

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tostran 2% żel.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera 20 mg testosteronu (*Testosteronum*). Jedno naciśnięcie tłoka pojemnika dostarcza 0,5 g żelu zawierającego 10 mg testosteronu.

Jeden gram żelu zawiera 1 mg butylohydroksytoluenu.

Jeden gram żelu zawiera 350 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Klarowny, bezbarwny żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza testosteronem w przypadku hipogonadyzmu męskiego, gdy niedobór testosteronu potwierdzają objawy kliniczne i badania laboratoryjne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przezskórnie.

Dorośli i mężczyźni w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa produktu Tostran wynosi 3 g żelu (60 mg testosteronu) podawana raz na dobę, rano. Dawkę należy dobrać na podstawie pomiarów stężeń testosteronu w surowicy i obecności przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z niedoborem androgenu. Należy brać pod uwagę to, że fizjologiczne stężenie testosteronu maleje wraz z wiekiem.

Dawka dobową nie powinna przekraczać 4 g żelu (80 mg testosteronu).

Dawkę można stosować na skórę brzucha (całą dawkę nałożyć na powierzchnię przynajmniej 10 cm na 30 cm) lub na wewnętrzne powierzchnie **obu** ud (połowa dawki zastosowana na wewnętrznej stronie każdego uda o powierzchni przynajmniej 10 cm na 15 cm). W celu zminimalizowania reakcji w miejscu podania zaleca się codzienną zmianę miejsca stosowania produktu naprzemiennie na skórę brzucha i po wewnętrznej stronie ud.

Żel należy stosować na czystą, suchą, nieuszkodzoną skórę. Produkt należy delikatnie wcierać w skórę jednym palcem aż do wyschnięcia, a następnie zakryć to miejsce, najlepiej luźnym ubraniem. Po zakończeniu umyć ręce wodą i mydłem.

Jedno pełne wciśnięcie tłoka pojemnika dostarcza pół grama żelu (10 mg testosteronu). W celu otrzymania pierwszej pełnej dawki należy najpierw napełnić pompkę pojemnika. W tym celu, trzymając pojemnik pionowo, należy ośmiokrotnie powoli wcisnąć tłok do oporu, aby upewnić się, że pompka jest wypełniona. Pierwsze kilka wciśnień może nie spowodować dozowania żelu. Należy usunąć żel uzyskany podczas napełniania (tzn. po pierwszych ośmiu wciśnięciach tłoka). Czynność ta jest niezbędna do napełnienia pompki przed pierwszym dozowaniem produktu. Po każdym użyciu pojemnik należy przechowywać w pozycji stojącej.

W Tabeli 1 poniżej podano dawkę odmierzonego żelu po napełnieniu pompki oraz ilość testosteronu do podania na skórę w zależności od liczby wciśnień tłoka.

TABELA 1: Dawka produktu Tostran uzyskanego po napełnieniu pompki

Liczba wciśnień	Ilość żelu (g)	Ilość testosteronu podana na skórę (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Pacjenci biorący kąpiel rano powinni stosować produkt Tostran po umyciu, kąpeli lub wzięciu prysznica.

Nie wolno nakładać produktu Tostran na narządy płciowe.

Kontrola leczenia

Po około 14 dniach od rozpoczęcia leczenia należy zbadać stężenie testosteronu w surowicy w celu potwierdzenia właściwego dawkowania. Próbkę krwi dla pomiaru stężenia testosteronu w surowicy należy pobrać 2 godziny po podaniu produktu Tostran żel. Jeśli stężenie testosteronu w surowicy wynosi od 5,0 do 15,0 µg/l, nie należy zmieniać dawki wynoszącej 3 g/dobę. Jeśli stężenie testosteronu w surowicy jest poniżej 5,0 µg/l, dawkę należy zwiększyć do 4 g/dobę (80 mg testosteronu). Jeśli stężenie testosteronu jest powyżej 15,0 µg/l, dawkę należy zmniejszyć do 2 g/dobę (40 mg testosteronu). W razie konieczności można dokonać mniejszej modyfikacji dawki, o 0.5 g żelu (10 mg testosteronu).

W związku z różnicami wartości analitycznych pochodzących z różnych laboratoriów diagnostycznych, wszystkie pomiary testosteronu należy wykonywać w tym samym laboratorium.

Dane dotyczące stosowania produktu Tostran u mężczyzn w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz również punkt 4.4).

