

1. LEGEMIDLETS NAVN

Testavan 20 mg/g transdermalgel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram gel inneholder 20 mg testosteron. Ett pumpetrykk gir 1,15 g (1,25 ml) gel tilsvarende 23 mg testosteron.

Hjelpestoff med kjent effekt: Ett gram gel inneholder 0,2 g propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Transdermalgel.

Homogen, gjennomsiktig til svakt opaliserende gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Substitusjonsbehandling ved hypogonadisme hos voksne menn når testosteronmangel er bekreftet ved kliniske funn og biokjemiske prøver.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn

Anbefalt startdose av Testavan er 23 mg testosteron (ett pumpetrykk) applisert én gang daglig. For å sikre korrekt dose bør serumnivået av testosteron måles regelmessig, og dosen bør titreres for å oppnå eugonadalt serumtestosteronnivå (se pkt. 4.4).

Serumtestosteronnivået bør måles 2-4 timer etter dosering, omtrent 14 dager og 35 dager etter behandlingsstart eller ved dosejustering. Ved serumtestosteronkonsentrasjon under 17,3 nmol/l (500 ng/dl), kan daglig dose av Testavan økes med ett pumpetrykk. Ved serumtestosteronkonsentrasjon høyere enn 36,4 nmol/l (1050 ng/dl), kan dosen reduseres med ett pumpetrykk.

Dosetitrering bør baseres på både serumnivå av testosteron og på tilstedeværelse av kliniske tegn og symptomer relatert til testosteronmangel.

Eldre

Samme dosering som for voksne. Det bør imidlertid tas hensyn til at fysiologisk testosteronnivå avtar med stigende alder (se pkt. 4.4).

Anbefalt maksimaldose

Anbefalt maksimaldose er 69 mg testosteron daglig, hvilket tilsvarer tre pumpetrykk.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Spesifikke studier for å evaluere effekt og sikkerhet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke gjennomført. Substitusjonsbehandling med testosteron bør derfor anvendes med

forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4). Etter behandling med Testavan er testosteronnivået det samme hos personer med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som hos personer med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Kvinnelig populasjon

Testavan er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Pediatrisk populasjon

Testavan er ikke indisert til bruk hos barn og har ikke blitt klinisk vurdert til bruk hos menn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Transdermal bruk.

Testavan er en gel som skal appliseres på overarm og skulder ved bruk av applikatoren. Pasienter bør instrueres til ikke å applisere Testavan med fingre eller hender.

Klargjøring av en ny pumpe

For å sikre korrekt dosering bør pasienter instrueres til å klargjøre hver ny pumpe før første bruk, ved å trykke pumpehodet helt ned inntil det kommer ut gel. Dette gjøres over et papirtørk. Kast den første gelen. Brukt papirtørk kastes på forsvarlig vis.

Administrering

Testavan bør appliseres én gang daglig på omtrent samme tidspunkt, fortrinnsvis om morgenen. Gelen skal appliseres på ren, tørr og intakt hud på overarm og skulder ved hjelp av applikatoren. En lavere dose tas opp i kroppen ved applisering av Testavan på abdomen eller låret, og bytte av applikasjonssted anbefales derfor ikke (se pkt. 5.2).

Etter fjerning av applikatorens lokk, presses pumpehodet helt ned én gang over applikatorhodet. Pasienter bør instrueres til kun å påføre ett pumpetrykk med gel på applikatoren av gangen. Ved bruk av applikatoren smøres gelen jevnt ut over én overarm og skulder (maksimal overflate) uten å få gel på hendene. Ved behov for mer enn ett pumpetrykk for å oppnå daglig dose, skal prosedyren repeteres på den andre overarmen og skulderen.

Dose	Appliseringsmetode
23 mg (ett pumpetrykk)	Påfør gel fra ett pumpetrykk på én overarm og skulder.
46 mg (to pumpetrykk)	Påfør gel fra ett pumpetrykk på én overarm og skulder. Gjenta påføringen på motsatt overarm og skulder med gel fra et andre pumpetrykk.
69 mg (tre pumpetrykk)	Påfør gel fra ett pumpetrykk på én overarm og skulder. Gjenta påføringen på motsatt overarm og skulder med gel fra et andre pumpetrykk. Gjenta påføringen ytterligere én gang på første overarm og skulder med gel fra et tredje pumpetrykk.

