1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TESTAVAN 20 mg/g gel transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di gel contiene 20 mg di testosterone. Un'attivazione della pompa rilascia 1,15 g (1,25 mL) di gel equivalenti a 23 mg di testosterone.

Eccipiente con effetto noto: un grammo di gel contiene 0,2 g di glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel transdermico.
Gel omogeneo da trasparente a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva del testosterone in uomini adulti con ipogonadismo, quando il deficit di testosterone è stato confermato dal quadro clinico e dalle analisi biochimiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uomini adulti
La dose iniziale raccomandata di TESTAVAN è pari a 23 mg di testosterone (un'erogazione della pompa) una volta al giorno. Per assicurare che il dosaggio sia corretto, le concentrazioni sieriche di testosterone devono essere misurate periodicamente e la dose deve essere titolata per mantenere i livelli eugonadici di testosterone nel siero (vedere paragrafo 4.4).

Il livello di testosterone sierico deve essere misurato 2-4 ore dopo la somministrazione, approssimativamente 14 giorni e 35 giorni dopo l'inizio del trattamento o dopo un aggiustamento della dose. Se la concentrazione sierica di testosterone è inferiore a 17,3 nmol/L (500 ng/dL), la dose giornaliera di TESTAVAN può essere aumentata di 1 erogazione della pompa. Se la concentrazione sierica di testosterone supera i 36,4 nmol/L (1050 ng/dL), la dose giornaliera di TESTAVAN può essere diminuita di 1 erogazione della pompa.

La titolazione della dose deve essere basata sia sui livelli sierici di testosterone che sull' esistenza di segni clinici e sintomi correlati alla carenza di testosterone.

Anziani
Stessa dose degli adulti. Occorre tuttavia tenere conto che i livelli di testosterone sono fisiologicamente più bassi con l'aumentare dell'età (vedere paragrafo 4.4).

Dose massima raccomandata
La dose massima raccomandata è pari a 69 mg di testosterone al giorno, equivalenti a 3 erogazioni della pompa.

Compromissione renale e danno epatico

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non sono stati effettuati studi specifici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di questo medicinale in pazienti con danno renale o compromissione epatica. Pertanto, la terapia sostitutiva del testosterone deve essere usata con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). Dopo trattamento con TESTAVAN, i livelli di testosterone sono simili nei soggetti con compromissione renale lieve o moderata rispetto ai soggetti con normale funzione renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione femminile
TESTAVAN non è indicato nelle donne.

Popolazione pediatrica
TESTAVAN non è indicato nei bambini e non è stata effettuata una valutazione clinica nei maschi di età inferiore ai 18 anni.

Modo di somministrazione
Uso transdermico.

TESTAVAN è un gel che deve essere applicato sulla parte superiore del braccio e sulla spalla, utilizzando l'apposito applicatore. I pazienti devono essere informati di non applicare TESTAVAN con le dita o le mani.

Attivazione di una nuova pompa
Per garantire un corretto dosaggio, i pazienti devono essere istruiti su come attivare ogni nuova pompa prima di utilizzarla per la prima volta, premendo fino in fondo la testa della pompa su un fazzoletto di carta fino alla comparsa del gel. Eliminare il gel iniziale e 2 ulteriori erogazioni della pompa e gettare in modo sicuro il fazzoletto di carta utilizzato.

Somministrazione
TESTAVAN deve essere applicato una volta al giorno all'incirca alla stessa ora, preferibilmente al mattino sulla pelle pulita, asciutta e integra delle spalle e della parte superiore delle braccia usando l'applicatore. Se TESTAVAN viene applicato sull'addome o sulla coscia verrà erogata una quantità inferiore di testosterone, pertanto non è raccomandato modificare il sito di applicazione (vedere il paragrafo 5.2).

Per applicare il gel dopo la rimozione del cappuccio dell'applicatore, posizionare la testa della pompa sopra la testa dell'applicatore e premere una volta fino in fondo. I pazienti devono essere istruiti nel premere una sola volta la pompa sull'applicatore. L'applicatore deve essere utilizzato per diffondere il gel in modo uniforme sulla massima superficie di un braccio e di una spalla, facendo attenzione a non lasciare nessuna traccia di gel sulle mani. Se è necessario più di una erogazione della pompa per ottenere la dose giornaliera, ripetere la procedura sull'altro braccio e sull'altra spalla.