Dzieci

Produkt Tostran nie jest zalecany do stosowania u dzieci i nie przeprowadzono oceny klinicznej działania produktu u mężczyzn w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Tostran 2% żel jest przeciwwskazane u pacjentów ze:

- zdiagnozowanym lub podejrzanym rakiem sutka lub gruczołu krokowego
- znaną nadwrażliwością na testosteron lub którąkolwiek substancję pomocniczą

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Tostran nie należy stosować do leczenia nieswoistych objawów sugerujących hipogonadyzm, jeśli niedobór testosteronu nie został wykazany i nie wyeliminowano innych etiologii odpowiedzialnych za objawy. Przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej testosteronem, w tym terapią produktem Tostran, niedobór testosteronu powinien być wyraźnie manifestowany przez objawy kliniczne i potwierdzony przez dwa oddzielne pomiary stężenia testosteronu.

Na dzień dzisiejszy brak jest zgody odnośnie wartości referencyjnych testosteronu dla określonych grup wiekowych. Niemniej należy brać pod uwagę fakt, że fizjologiczne stężenie testosteronu w surowicy maleje wraz z wiekiem.

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy mierzyć stężenie testosteronu w surowicy (patrz punkt 4.2).

Produkt Tostran nie jest wskazany do leczenia bezpłodności ani impotencji.

Przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej testosteronem wszyscy pacjenci muszą być poddani szczegółowemu badaniu w celu wykluczenia wcześniej istniejącego raka gruczołu krokowego. Przynajmniej raz w roku, a dwa razy w roku u pacjentów w podeszłym wieku i należących do grupy ryzyka (pacjenci z klinicznymi i rodzinnymi czynnikami ryzyka), należy prowadzić dokładną i regularną obserwację gruczołu krokowego i gruczołu sutkowego zgodnie z zalecanymi metodami (badanie palpacyjne przez odbyt oraz ocena stężenia specyficznego antygenu gruczołu krokowego – PSA w surowicy) u pacjentów leczonych testosteronem.

Androgeny mogą przyspieszać progresję przebiegającego podklinicznie raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Obrzęki, którym może towarzyszyć zastoinowa niewydolność serca, mogą stanowić poważne powikłanie u pacjentów z istniejącą chorobą serca, nerek lub wątroby. W przypadku wystąpienia takich powikłań leczenie należy natychmiast przerwać. Ponadto może być konieczne zastosowanie leków moczopędnych.

Nie podejmowano badań klinicznych mających na celu wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dlatego też u tych pacjentów hormonalną terapię zastępczą testosteronem należy stosować ostrożnie.

Leczenie pacjentów z hipogonadyzmem za pomocą testosteronu może potęgować u niektórych pacjentów bezdech senny, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka takimi jak otyłość i przewlekła choroba płuc.

Okresowo należy wykonywać następujące badania: morfologia krwi obejmująca hemoglobinę i hematokryt w celu wykrycia polycytemii), oznaczenie profilu lipidów i testy czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z przerzutami do kości w związku z ryzykiem wystąpienia hiperkalcemii/hiperkalciurii spowodowanej leczeniem androgenami. U tych pacjentów zaleca się regularną obserwację stężenia wapnia w surowicy.

Testosteron może powodować wzrost ciśnienia krwi i w związku z tym należy zachować ostrożność stosując produkt Tostran u mężczyzn z nadciśnieniem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Tostran u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, padaczką i migreną, ponieważ choroby te mogą się nasilać.

U pacjentów leczonych androgenami, u których zostają osiągnięte prawidłowe stężenia testosteronu w osoczu w wyniku przeprowadzenia terapii zastępczej, może nastąpić poprawienie wrażliwości na insulinę.

Zalecenia ogólne: określone objawy kliniczne mogą wskazywać na nadmierną ekspozycję na androgen i wymagają modyfikacji dawki. Lekarz powinien poinstruować pacjenta o konieczności zgłoszenia następujących objawów:

- Drażliwość, nerwowość, zwiększenie masy ciała.
- Zbyt częste lub uporczywe erekcje penisa.
- Nudności, wymioty, zmiany barwy skóry lub obrzmienie kostek nóg.
- Zaburzenia oddychania włącznie z zaburzeniami występującymi podczas snu.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja w miejscu podania, należy dokonać oceny leczenia, a w razie konieczności przerwać leczenie.

Sportowców należy poinformować, że produkt Tostran zawiera substancję czynną (testosteron), która może powodować dodatnie wyniki w testach antydopingowych. Androgeny nie są odpowiednie do zwiększania masy mięśni u osób zdrowych ani do poprawienia zdolności fizycznych.

Kobiety nie powinny stosować produktu Tostran w związku z możliwością wystąpienia działań powodujących wirylizację.