Rengjøring av applikatoren

Etter bruk rengjøres applikatoren med et papirtørk, og beskyttelseslokket settes på igjen (på toppen av applikatoren). Brukt papirtørk kastes på forsvarlig vis, og legemidlet oppbevares utilgjengelig for barn.

Etter administrering

Dersom pasienten har fått gel på hendene under påføringen, må hendene vaskes med såpe og vann umiddelbart etter påføring av Testavan.

Det anbefales å la gelen tørke fullstendig før påkledning.

For å hindre nedsatt absorpsjon av testosteron anbefales det å vente i minst to timer før dusjing, svømming eller bading (se pkt. 4.4).

Det bør til enhver tid brukes klær som dekker applikasjonsstedet og hindrer utilsiktet overføring til andre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, propylenglykol eller overfor noen av de andre hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.

Kjent eller mistenkt bryst- eller prostatakarsinom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Testavan bør kun brukes dersom mannlig hypogonadisme er påvist og annen etiologi som kan forklare symptomene er utelukket før behandlingsstart. Før behandlingsstart med en hvilken som helst substitusjonsbehandling med testosteron, inkludert Testavan, bør testosteronmangel være klart demonstrert ved kliniske tegn (regresjon av sekundære kjønnskarakteristika, endret kroppssammensetning, asteni, nedsatt libido, erektil dysfunksjon) og bekreftet ved to separate testosteronmålinger.

Før oppstart med substitusjonsbehandling med testosteron, skal alle pasienter gjennomgå en grundig undersøkelse for å utelukke risiko for underliggende prostatakraft.

Hos pasienter som mottar testosteronbehandling skal det foretas nøye og regelmessig monitorering av prostatakjertel og bryster i samsvar med anbefalte metoder (digital rektalundersøkelse og estimering av prostataspesifikt antigen (PSA) i serum). Monitorering skal gjennomføres minimum årlig, og to ganger i året for eldre pasienter og risikopasienter (pasienter med kliniske eller familiære faktorer).

Testosteronnivået skal overvåkes ved baseline og med regelmessige intervaller under behandling. Lege skal justere dosen individuelt for å sikre at eugonadale testosteronnivåer opprettholdes. Visse kliniske tegn (irritabilitet, nervøsitet, vektøkning, langvarige eller hyppige ereksjoner) kan indikere overdreven androgen eksponering som krever dosejustering.

Androgener kan akselerere progresjonen av subklinisk prostatakraft og benign prostatahyperplasi.

Testavan bør brukes med forsiktighet hos kreftpasienter med risiko for hyperkalsemi (og assosiert hyperkalsiuri) grunnet benmetastaser. Hos slike pasienter anbefales regelmessig monitorering av serumkalsiumkonsentrasjonen.

Testavan er ikke en behandling for mannlig sterilitet eller impotens.

Det er begrenset erfaring vedrørende sikkerhet og effekt ved bruk av Testavan hos pasienter over 65 år. Det er per i dag ingen konsensus om aldersspesifikke referanseverdier for testosteron. Det bør imidlertid tas hensyn til at fysiologiske serumnivåer av testosteron er lavere ved økende alder.

Testosteron kan forårsake økt blodtrykk, og Testavan skal brukes med forsiktighet hos menn med hypertensjon.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt hjerte-, lever- eller nyrefunksjon eller iskemisk hjertesykdom, kan behandling med testosteron forårsake alvorlige komplikasjoner kjennetegnet ved ødem med eller uten kongestiv hjertesvikt. I slike tilfeller må behandlingen avsluttes umiddelbart.

Testosteron skal brukes med forsiktighet hos pasienter med trombofili eller risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE), da studier og rapporter etter markedsføring har vist trombotiske hendelser (f.eks. dyp venetrombose, lungeemboli, venetrombose i øyet) hos disse pasientene under testosteronbehandling. Hos pasienter med trombofili er det rapportert om tilfeller av VTE selv under behandling med antikoagulanter. Av den grunn bør det vurderes nøye hvorvidt behandling med testosteron skal opprettholdes etter første trombotiske hendelse. Dersom behandlingen fortsettes, bør ytterligere tiltak igangsettes for å minimere den individuelle risikoen for VTE.

Testosteron bør brukes med forsiktighet hos pasienter med iskemisk hjertesykdom, epilepsi og migrene da slike tilstander kan forverres.