Dose	**Modo di applicazione**
23 mg (1 erogazione della pompa)	**Applicare una** erogazione della pompa sulla parte superiore del braccio e sulla spalla
46 mg (2 erogazioni della pompa)	**Applicare una** erogazione della pompa sulla parte superiore del braccio e sulla spalla. **Ripetere** l'applicazione di una erogazione della pompa sulla parte superiore del braccio e sulla spalla opposte.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Applicare una erogazione della pompa sulla parte superiore del braccio e sulla spalla.
69 mg (3 erogazioni della pompa)	**Ripetere** l'applicazione di una erogazione della pompa sulla parte superiore del braccio e sulla spalla opposte. **Ripetere di nuovo** l'applicazione di una terza erogazione della pompa sul braccio e sulla spalla iniziale

Pulizia dell'applicatore
Dopo l'uso, l'applicatore deve essere pulito con un fazzoletto e il cappuccio protettivo deve essere riposizionato sull'applicatore. Il fazzoletto di carta utilizzato deve essere eliminato in sicurezza e il prodotto conservato in modo sicuro fuori dalla portata dei bambini.

Dopo la somministrazione
Se il gel è stato toccato con le mani durante la procedura di applicazione, i pazienti devono essere avvisati di lavarsi le mani con acqua e sapone subito dopo l'applicazione di TESTAVAN.
Avvisare i pazienti di lasciar asciugare completamente il sito di applicazione prima di vestirsi.
I pazienti devono essere avvisati di attendere almeno 2 ore prima di fare la doccia, nuotare o di fare il bagno, per evitare un ridotto assorbimento del testosterone (vedere paragrafo 4.4).
Indossare sempre indumenti che coprono il sito di applicazione per prevenire un trasferimento accidentale ad altre persone.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, al glicole propilenico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Carcinoma prostatico o mammario, accertato o sospetto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

TESTAVAN deve essere usato solo se è stato dimostrato un ipogonadismo maschile e se è stata esclusa un'altra eziologia responsabile dei sintomi prima dell'inizio del trattamento. Prima di iniziare qualsiasi terapia di sostituzione di testosterone, incluso il trattamento con TESTAVAN, la carenza del testosterone deve essere chiaramente dimostrata dalle caratteristiche cliniche (regressione delle caratteristiche sessuali secondarie, cambiamento nella composizione corporea, astenia, riduzione della libido, disfunzione erettile ecc.) e confermata da 2 misurazioni separate del testosterone nel sangue.

Prima di iniziare la terapia sostitutiva del testosterone, tutti i pazienti devono essere sottoposti a un esame approfondito al fine di escludere il rischio di cancro della prostata preesistente. Nei pazienti sottoposti a terapia sostituiva del testosterone va eseguito almeno una volta all'anno, e due volte all'anno nei pazienti anziani e a rischio (che presentano fattori clinici o familiari), un monitoraggio attento e regolare della mammella e della ghiandola prostatica secondo le metodiche raccomandate (esame rettale digitale e valutazione dell'antigene prostatico specifico (PSA) nel siero).

I livelli di testosterone devono essere monitorati al basale e ad intervalli regolari durante il trattamento. I medici devono aggiustare la dose su base individuale per garantire il mantenimento di livelli eugonadici di testosterone. Alcuni segni clinici quali: irritabilità, nervosismo, aumento ponderale, erezioni prolungate o frequenti possono indicare un'eccessiva esposizione agli androgeni che richiede un aggiustamento del dosaggio.

Gli androgeni possono accelerare la progressione di un cancro subclinico della prostata e l'iperplasia prostatica benigna.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

TESTAVAN deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da cancro a rischio di ipercalcemia (e ipercalciuria associata), dovuta a metastasi ossee. In tali pazienti si raccomanda un regolare monitoraggio delle concentrazioni sieriche del calcio.

TESTAVAN non è un trattamento per la sterilità maschile o l'impotenza.

