το παρόν δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με ειδικές για την ηλικία τιμές αναφοράς για την τεστοστερόνη. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα φυσιολογικά επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό μειώνονται με την ηλικία.

Για τη διασφάλιση της σωστής δοσολογίας, θα πρέπει να μετρούνται οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης ορού (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Tostran δεν ενδείκνυται για θεραπεία ανδρικής στειρότητας ή ανικανότητας.

Πριν από τη έναρξη θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε ενδελεχή εξέταση προκειμένου να αποκλειστεί ο κίνδυνος προϋπάρχοντος καρκίνου του προστάτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία τεστοστερόνης θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική και τακτική παρακολούθηση του προστατικού αδένου και του στήθους σύμφωνα με τις συνιστώμενες μεθόδους (δακτυλική διορθική εξέταση και υπολογισμός του ειδικού προστατικού αντιγόνου ορού (PSA) τουλάχιστον μια φορά το χρόνο και δύο φορές το χρόνο σε ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς υψηλού κινδύνου (εκείνους με κλινικούς ή οικογενείς παράγοντες)).

Τα ανδρογόνα μπορεί να επιταχύνουν την ανάπτυξη του υποκλινικού καρκινώματος του προστάτη και της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη.

Οίδημα με ή χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ενδέχεται να είναι μια σοβαρή επιπλοκή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή, νεφρική ή ηπατική νόσο. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση που εμφανιστούν τέτοιες επιπλοκές. Επιπλέον, ενδέχεται να απαιτείται διουρητική αγωγή.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με μείωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας. Ως εκ τούτου, η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Η θεραπεία με τεστοστερόνη σε υπογοναδικούς άνδρες ενδέχεται να αυξήσει την άπνοια κατά τον ύπνο σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους με παράγοντες κινδύνου όπως παχυσαρκία ή χρόνια πνευμονοπάθεια.

Οι ακόλουθοι έλεγχοι πρέπει να γίνονται περιοδικά: πλήρης ανάλυση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη (ώστε να ανιχνευτεί η πολυκυτταραιμία), προφίλ λιπιδίων και εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας.

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με σκελετικές μεταστάσεις λόγω του κινδύνου ανάπτυξης

υπερασβεστιαμίας/υπερασβεστουρίας από θεραπεία με ανδρογόνα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό των ασθενών αυτών.

Η τεστοστερόνη ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στην αρτηριακή πίεση και το Tostran πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άνδρες με υπέρταση.

Το Tostran πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, επιληψία και ημικρανία καθώς οι καταστάσεις αυτές ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται θεραπεία με ανδρογόνα και που επιτυγχάνουν φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης πλάσματος κατόπιν θεραπείας υποκατάστασης, είναι πιθανό να επέλθει βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Γενικά: Ορισμένα κλινικά σημεία μπορεί να υποδεικνύουν υπέρμετρη έκθεση σε ανδρογόνα που να απαιτεί ρύθμιση της δοσολογίας. Ο γιατρός πρέπει να δίνει οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- Ευερεθιστότητα, νευρικότητα, αύξηση βάρους.
- Υπερβολικά συχνές ή επιμένουσες στύσεις του πέους.
- Τυχόν ναυτία, έμετο, αλλαγές στο χρώμα του δέρματος ή διόγκωση του αστραγάλου.
- Διαταραχές στην αναπνοή, περιλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τον ύπνο.

Εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή αντίδραση στο σημείο εφαρμογής, η θεραπεία θα πρέπει να επανεξεταστεί και να διακοπεί αν θεωρηθεί αναγκαίο.

Οι αθλητές θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Tostran περιέχει μια δραστική ουσία (τεστοστερόνη), η οποία ενδέχεται να δώσει θετικά αποτελέσματα σε εξέταση ντόπινγκ. Τα ανδρογόνα δεν είναι κατάλληλα για την αύξηση της μυϊκής ανάπτυξης σε υγιή άτομα ή για την αύξηση της φυσικής ικανότητας.

Το Tostran δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες λόγω των πιθανών αρρενοποιητικών επιδράσεων.