Możliwość przeniesienia

Jeśli nie zostaną podjęte środki ostrożności, żel zawierający testosteron może zostać przeniesiony na inne osoby poprzez kontakt ze skórą powodując zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy i ewentualne działania niepożądane (np. pojawienie się owłosienia twarzy i (lub) ciała, obniżenie głosu, zaburzenia cyklu miesięczkowego) w przypadku wielokrotnego kontaktu (nieumyślna androgenizacja).

Lekarz powinien dokładnie poinformować pacjenta o ryzyku związanym z przeniesieniem testosteronu oraz o zasadach bezpieczeństwa (patrz poniżej). Produktu Tostran żel nie wolno zapisywać pacjentom z dużym ryzykiem nieprzestrzegania zasad bezpieczeństwa (np. ciężki alkoholizm, nadużywanie narkotyków, poważne zaburzenia psychiczne).

Przeniesieniu zapobiega noszenie odzieży zakrywającej miejsce zastosowania produktu lub wzięcie prysznic przed kontaktem ze skórą drugiej osoby.

W związku z tym zaleca się stosowanie następujących środków bezpieczeństwa:

Dotyczy pacjentów:

- umycie rąk wodą i mydłem po zastosowaniu żelu,
- po wyschnięciu żelu zakrycie miejsca zastosowania produktu odzieżą,
- kąpiel lub prysznic przed zaistnieniem sytuacji, podczas której może dojść do takiego kontaktu.

Dotyczy pracowników służby zdrowia lub opiekunów:

- należy stosować jednorazowe rękawice, jeśli wystąpi potrzeba aplikacji przez nich żelu z testosteronem na ciało pacjenta,
- jednorazowe rękawice powinny być odporne na alkohol, gdyż żel zawiera zarówno etanol, jak i alkohol izopropylowy, które ułatwiają przenikanie testosteronu.

Dotyczy osób nieleczonych produktem Tostran:

- w przypadku kontaktu z miejscem zastosowania produktu, które nie zostało umyte ani zakryte odzieżą należy jak najszybciej umyć wodą i mydłem skórę, która mogła być narażona na kontakt z testosteronem,

- zgłosić pojawienie się objawów nadmiernego kontaktu z androgenem takich jak trądzik lub zmiana owłosienia.

Aby zagwarantować bezpieczeństwo partnerki należy doradzić pacjentowi np. przestrzeganie minimum czterech godzin pomiędzy zastosowaniem produktu Tostran a stosunkiem płciowym, noszenie odzieży zakrywającej miejsce podania podczas kontaktu lub kąpiel lub prysznic przed stosunkiem płciowym.

Ponadto zaleca się noszenie odzieży zakrywającej miejsce podania produktu podczas kontaktów z dziećmi w celu uniknięcia ryzyka skażenia skóry dziecka.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z miejscami zastosowania produktu Tostran. W przypadku, gdy partnerka jest w ciąży, pacjent powinien zachować szczególną ostrożność stosując wyżej podane środki ostrożności (patrz również punkt 4.6).

Badania wchłaniania testosteronu przeprowadzone z udziałem pacjentów leczonych produktem Tostran wskazują na konieczność odczekania przez pacjentów przed wzięciem kąpeli lub prysznica przynajmniej dwóch godzin od zastosowania żelu.

Produkt Tostran zawiera butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych. Produkt Tostran zawiera glikol propylenowy, który może powodować podrażnienie skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie androgenów z produktami przeciwzakrzepowymi nasila działanie produktów przeciwzakrzepowych. Pacjenci stosujący doustne leki przeciwzakrzepowe wymagają ścisłej kontroli czasu protrombinowego (INR), szczególnie na początku leczenia androgenami, zakończenia takiego leczenia lub zmiany dawki produktu Tostran.

Jednoczesne podawanie testosteronu z ACTH lub kortykosteroidami może zwiększać prawdopodobieństwo obrzęków, dlatego też te leki należy podawać ostrożnie, szczególnie w przypadku pacjentów z chorobą serca, nerek lub wątroby.

Interakcje z badaniami laboratoryjnymi: Androgeny mogą zmniejszać stężenie globuliny wiążącej tyroksynę powodując zmniejszenie całkowitego stężenia T4 w surowicy i zwiększenia wychwyty T3 i T4 na żywicy. Jednak stężenie wolnego hormonu tarczycy pozostaje niezmienione i brak jest klinicznych objawów pogorszenia czynności tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Tostran jest przeznaczony wyłącznie dla mężczyzn.