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di TESTAVAN in pazienti di età superiore a 65 anni. Attualmente non vi è accordo sui valori di riferimento del testosterone specifici per l'età. Tuttavia, si deve considerare che i livelli sierici di testosterone diminuiscono fisiologicamente con l'aumento dell'età.

Il testosterone può provocare un aumento della pressione arteriosa e TESTAVAN deve essere usato con cautela nei soggetti ipertesi.

Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o con cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può indurre complicanze gravi caratterizzate da edema con o senza scompenso cardiaco congestizio. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

Patologie della coagulazione:
Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti con trombofilia, in quanto vi sono studi post-marketing e segnalazioni di eventi trombotici in questi pazienti durante la terapia con testosterone.

Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti con cardiopatia ischemica, epilessia ed emicrania in quanto queste condizioni possono essere aggravate.

Sono stati pubblicati casi di aumentato rischio di apnea notturna negli uomini ipogonadici trattati con esteri del testosterone, specialmente nei soggetti con fattori di rischio come obesità o una patologia polmonare cronica.

Nel caso in cui il paziente sviluppi una grave reazione al sito di somministrazione, il trattamento deve essere rivalutato e, se necessario, interrotto.

Nei pazienti sottoposti a una terapia androgenica a lungo termine devono essere monitorati a intervalli regolari anche i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina ed ematocrito, parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

TESTAVAN non deve essere usato nelle donne, a causa dei possibili effetti virilizzanti.

Poiché lavarsi dopo la somministrazione di TESTAVAN riduce i livelli di testosterone, si consiglia ai pazienti di non lavarsi o fare la doccia per almeno 2 ore dopo l'applicazione di TESTAVAN. Lavarsi entro 2 ore dall'applicazione del gel può causare una riduzione dell'assorbimento del testosterone.

TESTAVAN contiene glicole propilenico che può causare irritazione cutanea.

I prodotti a base di alcool, tra cui TESTAVAN, sono infiammabili; evitare quindi la vicinanza a fuoco, fiamme o evitare di fumare fino a quando il gel non si sia asciugato.

Potenziale trasferimento
Se non si prendono precauzioni, il gel di testosterone può essere trasferito ad altre persone attraverso uno stretto contatto cutaneo, determinando un aumento dei livelli sierici del testosterone ed eventuali eventi avversi (ad es. crescita di peli sul viso e/o sul corpo, acne, timbro vocale più profondo, irregolarità del ciclo mestruale) in caso di contatto ripetuto (androgenizzazione involontaria).

Il medico deve informare accuratamente il paziente circa il rischio di trasferimento del testosterone e le istruzioni di sicurezza (vedere sotto). TESTAVAN non deve essere prescritto ai pazienti con un maggiore rischio di non osservanza delle istruzioni di sicurezza (ad esempio grave alcolismo, abuso di sostanze stupefacenti, gravi disturbi psichiatrici).

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il trasferimento del farmaco si evita indossando indumenti che coprano la superficie di applicazione o facendo una doccia prima del contatto.

Pertanto, si raccomandano le seguenti precauzioni:
Per il paziente:

- per evitare il contatto con le mani durante la somministrazione, usare il tappo applicatore per ridurre il rischio di esposizione secondaria al testosterone
- se il gel è entrato in contatto con le mani durante l'applicazione, lavare accuratamente le mani con acqua e sapone dopo aver applicato il gel
- coprire la sede di applicazione con degli indumenti una volta che il gel si sia asciugato
- fare la doccia prima di qualunque situazione in cui si prevede la possibilità di contatto cutaneo con altre persone.

Per le persone non in trattamento con TESTAVAN:

- in caso di contatto con una sede di applicazione che non è stata lavata nè coperta con indumenti, lavare il prima possibile la superficie cutanea su cui il testosterone potrebbe essere stato trasferito, usando acqua e sapone.
- segnalare al medico lo sviluppo di segni di eccessiva esposizione agli androgeni, come acne o cambiamenti della peluria.

Per aumentare la sicurezza della partner, il paziente deve essere avvisato di indossare una maglia che copra la sede di applicazione durante il contatto o di fare una doccia prima del rapporto sessuale.