Det foreligger publiserte rapporter om økt risiko for søvnapné hos hypogonadale pasienter som behandles med testosteronestere, særlig hos pasienter med risikofaktorer som fedme eller kronisk lungesykdom.

Dersom pasienten utvikler alvorlige reaksjoner på påføringsstedet, bør behandlingen vurderes og om nødvendig seponeres.

Hos pasienter som får langvarig androgenbehandling, skal følgende laboratorieparametre også overvåkes regelmessig: Hemoglobin og hematokrit, leverfunksjonstester og lipidprofil.

På grunn av mulige viriliserende effekter skal ikke Testavan brukes hos kvinner.

Ettersom vask etter påføring av Testavan reduserer testosteronnivået, bør vask eller dusj settes minst to timer etter at Testavan er påført. Vask inntil to timer etter påføring av gel kan medføre redusert testosteronabsorpsjon.

Testavan inneholder propylenglykol som kan forårsake hudirritasjon.

Testavan inneholder etanol. Dette legemidlet inneholder 538,70 mg alkohol (etanol) i hver 1,15 g dose som tilsvarer 468,40 mg/g (46,84 % w/w). Det kan forårsake brennende følelse på skadet hud.

Alkoholbaserte preparater, inkludert Testavan, er lettantennelige. Unngå derfor ild, flammer eller røyking inntil gelen har tørket.

Potensiale for overføring

Dersom forholdsregler ikke tas, kan testosterongel overføres til andre personer ved tett hudkontakt, og gjentatt kontakt kan resultere i økt serumtestosteronnivå og mulig utilsiktet androgenisering med uønskede effekter (f.eks. vekst av kropps- og/eller ansiktshår, akne, dypere stemme, uregelmessigheter i menstruasjonssyklusen).

Legen bør informere pasienten nøye om risiko for testosteronoverføring samt om forholdsregler som bør tas (se nedenfor). Testavan skal ikke foreskrives til pasienter hvor risikoen er stor for at forholdsreglene ikke vil overholdes (f.eks. ved alvorlig alkoholproblem, legemiddel-/narkotikamisbruk, alvorlige psykiatriske lidelser).

Slik overføring kan unngås ved at påføringsstedet tildekkes med klær eller ved å dusje før kontakt.

Følgende forholdsregler anbefales derfor:

For pasienten:

- Legemidlet administreres ved hjelp av applikatoren (som sitter som en hette over pumpen) uten bruk av hender. Dette reduserer risikoen for sekundær testostero-nekspone-ring.
- Gel som har kommet på hendene under påføring, vaskes grundig bort med såpe og vann.
- Straks gelen har tørket, dekkes påføringsstedet med klær.
- Det skal dusjes før enhver situasjon hvor hudkontakt med andre forventes.

For personer som ikke får behandling med Testavan:

- Hudområder som testosteron kan ha blitt overført til, på grunn av kontakt med et påføringsområde som ikke er vasket eller tildekket av tøy, vaskes så snart som mulig med såpe og vann.
- Utvikling av tegn på overeksponering for androgener som f.eks. akne eller hårmodifikasjon, rapporteres.

For å sørge for partnerens sikkerhet bør pasienten rådes til f.eks. å ha på en t-skjorte som dekker påføringsområdet under kontaktperioden, eller til å dusje før samleie.

Videre anbefales det at pasienter har på seg t-skjorte som dekker påføringsområdet under kontakt med barn, for å unngå risiko for overføring til barnets hud.

Gravide kvinner må unngå enhver kontakt med påføringsområdene for Testavan. Dersom partneren er gravid, må pasienten være spesielt nøye med tanke på forholdsregler (se pkt. 4.6).

Under eller rett etter påføring av Testavan bør pasienter oppfordres til å minimere bruk av kroppskrem og solkrem på applikasjonsstedet.

Interaksjoner med laboratorieprøver: Androgener kan senke nivåene av tyroksinbindende globulin og føre til redusert total serumkonsentrasjon av tyroksin (T4) og økt resinopptak av trijodtyronin (T3) og T4. Konsentrasjonen av fritt tyroideahormon forblir imidlertid uendret, og det foreligger ingen klinisk påvisning av tyroideadysfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når androgener brukes samtidig med antikoagulanter, kan antikoagulasjonseffekten øke. Hos pasienter som tar orale antikoagulanter, må internasjonal normalisert ratio (INR) overvåkes nøye, spesielt ved oppstart eller seponering av androgenbehandlingen.