Produkt Tostran nie jest przeznaczony dla kobiet w ciąży ani kobiet karmiących piersią. Nie prowadzono żadnych badań produktu z udziałem kobiet. Kobiety w ciąży powinny unikać wszelkich kontaktów ze skórą, na którą nałożono produkt Tostran (patrz punkt 4.4). Produkt Tostran może powodować niekorzystne, wirylizujące działanie na płód. W przypadku kontaktu ze skórą, na którą nałożono produkt, dany obszar należy jak najszybciej zmyć wodą i mydłem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej obserwowanych reakcji niepożądanych w kontrolowanym badaniu klinicznym (do 4 g produktu Tostran) należą reakcje w miejscu podania (26%) obejmujące parestezje, nadmierne rogowacenie świąd oraz wysypkę lub rumień. Większość tych reakcji miała charakter łagodny lub umiarkowany i zanikała lub ustępowała pomimo kontynuacji leczenia.

Poniżej przedstawiono wszystkie obserwowane reakcje niepożądane podejrzewane o związek ze stosowanym produktem według klasyfikacji układów narządowych i częstości (bardzo często $\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Układ narządowy	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zwiększenie stężenia hemoglobiny i wzrost hematokrytu
Zaburzenia endokrynologiczne		nasilenie się męskiego typu owłosienia
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu podania	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia PSA (swoistego antygenu gruczołu krokowego)

Zgłaszano hiperglikemię jako zdarzenie niepożądane u dwóch pacjentów z cukrzycą w wywiadzie.

U 1,5% pacjentów leczonych testosteronem w związku z hipogonadyzmem występuje ginekomastia, która utrzymuje się okresowo.

Zgodnie z doniesieniami w piśmiennictwie zgłaszano inne znane działania niepożądane po zastosowaniu leczenia testosteronem, które wymieniono w poniższej tabeli:

Układ narządowy	Objawy niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie masy ciała, zaburzenia elektrolitowe (zatrzymanie sodu, chlorków, potasu, wapnia, fosforanu nieorganicznego i wody) podczas podawania dużej dawki i (lub) wydłużonego okresu podawania.
Zaburzenia układu nerwowego	nerwowość, wrogość, depresja.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bezdech senny
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	w bardzo rzadkich przypadkach żółtaczka i nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	mogą wystąpić różne reakcje skórne, w tym trądzik, łojotok i łysienie (<i>alopecia</i>).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni, ból mięśni.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zmiany libido, zwiększona częstość erekcji; leczenie preparatami testosteronu w dużych dawkach często prowadzi do odwracalnego przerwania lub zmniejszenia spermatogenezy, tym samym zmniejszając wielkość jąder; hormonalna terapia zastępcza testosteronem hipogonadyzmu może w rzadkich przypadkach powodować uporczywe, bolesne erekcje (priapizm),

	nieprawidłowości gruczołu krokowego, raka gruczołu krokowego*, niedrożność dróg moczowych.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	duża dawka lub długotrwałe podawanie testosteronu czasami zwiększa występowanie przypadków zatrzymania wody i obrzęki; mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

* Dane dotyczące ryzyka raka gruczołu krokowego w związku ze stosowaniem leczenia testosteronem są nierozstrzygnięte.

Do innych rzadkich znanych działań niepożądanych związanych z terapią testosteronem w nadmiernych dawkach należy nowotwór wątroby.

W związku z substancjami pomocniczymi (butylohydroksytoluen i glikol propylenowy) zawartymi w produkcie zastosowanie produktu na skórę może powodować podrażnienie i wysuszać skórę, co zwykle ustępuje wraz z czasem.

4.9 Przedawkowanie

W piśmiennictwie donoszono o jednym przypadku ostrego przedawkowania po podaniu pozajelitowym enantanu testosteronu. Wynikiem tego przedawkowania było stężenie testosteronu wynoszące do 114,0 µg/l, które mogło wiązać się z incydentem mózgowo-naczyniowym. Doustne przyjęcie produktu Tostran nie spowoduje zwiększenia stężenia testosteronu o klinicznym znaczeniu w związku ze znacznym metabolizmem pierwszego przejścia. Nie jest prawdopodobne osiągnięcie takich stężeń testosteronu w surowicy po podaniu przezskórnym.

Leczenie przedawkowania po przezskórnym podaniu produktu polega na jak najszybszym umyciu miejsca podania wodą i mydłem, odstawieniu produktu Tostran i leczeniu objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Androgeny, kod ATC: G03BA03

Endogenne androgeny, wydzielane przez jądra, głównie testosteron i jego główny metabolit dihydrotestosteron (DHT) są odpowiedzialne za rozwój zewnętrznych i wewnętrznych męskich narządów płciowych oraz utrzymanie drugorzędowych cech płciowych (stymulacja owłosienia, mutacja głosu i rozwój popędu płciowego). Wywierają one ogólne działanie na anabolizm białek, wpływają na rozwój mięśni szkieletowych i dystrybucję tłuszczów w organizmie, redukują wydalanie z moczem azotu, sodu, potasu, chlorków, fosforanów i wody.