Inoltre, si raccomanda di indossare una maglia che copra la sede di applicazione durante i periodi di contatto con bambini, per evitare il trasferimento sulle cute dei bambini.

Le donne in gravidanza devono evitare qualsiasi contatto con le sedi di applicazione di TESTAVAN. In caso di gravidanza della partner, il paziente deve prestare ancora più attenzione alle precauzioni per l'uso (vedere paragrafo 4.6).

I pazienti devono essere avvertiti di ridurre al minimo l'uso, nell'area di applicazione, di lozioni per il corpo e di prodotti per la protezione solare, al momento dell'applicazione del gel di TESTAVAN e subito dopo.

Interazioni con le analisi di laboratorio: gli androgeni possono ridurre le concentrazioni di globuline leganti la tiroxina determinando una riduzione della concentrazione sierica totale di tiroxina (T4) e un aumento della captazione su resina di triiodotironina (T3) e T4. La concentrazione dell'ormone tiroideo libero rimane tuttavia invariata e non c'è evidenza clinica di disfunzione tiroidea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando gli androgeni sono usati in contemporanea con gli anticoagulanti, l'effetto degli anticoagulanti può aumentare. I pazienti che assumono anticoagulanti orali richiedono un più frequente monitoraggio dell'INR (rapporto internazionale normalizzato) soprattutto all'inizio e alla fine della terapia androgenica.

La somministrazione concomitante di testosterone e ormone adrenocorticotropico (ACTH) o corticosteroidi può incrementare il rischio di edema; questi farmaci devono pertanto essere somministrati con cautela, soprattutto nei pazienti con malattia cardiaca, renale o epatica.

Nei pazienti in terapia con androgeni che raggiungono concentrazioni plasmatiche normali di testosterone in seguito a terapia sostitutiva, può verificarsi un aumento della sensibilità all'insulina.

Non sono stati condotti studi di interazione con lozioni per il corpo e prodotti per la protezione solare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

TESTAVAN è destinato all'uso solo negli uomini.

Non sono stati condotti studi clinici con TESTAVAN per la valutazione della fertilità maschile. La spermatogenesi può essere soppressa in modo reversibile con TESTAVAN (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in gravidanza devono evitare qualsiasi contatto cutaneo con le sedi di applicazione di TESTAVAN (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui della cute non lavata o non coperta da indumenti, sulla quale sia stato applicato TESTAVAN, entri in contatto diretto con la cute di una donna in gravidanza, occorre lavare immediatamente con acqua e sapone la zona complessiva di contatto della donna.
Il testosterone può indurre effetti virilizzanti sul feto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TESTAVAN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse riportate più comunemente negli studi clinici di fase 2 e 3 della durata fino a 9 mesi sono state le reazioni al sito di applicazione (4%) tra cui: eruzione cutanea, eritema, prurito, dermatiti, secchezza e irritazione della pelle. La maggior parte di queste reazioni è stata di gravità da lieve a moderata.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
La tabella seguente elenca le reazioni avverse riportate negli studi clinici di fase 2 e 3 con TESTAVAN. Tutte le reazioni avverse riportate con sospetta correlazione sono elencate per classe e in accordo alla seguente frequenza: comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100).

Reazioni avverse correlate a TESTAVAN riportate durante studi clinici con più di un caso (N= 379)

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di applicazione (incluse eruzione cutanea, eritema, prurito, dermatiti, secchezza e irritazione della pelle)	
Esami diagnostici	Aumento dei trigliceridi nel sangue/ipertrigliceridemia, aumento del PSA, aumento dell'ematocrito	Aumento dell' emoglobina
Patologie vascolari	Ipertensione	
Patologie del Sistema nervoso		Mal di testa

Nella tabella seguente sono elencati altri effetti indesiderati noti derivanti dalla letteratura e dalla segnalazione spontanea nell'utilizzo di diversi gel di testosterone.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazioni avverse –Terminologia preferita**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Policitemia, anemia