Πιθανότητα μεταφοράς

Εάν δεν ληφθούν οι κατάλληλες προφυλάξεις, η γέλη τεστοστερόνης μπορεί να μεταφερθεί σε άλλα άτομα με τη στενή επαφή, πράγμα που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού και πιθανώς ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αύξηση της τριχοφυΐας του προσώπου ή/και του σώματος, βάρυνση της φωνής, ανωμαλίες του κύκλου της περιόδου) σε περίπτωση επαναλαμβανόμενης επαφής (ακούσια ανδρογονοποίηση).

Ο γιατρός πρέπει να ενημερώσει προσεκτικά τον ασθενή σχετικά με τον κίνδυνο μεταφοράς τεστοστερόνης σε κάποιο άλλο άτομο και σχετικά με τις οδηγίες ασφάλειας (βλ. παρακάτω). Το Tostran δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μείζονα κίνδυνο μη συμμόρφωσης με τις οδηγίες ασφάλειας (π.χ. σοβαρός αλκοολισμός, κατάχρηση ναρκωτικών, σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές).

Αυτή η μεταφορά αποφεύγεται εάν ο ασθενής φοράει ρουχισμό που καλύπτει την περιοχή εφαρμογής ή εάν κάνει ντους ή μπάνιο πριν από την επαφή.

Ως αποτέλεσμα, συνιστώνται οι ακόλουθες προφυλάξεις:

Για τον ασθενή:

- ο ασθενής πρέπει να πλένει τα χέρια του με σαπούνι και νερό αμέσως μετά την εφαρμογή της γέλης,
- ο ασθενής πρέπει να καλύπτει την περιοχή εφαρμογής με φαρδύ ρουχισμό αφότου στεγνώσει πλήρως η γέλη,

- ο ασθενής πρέπει να κάνει μπάνιο ή ντους πριν από οποιαδήποτε κατάσταση, στην οποία προβλέπεται αυτού του είδους η επαφή.

Για τον επαγγελματία υγείας ή φροντιστή

- Ο επαγγελματίας υγείας ή ο φροντιστής πρέπει να χρησιμοποιεί γάντια μίας χρήσης αν χρειαστεί να εφαρμόσει γέλη τεστοστερόνης στον ασθενή,
- τα γάντια μίας χρήσης πρέπει να είναι ανθεκτικά σε αλκοόλες γιατί η γέλη περιέχει αιθανόλη και ισοπροπυλική αλκοόλη, οι οποίες διευκολύνουν τη διεύθυνση της τεστοστερόνης.

Για άτομα, τα οποία δεν υποβάλλονται σε θεραπεία με Tostran:

- σε περίπτωση επαφής με περιοχή, στην οποία έχει εφαρμοστεί γέλη και που δεν έχει πλυθεί ή δεν είναι καλυμμένη με ρουχισμό, πλύνετε την περιοχή του δέρματος, στην οποία πιθανόν να έχει μεταφερθεί τεστοστερόνη το συντομότερο δυνατόν με σαπούνι και νερό.
- αναφέρετε την ανάπτυξη σημείων υπερβολικής έκθεσης σε ανδρογόνα όπως ακμή ή αλλαγές στην τριχοφυΐα.

Προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η ασφάλεια της συντρόφου του, ο ασθενής πρέπει, για παράδειγμα, να συμβουλευτεί να περιμένει για τουλάχιστον τέσσερις ώρες προτού έρθει σε σεξουαλική επαφή έπειτα από την εφαρμογή του Tostran, να φορέσει ρουχισμό, ο οποίος να καλύπτει τη θέση εφαρμογής κατά τη διάρκεια της επαφής ή να πλύνει τη θέση εφαρμογής με σαπούνι και νερό πριν από τη σεξουαλική επαφή.

Επιπλέον ο ασθενής συνιστάται να φοράει ρουχισμό που να καλύπτει τη θέση εφαρμογής όταν έρχεται σε επαφή με παιδιά προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος μόλυνσης του δέρματος των παιδιών.

Έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με περιοχές στις οποίες έχει εφαρμοστεί Tostran. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης της συντρόφου, ο ασθενής θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός και να λαμβάνει τις προφυλάξεις για τη χρήση που αναφέρονται πιο πάνω (βλ. επίσης παράγραφο 4.6).