Samtidig administrering av testosteron og kortikotropin (ACTH) eller kortikosteroider kan øke sannsynligheten for ødemer. Slike legemidler bør derfor gis med forsiktighet, spesielt til pasienter med hjerte-, nyre- eller leversykdom.

Økt insulinsensitivitet kan forekomme hos pasienter under behandling med androgener, som oppnår normal plasmakonsentrasjon av testosteron som en følge av substitusjonsbehandling.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med kroppskrem og solkrem.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Testavan skal kun brukes hos menn.

Det er ikke utført kliniske studier med Testavan for vurdering av mannlig fertilitet. Spermatogenese kan reversibelt undertrykkes med Testavan (se pkt. 5.3).

Gravide kvinner bør unngå hudkontakt med påføringssteder for Testavan (se pkt. 4.4). Dersom uvasket eller ikke tildekket hud hvor Testavan er påført kommer i direkte kontakt med huden til en gravid kvinne, må hele kontaktområdet hos kvinnen vaskes med såpe og vann umiddelbart.

Testosteron kan indusere viriliserende effekter hos fostre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Testavan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste rapporterte bivirkningene i de kliniske fase 2- og fase 3-studiene med en varighet på opptil 9 måneder var reaksjoner på applikasjonsstedet (4 %), inkludert utslett, erytem, pruritus, dermatitt, tørrhet og hudirritasjon. Majoriteten av disse reaksjonene var av mild til moderat alvorlighetsgrad.

b. Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske fase 2- og fase 3-studier med Testavan er listet i tabellen nedenfor. Alle bivirkninger rapportert med mistenkt årsakssammenheng er listet i henhold til klasse og følgende frekvens: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Bivirkninger av Testavan rapportert med mer enn ett tilfelle i kliniske studier (N=379)

MedDRA organklassesystem	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på applikasjonsstedet (inkludert utslett, erytem, pruritus, dermatitt, tørrhet og hudirritasjon)	
Undersøkelser	Økt nivå av triglyserider i blod/ hypertriglyseridemi Økt nivå av PSA Økt nivå av hematokrit	Økt nivå av hemoglobin
Karsykdommer	Hypertensjon	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine

Andre kjente bivirkninger fra litteratur- og spontanrapporter for testosterongeler er listet i tabellen under.

MedDRA organklassesystem	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Polycytemi Anemi
Psykiatriske lidelser	Insomni Depresjon Angst Aggresjon Nervøsitet Fiendtlighet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet Parestesi
Karsykdommer	Hetetokter (vasodilatasjon) Dyp venetrombose

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Søvnapné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Ulike hudreaksjoner, inkludert akne, seboré og hårtap (alopesi), svetting og hypertrikose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsmerter Muskelkramper
Sykdommer i nyre og urinveier	Svekket urinering Urinveisobstruksjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Gynekomasti Økt ereksjon Testikkellidelser Oligospermi Benign prostatahyperplasi Endret libido (Vanligvis vil behandling med testosteronpreparater i høy dose medføre reversibelt avbrudd eller reduksjon i spermatogenese, og dermed redusere størrelsen på testiklene. Substitusjonsbehandling med testosteron for hypogonadisme kan i sjeldne tilfeller føre til vedvarende, smertefulle ereksjoner (priapisme), prostataabnormiteter og prostatakraft*.)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni Malaise Reaksjoner på applikasjonsstedet Høye doser eller langvarig behandling med testosteron øker av og til forekomsten av væskeretensjon og ødem Hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme
Undersøkelser	Vektøkning Økt nivå av PSA Økt nivå av hematokrit Økt antall røde blodlegemer eller økt nivå av hemoglobin
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Elektrolyttforstyrrelser (retensjon av natrium, klorid, kalium, kalsium, uorganisk fosfat og vann) ved høye doser og/eller langvarig behandling
Sykdommer i lever og galleveier	Gulsott Unormale leverfunksjonsprøver

* Data på risiko for prostatakraft assosiert med testosteronbehandling er mangelfulle.

Legemidlet inneholder alkohol som ved hyppig påføring på huden kan medføre irritasjon og tørr hud.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om overdosering med Testavan i kliniske studier.

Symptomer

Kliniske tegn som irritabilitet, nervøsitet, vektøkning, langvarige eller hyppige ereksjoner kan indikere overeksponering for androgener, og serumtestosteronnivået bør derfor måles.