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi psichiatrici	Insonnia, depressione, ansia, aggressività, nervosismo, ostilità
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, capogiri, parestesia
Patologie vascolari	Vampate di calore (vasodilatazione), trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, apnea notturna
Patologie gastrointestinali	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Diverse reazioni cutanee possono verificarsi tra cui acne, seborrea e calvizie (alopecia), sudorazione, ipertricosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico, crampi muscolari
Patologie renali e urinarie	Disturbi della minzione, ostruzione del tratto urinario
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, aumento dell'erezione, disturbi del testicolo, oligospermia, iperplasia prostatica benigna, cambiamenti della libido (la terapia con preparazioni ad alte dosi di testosterone generalmente interrompe o riduce la spermatogenesi in maniera reversibile, riducendo in tal modo le dimensioni dei testicoli; il trattamento dell'ipogonadismo con la terapia sostitutiva del testosterone può in casi rari causare erezioni persistenti, dolorose (priapismo), anomalie della prostata, cancro alla prostata *)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, malessere, reazione al sito di applicazione. La somministrazione ad alte dosi o a lungo termine di testosterone aumenta occasionalmente gli episodi di ritenzione idrica ed edema; possono verificarsi reazioni di ipersensibilità
Esami diagnostici	Aumento di peso, PSA elevato, ematocrito elevato, conta dei globuli rossi elevata o emoglobina elevata
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Cambiamenti elettrolitici (ritenzione di sodio, cloruro, potassio, calcio, fosfato inorganico e acqua) durante il trattamento ad alte dosi e/o prolungato
Patologie epatobiliari	Anomalie nel test per ittero e funzionalità epatica.

* I dati sul rischio di cancro alla prostata in associazione con la terapia con testosterone non sono conclusivi.

A causa dell'alcool contenuto nel prodotto, applicazioni frequenti possono provocare irritazione e secchezza cutanea.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi clinici non è stato riportato nessun caso di sovradosaggio con TESTAVAN.

Sintomi
Segni clinici come irritabilità, nervosismo, aumento ponderale, erezione frequente o prolungata possono indicare una sovraesposizione agli androgeni e quindi richiedere una misurazione dei livelli sierici di testosterone.

Trattamento
Il trattamento del sovradosaggio consiste nell'interruzione dell'uso di TESTAVAN accompagnata da un'appropriata terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Androgeni, codice ATC: G03B A03.

Gli androgeni endogeni, testosterone e diidrotestosterone (DHT), sono responsabili della normale crescita e dello sviluppo degli organi sessuali maschili e del mantenimento dei caratteri sessuali secondari. Tali effetti includono la crescita e lo sviluppo della prostata, delle vescicole seminali, del pene e dello scroto, lo sviluppo della distribuzione della peluria maschile su viso, torace, ascelle e pube, l'ingrossamento della laringe, l'ispessimento delle corde vocali, alterazioni della muscolatura corporea e della distribuzione del grasso.

Una secrezione insufficiente di testosterone dovuta a insufficienza testicolare, a una patologia ipofisaria o a un deficit dell'ormone di rilascio delle gonadotropine o dell'ormone luteinizzante, causa nell'uomo ipogonadismo e una bassa concentrazione sierica di testosterone. I sintomi associati a bassi livelli di testosterone includono un calo del desiderio sessuale con o senza impotenza, stanchezza, perdita di massa muscolare, depressione dell'umore e regressione dei caratteri sessuali secondari.

Il ripristino dei livelli di testosterone nel range di normalità può portare miglioramenti nel tempo della massa muscolare, dell'umore, del desiderio sessuale, della libido e della funzione sessuale, comprese la prestazione sessuale e il numero delle erezioni spontanee.

Durante la somministrazione di testosterone esogeno a uomini normali, il rilascio del testosterone endogeno può essere ridotto attraverso una inibizione a feedback dell'ormone ipofisario luteinizzante (LH). Con elevate dosi di androgeni esogeni la spermatogenesi può anche essere soppressa attraverso l'inibizione dell'ormone ipofisario follicolo stimolante (FSH).