Μελέτες απορρόφησης της τεστοστερόνης που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Tostran υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς θα πρέπει να αναμένουν τουλάχιστον δύο ώρες από την εφαρμογή της γέλης και το μπάνιο ή ντους.

Το Tostran περιέχει βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E321), το οποίο μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ' επαφής) ή ερεθισμό των οφθαλμών και των βλεννογόνων. Το Tostran περιέχει προπυλενογλυκόλη που μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν τα ανδρογόνα χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιπηκτικά, η αντιπηκτική δράση μπορεί να αυξηθεί. Ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα απαιτούν στενή παρακολούθηση, ιδιαίτερα όταν η θεραπεία με ανδρογόνα ξεκινάει, σταματάει ή όταν αλλάζει η δόση του Tostran.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τεστοστερόνης με ACTH ή κορτικοστεροειδή ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης οιδήματος, επομένως τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή, νεφρική ή ηπατική νόσο.

Αλληλεπιδράσεις εργαστηριακών εξετάσεων: Τα ανδρογόνα ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της σφαιρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη, καταλήγοντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ολικής T4 στον ορό και αυξημένη πρόσληψη ρητίνης των T3 και T4. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης θυρεοειδικής ορμόνης παραμένουν αμετάβλητες και δεν υπάρχει κλινική ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Tostran προορίζεται για χρήση μόνον από άνδρες.

Το Tostran δεν ενδείκνυται για έγκυες γυναίκες ή για γυναίκες που θηλάζουν. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε γυναίκες. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν κάθε επαφή με δέρμα, στο οποίο έχει χορηγηθεί Tostran (βλ. παράγραφο 4.4). Το Tostran μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αρρενοποίησης στο έμβρυο. Σε περίπτωση επαφής με δέρμα, στο οποίο έχει χορηγηθεί το φάρμακο, η περιοχή θα πρέπει να πλυθεί με σαπούνι και νερό το συντομότερο δυνατόν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη (έως 4 g Tostran) ήταν αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής (ΑΘΕ: 26%) και περιλάμβαναν παραισθησία, ξήρωση, κνησμό και εξάνθημα ή ερύθημα. Η πλειονότητα αυτών των ενεργειών ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και μειώθηκε ή εξαλείφθηκε, παρά τη συνεχιζόμενη εφαρμογή.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με υπόνοια σχέσης καταχωρούνται ανά κατηγορία και συχνότητα (πολύ συχνές $\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Όργανο συστήματος	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Αυξημένη κατανομή τριχών ανδρικού τύπου
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)

Αναφέρθηκε υπεργλυκαιμία ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε δύο ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Η γυναικομαστία αναπτύσσεται σε ποσοστό 1,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με τεστοστερόνη για υπογοναδισμό και περιστασιακά εμμένει.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, αναφέρθηκαν και άλλες γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες κατόπιν θεραπείας με τεστοστερόνη και καταχωρούνται στον ακόλουθο πίνακα:

Όργανο συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αύξηση βάρους, διαταραχές στους ηλεκτρολύτες (κατακράτηση νατρίου, χλωριδίου, καλίου, ασβεστίου, ανόργανων φωσφορικών αλάτων και νερού) κατά τη διάρκεια υψηλής δοσολογίας ή/και παρατεταμένης θεραπευτικής αγωγής.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νευρικότητα, εχθρότητα, κατάθλιψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις ίκτερος και ανωμαλίες των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μπορεί να επέλθουν διάφορες δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένης ακμής, σμηγματόρροιας και αλωπεκίας.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκές κράμπες, μυϊκοί πόνοι
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αλλαγές στη γενετήσια ορμή, αυξημένη συχνότητα στύσεων. Η θεραπεία με ψηλές δόσεις σκευασμάτων τεστοστερόνης συχνά προκαλεί αναστρέψιμη διακοπή ή μείωση της σπερματογένεσης, μειώνοντας το μέγεθος των όρχεων. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη του υπογοναδισμού μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει επίμονες επώδυνες στύσεις (πριαπισμό), προστατικές ανωμαλίες, καρκίνο του προστάτη*, απόφραξη του ουροποιητικού.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ψηλές δόσεις ή μακροχρόνια χορηγούμενη τεστοστερόνης περιστασιακά αυξάνει τις περιπτώσεις κατακράτησης υγρών και οιδήματος. Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

*Τα στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη σε σχέση με τη θεραπεία με τεστοστερόνη είναι ακατάληκτα.

Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπερβολική δοσολογία τεστοστερόνης περιλαμβάνουν ηπατικές νεοπλασίες.

Λόγω των εκδόχων (βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο και προπυλενογλυκόλη) που περιέχονται στο προϊόν, η εφαρμογή στο δέρμα μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό και ξηροδερμία που συνήθως υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου.

4.9 Υπερδοσολογία

Στη βιβλιογραφία υπάρχει αναφορά μίας μόνο περίπτωσης οξείας υπερδοσολογίας έπειτα από παρεντερική χορήγηση ενανθικής τεστοστερόνης. Αυτή κατέληξε σε συγκεντρώσεις τεστοστερόνης έως 114,0 μg/l, γεγονός που πιθανώς ενέχεται σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Πρόσληψη του Tostran από το στόμα δεν θα καταλήξει σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης λόγω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Είναι απίθανο να επιτευχθούν τέτοια επίπεδα τεστοστερόνης ορού με τη χρήση της διαδερμικής οδού χορήγησης.

Η αντιμετώπιση της διαδερμικής υπερδοσολογίας γίνεται μέσω πλύσης της θέσης εφαρμογής με σαπούνι και νερό το συντομότερο δυνατόν, διακοπή της εφαρμογής του Tostran και θεραπεία τυχόν συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανδρογόνα, κωδικός ATC G03BA03

Τα ενδογενή ανδρογόνα, τα οποία εκκρίνονται από τους όρχεις, κυρίως η τεστοστερόνη και η διυδροτεστοστερόνη (DHT), ο κύριος μεταβολίτης της, είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη των εξωτερικών και των εσωτερικών γεννητικών οργάνων του άρρενος και για τη διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου (διέγερση της τριχοφυΐας, σπάσιμο της φωνής και ανάπτυξη της γενετήσιας ορμής). Έχουν μια γενική επίδραση στον αναβολισμό των πρωτεϊνών, επηρεάζουν την ανάπτυξη των σκελετικών μυών και την κατανομή του σωματικού λίπους, μειώνουν την έκκριση του αζώτου, του νατρίου, του καλίου, του χλωριδίου, των φωσφορικών αλάτων και του νερού στα ούρα.

Η τεστοστερόνη δεν επηρεάζει την ανάπτυξη των όρχεων αλλά μειώνει την έκκριση της γοναδοτροπίνης από την υπόφυση.

Η επίδραση της τεστοστερόνης σε ορισμένα όργανα-στόχο συμβαίνει έπειτα από περιφερικό μετασχηματισμό της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη, η οποία στη συνέχεια δεσμεύεται στους υποδοχείς της οιστραδιόλης στους πυρήνες του κυττάρου-στόχου, π.χ. στην υπόφυση, στο λιπώδη ιστό, στον εγκέφαλο, στον οστίτη ιστό και στα κύτταρα του Leydig στους όρχεις.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το Tostran είναι ένα υδροαλκοολικό σκεύασμα το οποίο στεγνώνει γρήγορα όταν επαλείφεται στο δέρμα. Το δέρμα δρα ως δεξαμενή για τη διατηρούμενη απελευθέρωση τεστοστερόνης στη συστηματική κυκλοφορία. Η απορρόφηση της τεστοστερόνης στο αίμα συνεχίζει καθ' όλη τη διάρκεια της 24ωρης χορήγησης του φαρμάκου, με συγκεντρώσεις σημαντικά πάνω από το επίπεδο βάσης όλη την ώρα. Η διακύμανση στο μέγεθος περιοχών εφαρμογής μεταξύ 200 και 800 cm² δεν έχει φανεί να έχει κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στον ορό.

Η εφαρμογή στο εσωτερικό των μηρών και στην κοιλιά καταλήγει σε συγκρίσιμες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στον ορό.