Behandling

Behandling av overdosering innebærer seponering av Testavan og passende symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Androgener, ATC-kode: G03B A03

Testosteron og dihydrotestosteron (DHT), endogene androgener, er ansvarlige for normal vekst og utvikling av mannlige kjønnsorganer samt opprettholdelse av sekundære kjønnssegenskaper. Disse effektene omfatter vekst og modning av prostata, sædblære, penis og skrotum; utvikling av mannlig behåring i ansikt, på bryst, aksiller og pubis; forstørrelse av larynks, fortykkelse av stemmebånd, endringer i kroppsmuskulatur og fettfordeling.

Utilstrekkelig utskillelse av testosteron på grunn av testikulær svikt, patologisk hypofyse eller gonadotropin- eller luteiniserende hormon-frigivende hormonmangel resulterer i mannlig hypogonadisme og lav serumtestosteronkonsentrasjon. Symptomer assosiert med lavt testosteronnivå omfatter redusert kjønnsdrift med eller uten impotens, fatigue, tap av muskelmasse, nedstemthet og regresjon av sekundære seksuelle karakteristika. Gjenopprettelse av testosteronnivået til normalområdet kan resultere i forbedringer over tid i muskelmasse, humør, kjønnsdrift, libido og seksuell funksjon, inkludert seksuell ytelse og antall spontane ereksjoner.

Ved eksogen administrering av testosteron til friske menn kan den endogene testosteronfrigivningen reduseres via «feedback»-hemming av hypofysært luteiniserende hormon (LH). Ved høye doser eksogene androgener kan spermatogenesisen også undertrykkes via hemming av hypofysært follikkelstimulerende hormon (FSH).

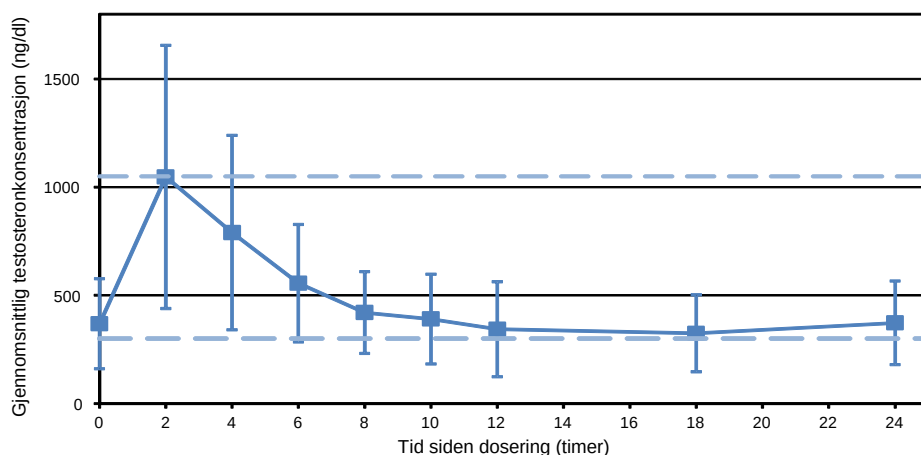
Androgen administrering forårsaker retensjon av natrium, nitrogen, kalium og fosfor samt redusert utskillelse av kalsium i urinen. Det er rapportert at androgener øker proteinanabolismen og reduserer proteinkatabolismen. Nitrogenbalansen forbedres kun ved tilstrekkelig inntak av kalorier og protein. Androgener er rapportert å stimulere produksjonen av røde blodlegemer ved å fremme produksjonen av erythropoietin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Testavan tilfører en fysiologisk testosteronmengde som gir et sirkulerende testosteronnivå sammenlignbart med normalnivået hos friske menn (dvs. 300-1050 ng/dl).

Testavan ble undersøkt i en åpen, multisenter, klinisk fase 3-studie (studie 000127) over 120 dager med 159 hypogonadale menn i alderen 18-75 år (gjennomsnittsalder 54,1 år). Deltakerne var hvite (77 %), svarte (20 %), asiatiske (2 %) og multietniske (1 %). I fase 3-studien, på slutten av en 90-dagers behandlingsperiode hvor Testavan-dosen kunne titreres basert på totalkonsentrasjonen av testosteron, hadde 76,1 % av mennene et gjennomsnittlig testosteronnivå over en 24-timers periode ($C_{gj.snitt}$) innenfor eugonadalt område (300-1050 ng/dl).