La somministrazione di androgeni causa ritenzione di sodio, azoto, potassio e fosforo e riduce l'escrezione urinaria di calcio. È stato riportato che gli androgeni aumentano l'anabolismo delle proteine e diminuiscono il catabolismo delle proteine. Il bilancio dell'azoto è migliorato solamente quando c'è un sufficiente apporto di calorie e proteine. È stato riportato che gli androgeni stimolano la produzione dei globuli rossi del sangue aumentando la produzione di eritropoietina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TESTAVAN rilascia quantità fisiologiche di testosterone, che forniscono un livello di testosterone circolante simile al livello normale in uomini sani (cioè 300-1050 ng/dL). TESTAVAN è stato valutato in uno studio clinico di fase 3 della durata di 120 giorni, multi-centrico, in aperto (Studio 000127) condotto su 159 uomini affetti da ipogonadismo tra i 18 ed i 75 anni (età media 54,1 anni). I soggetti erano bianchi (77%), neri (20%), asiatici (2%) e multirazziali (1%). Nello studio di fase 3, al termine di un periodo di trattamento di 90 giorni durante il quale la dose di TESTAVAN poteva essere titolata sulla base delle concentrazioni totali di testosterone, il 76,1% degli uomini aveva concentrazioni medie di testosterone nell'arco di 24 ore (C_{ave})

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

all'interno dell'intervallo eugonadico (300 - 1050 ng/dL).

Il profilo della concentrazione media di testosterone al giorno 90 è illustrato nella Figura 1, mentre i parametri farmacocinetici per il testosterone totale al giorno 90 per ciascuna dose di TESTAVAN, sono riepilogati nella tabella 1.

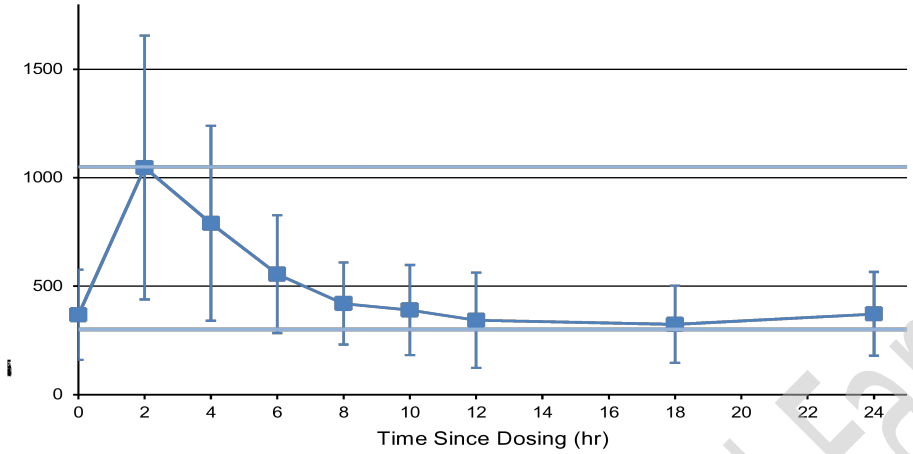

Figura 1 Concentrazioni sieriche medie ± SD di testosterone al giorno 90 dopo la titolazione di una dose di TESTAVAN.

Tabella 1 Parametri farmacocinetici per il testosterone totale al giorno 90 dopo la titolazione, set completo di analisi dello studio 000127

TESTAVAN Dose al Giorno 90	N	C_{min} (ng/dL) media ±SD	C_{ave} (ng/dL) media ±SD	C_{max} (ng/dL) media ±SD	T_{max} (hr) mediana
23 mg	5	191 ± 49	368 ± 121	721 ± 254	4,02
46 mg	45	277 ± 140	506 ± 207	1228 ± 640	2,02
69 mg	89	229 ± 82	438 ± 164	1099 ± 595	2,08

C_{min}: concentrazione minima; C_{ave}: concentrazione media su un periodo di 24 ore; C_{max}: concentrazione massima; T_{max}: tempo di massima concentrazione; SD: deviazione standard.

Assorbimento
TESTAVAN fornisce un rilascio transdermico di testosterone, con un T_{max} mediano di circa 2-4 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni totali di testosterone ritornano ai valori pre-dose circa 12 ore dopo l'applicazione e non si verifica nessun accumulo dopo l'applicazione giornaliera per 10 giorni. L'applicazione sulla parte superiore del braccio e sulla spalla determina concentrazioni sieriche più elevate di testosterone rispetto all'applicazione sull'addome o sul lato interno della coscia. La C_{max} media era rispettivamente 926, 451 e 519 ng/dL, e la C_{ave} media rispettivamente di 557, 372 e 395 ng/dL.