Testosteron nie wpływa na rozwój jąder, lecz zmniejsza wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę mózgową.

Wpływ testosteronu na określone narządy docelowe występuje po obwodowym przekształceniu testosteronu w estradiol, który następnie wiąże się z receptorami estradiolu w jądrach komórek docelowych np. przysadki mózgowej, tkanki tłuszczowej, mózgu, tkanki kostnej oraz komórek Leydiga w jądrach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt Tostran jest żelem hydroalkoholowym, który szybko wysycha po wtarcu w skórę. Skóra działa jako rezerwuuar dla przedłużonego uwalniania testosteronu do krążenia układowego. Wchłanianie testosteronu do krwi trwa przez całe 24 godziny po podaniu produktu. Przez cały czas stężenie produktu jest znacząco większe od stężenia wyjściowego. Nie wykazano, aby zmiany

powierzchni stosowania produktu obejmujące od 200 do 800 cm² miały klinicznie istotne znaczenie dla stężenia testosteronu w surowicy.

Stosowanie produktu na wewnętrzną skórę ud oraz na skórę brzucha zapewnia porównywalne stężenie testosteronu w surowicy.

Biodostępność produktu Tostran żel ocenia się na 12%. Podawanie dawki 3 g żelu codziennie przez 6 miesięcy powoduje uśrednione stężenie testosteronu w czasie wynoszące $5,0 \pm 2,0$ µg/l oraz pojedyncze minimalne stężenia wynoszące $3,0 \pm 1,0$ µg/l i maksymalne stężenia wynoszące $12,0 \pm 7,0$ µg/l.

Dystrybucja

Około 40% testosteronu obecnego w osoczu ulega wiązaniu z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. sex hormone binding globulin, SHBG), 2% pozostaje niezwiązane (wolne), a pozostała część jest luźno związana z albuminami i innymi białkami. Testosteron związany z albuminami łatwo dysocjuje i uważa się, że jest biologicznie czynny. Niemniej wiązanie z SHBG jest silne. Zatem stężenie biologicznie czynnego testosteronu to niezwiązana część plus część testosteronu związana z albuminą.

Metabolizm

Głównymi czynnymi metabolitami testosteronu są estradiol i DHT. DHT wiąże się z SHBG na drodze większego powinowactwa niż testosteron. Następnie DHT ulega metabolizmowi do 3-α i 2-β androstenediolu.

Eliminacja

Około 90% dawki testosteronu podanej domięśniowo jest wydalone wraz z moczem w postaci sprzężonej z kwasem glukoronowym i siarkowym i jego metabolitów, około 6% dawki jest wydalone z kałem, w większości w postaci nieskoniugowanej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne nie wykazały innych działań niż działania, które można wyjaśnić w oparciu o profil działania hormonalnego produktu Tostran.

Stwierdzono, że testosteron nie jest mutageny *in vitro* w modelu mutacji powrotnych (test Ames) ani na komórkach jajników chomika. U zwierząt laboratoryjnych wykryto związek pomiędzy leczeniem androgenem a pewnymi postaciami raka. Dane doświadczalne z badań na szczurach wykazują zwiększoną częstość występowania raka gruczołu krokowego po leczeniu testosteronem. Wiadomo, że hormony płciowe ułatwiają rozwój określonych nowotworów wywołanych znanymi czynnikami o działaniu rakotwórczym. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.

Badania płodności prowadzone na gryzoniach i naczelnych wykazały, że leczenie testosteronem może zmniejszyć płodność poprzez zahamowanie spermatogenezy w sposób wprost proporcjonalny do wielkości dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Alkohol SDAG 9 (etanol bezwodny 95%, alkohol izopropylowy 5%)
Alkohol izopropylowy
Kwas oleinowy
Karbomer 1382
Trolamina
Butylohydroksytoluen (E321)
Woda oczyszczona
Kwas solny (do korekty pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać w pozycji stojącej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik wielodawkowy o pojemności 60 g w postaci aluminiowego zbiorniczka (pokrytego od wewnątrz warstwą epoksydowo-fenolową) z pompką dozującą, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 60 g, 2 x 60 g lub 3 x 60 g

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ProStrakan Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12640

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.01.2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**