Η βιοδιαθεσιμότητα του Tostran υπολογίζεται ότι είναι 12%. Χορήγηση 3 g γέλης ημερησίως επί 6 μήνες καταλήγει σε κατά μέσο όρο χρονικά υπολογιζόμενες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης στον ορό των $5,0 \pm 2,0$ μg/l και σε ατομικές ελάχιστες συγκεντρώσεις των $3,0 \pm 1,0$ μg/l και μέγιστες συγκεντρώσεις των $12,0 \pm 7,0$ μg/l.

Κατανομή

Περίπου το 40% της τεστοστερόνης στο πλάσμα είναι δεσμευμένο στη φυλοδεσμευτική σφαιρίνη (SHBG), το 2% παραμένει αδέσμευτο (ελεύθερο) και το υπόλοιπο είναι χαλαρά δεσμευμένο σε λευκωματίνη και άλλες πρωτεΐνες. Η τεστοστερόνη που είναι δεσμευμένη σε λευκωματίνη διασπάται και θεωρείται ότι είναι βιολογικά ενεργή. Ωστόσο η δέσμευση στην SHBG είναι ισχυρή. Επομένως, η συγκέντρωση της βιοενεργής τεστοστερόνης ορού είναι το αδέσμευτο κλάσμα συν εκείνο που είναι δεσμευμένο σε λευκωματίνη.

Μεταβολισμός

Οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες της τεστοστερόνης είναι η οιστραδιόλη και η DHT. Η DHT δεσμεύεται με υψηλότερη συγγένεια στην SHBG απ' ό,τι η τεστοστερόνη. Η DHT μεταβολίζεται περαιτέρω σε 3-α και 2-β ανδροστενεδιόλη.

Απέκκριση

Περίπου το 90% μιας δόσης τεστοστερόνης που χορηγείται ενδομυϊκώς απεκκρίνεται στα ούρα ως γλυκουρονικό οξύ και θειικά συζυγή της τεστοστερόνης και των μεταβολιτών της. Περίπου το 6% μιας δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα, κυρίως σε μη συζευγμένη μορφή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες δεν έχουν αποκαλύψει άλλες επιδράσεις εκτός από εκείνες, οι οποίες μπορούν να ερμηνευτούν με βάση το ορμονικό προφίλ του Tostran.

Η τεστοστερόνη έχει βρεθεί να είναι μη μεταλλαξιογόνος *in vitro* με τη χρήση του μοντέλου αντίστροφης μετάλλαξης (δοκιμασία Ames) ή των ωοθηκικών κυττάρων κρικήτου. Σε πειραματόζωα έχει βρεθεί σχέση ανάμεσα στη θεραπεία με ανδρογόνα και ορισμένους καρκίνους. Πειραματικά στοιχεία σε αρουραίους έχουν δείξει αυξημένη επίπτωση καρκίνου του προστάτη κατόπιν θεραπείας με τεστοστερόνη. Οι φυλετικές ορμόνες είναι γνωστό ότι διευκολύνουν την ανάπτυξη ορισμένων όγκων που επάγονται από γνωστούς καρκινογόνους παράγοντες. Η κλινική συνάφεια αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

Μελέτες γονιμότητας σε τρωκτικά και πρωτεύοντα έχουν δείξει ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα καταστέλλοντας τη σπερματογένεση με τρόπο δόσοεξαρτώμενο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη
Ανυδρη αιθανόλη
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Ελαϊκό οξύ
Καρβομέρη 1382
Τριαιθανολαμίνη
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E321)
Κεκαθαρισμένο νερό
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.
Μην ψύχετε ή καταψύχετε.
Φυλάσσετε το δοχείο σε όρθια θέση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δοσιμετρικό δοχείο πολλαπλών δόσεων 60 g (αποτελούμενο από ένα δοχείο από αλουμίνιο με εποξυφαινολική επένδυση) με δοσιμετρική αντλία σταθερού όγκου.

Μέγεθος συσκευασίας: 60 g, 2 x 60 g ή 3 x 60 g.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Prostrakan Ltd
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
United Kingdom

Τοπικός αντιπρόσωπος:
anaBIOsis Ltd
Αλέκου Παναγούλη 50
Αθήνα 14231
τηλ. 210 2711020

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

32292/19-5-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

18-05-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/03/2010