I risultati di uno studio di fase 2 mostrano che le concentrazioni di testosterone totale aumentano con l'aumentare della dose a seguito di somministrazioni giornaliere di 23, 46 e 69 mg di TESTAVAN.

Distribuzione
Il testosterone circolante è prevalentemente legato nel siero alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e all'albumina. La frazione di testosterone legata all'albumina, da cui si dissocia facilmente, si presume sia biologicamente attiva. La porzione di testosterone legata alla SHBG non è considerata

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

biologicamente attiva. Circa il 40% del testosterone nel plasma è legato alla SHBG, il 2% rimane non legato (libero) e il resto è legato all'albumina e ad altre proteine.

Biotrasformazione
Secondo quanto riportato in letteratura, l'emivita del testosterone presenta una notevole variabilità, essendo compresa tra 10 e 100 minuti.
Il testosterone viene metabolizzato in diversi 17-chetosteroidi attraverso due vie differenti. I principali metaboliti attivi del testosterone sono l'estradiolo e il diidrotestosterone (DHT).

Eliminazione
Circa il 90% del testosterone somministrato per via intramuscolare viene escreto nelle urine sotto forma di coniugati del testosterone con gli acidi glucuronico e solforico e dei suoi metaboliti; il 6% circa della dose viene escreto nelle feci, prevalentemente nella forma non coniugata.

Effetto del lavaggio
Facendo la doccia 1 ora e 2 ore dopo la somministrazione di TESTAVAN, la C_{ave} è diminuita rispettivamente del 19,2% e 14,3% rispetto ai soggetti che non hanno fatto la doccia dopo la somministrazione di TESTAVAN. Fare la doccia 6 ore dopo la somministrazione di TESTAVAN non ha comportato una diminuzione della C_{ave}.

Funzione renale
La concentrazione media, C_{ave}, e la concentrazione massima, C_{max}, di testosterone era simile tra i soggetti con normale funzione renale e quelli con insufficienza renale lieve e moderata. Non sono disponibili dati in soggetti con insufficienza renale grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici non hanno evidenziato effetti diversi da quelli riconducibili al profilo ormonale di TESTAVAN.

Studi di fertilità nei roditori e nei primati hanno dimostrato che il trattamento con il testosterone può compromettere la fertilità maschile sopprimendo la spermatogenesi in modo dose-dipendente.

Il testosterone è risultato non mutageno in vitro usando il modello della mutazione inversa (test di Ames) o una linea di cellule ovariche di criceto cinese. Negli animali da laboratorio è stata trovata una correlazione tra il trattamento androgenico e alcuni tumori. I dati nei ratti hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumore della prostata dopo trattamento con testosterone.

E' noto che gli ormoni sessuali facilitano lo sviluppo di certi tumori indotti da agenti cancerogeni noti. Non è stata stabilita alcuna correlazione tra questi dati e il rischio effettivo per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96%)
Acqua depurata
Glicole propilenico (E 1520)
Dietilenglicole monoetiletere
Carbomero 980
Trolamina
Sodio edetato

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TESTAVAN è fornito in un contenitore multidose costituito da una pompa dosatrice inserita in un sacchetto laminato all'interno di un flacone ed è fornito di un tappo applicatore con un coperchio igienico. La pompa è composta da polipropilene, etilene propilene diene monomero e acciaio inossidabile e il sacchetto è di polietilene/polietilene tereftalato/alluminio/polietilene laminato racchiuso in bottiglia rigida di polipropilene.

Il prodotto è disponibile in confezioni da un contenitore multidose. Ciascuna pompa contiene 85,5 g di TESTAVAN gel ed è in grado di erogare 56 dosi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A.
Via Senigallia 18/2
20161 - MILANO

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045567017 "20 mg/g gel transdermico" 1 contenitore multi dose da 85,5 g/56 dosi in PP con pompa dosatrice e applicatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).