Gjennomsnittlig konsentrasjonsprofil for testosteron på dag 90 er vist i figur 1, mens farmakokinetiske parametre for totaltestosteron på dag 90 er oppsummert for hver Testavan-dose i tabell 1.



Figur 1 Gjennomsnittlig ($\pm$ standardavvik (SD)) serumkonsentrasjon av testosteron på dag 90 etter dosetitrering av Testavan

Tabell 1 Farmakokinetiske parametre for totaltestosteron på dag 90 etter titrering (studie 000127, fullt analysesett)

Testavan-dose på dag 90	N	C _{min} (ng/dl) Gj.snitt $\pm$ SD	C _{gj.snitt} (ng/dl) Gj.snitt $\pm$ SD	C _{max} (ng/dl) Gj.snitt $\pm$ SD	t _{max} (timer) Median
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}: Minimumskonsentrasjon

C_{gj.snitt}: Gjennomsnittlig konsentrasjon over en 24 timers periode

C_{max}: Maksimalkonsentrasjon

t_{max}: Tid for maksimalkonsentrasjon

SD: Standardavvik

Absorpsjon

Testavan avgir testosteron transdermalt med median t_{max} cirka 2-4 timer etter dosering.

Totalkonsentrasjonen av testosteron går tilbake til pre-doseringsverdier omtrent 12 timer etter applisering, og det forekommer ikke akkumulering etter daglig bruk i ti dager. Applisering på overarm og skulder resulterer i høyere serumkonsentrasjon av testosteron sammenlignet med applisering på abdomen eller innsiden av låret. Gjennomsnittlig C_{max} var henholdsvis 926, 451 og 519 ng/dl, og gjennomsnittlig C_{gj.snitt} var henholdsvis 557, 372 og 395 ng/dl.

Resultater fra fase 2-studien med daglig applisering av 23 mg, 46 mg og 69 mg Testavan viste at totalkonsentrasjonen av testosteron økte med økende dose.

Distribusjon

Sirkulerende testosteron bindes hovedsakelig til kjønnshormonbindende globulin (SHBG) og albumin i serum. Albuminbundet andel av testosteron spaltes lett fra albumin og antas å være biologisk aktiv. Andel testosteron bundet til SHBG anses ikke som biologisk aktiv. Omtrent 40 % av testosteronet i plasma er bundet til SHBG, 2 % forblir ubundet (fritt) og resten er bundet til albumin og andre proteiner.

Biotransformasjon

Som rapportert i litteraturen, er det betydelige variasjoner i halveringstiden til testosteron, alt fra 10 til 100 minutter.

Testosteron metaboliseres til ulike 17-ketosteroider via to forskjellige mekanismer. De viktigste aktive metabolittene av testosteron er østradiol og dihydrotestosteron (DHT).

Eliminasjon

Omtrent 90 % av testosteronet som gis intramuskulært, utskilles i urin som glukuron- og svovelsyrekonjugater av testosteron og dets metabolitter. Omtrent 6 % av en dose utskilles i feces, hovedsakelig i ukonjugert form.

Resultatet av dosjing

Dusjing én og to timer etter påføring av Testavan reduserte $C_{gj,snitt}$ med henholdsvis 19,2 % og 14,3 %, sammenlignet med personer som ikke dusjet etter påføring. Dusjing seks timer etter påføring av Testavan medførte ikke nedsatt $C_{gj,snitt}$.

Nyrefunksjon

Testosteron- $C_{gj,snitt}$ og C_{max} var sammenlignbar hos personer med normal nyrefunksjon og personer med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelig data på personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier har ikke vist andre effekter enn de som kan forklares på grunnlag av hormonprofilen til Testavan.

Fertilitetsstudier med gnagere og primater har vist at behandling med testosteron kan, på doseavhengig vis, svekke mannlig fertilitet ved å undertrykke spermatogenesisen.

Testosteron er vist å være ikke-mutagent *in vitro* ved hjelp av Ames test (revers mutasjonsmodell) og ovarieceller fra kinesisk hamster. Det er sett sammenheng mellom androgenbehandling og visse krefttyper hos laboratoriedyr. Data fra studier på rotte har vist økt insidens av prostatakreft etter behandling med testosteron.

Det er kjent at kjønnshormoner fasiliteter utvikling av visse tumortyper induert av kjente karsinogene substanser. Det er ikke vist korrelasjon mellom disse funnene og faktisk risiko hos menneske.

Evaluering av miljørisiko (environmental risk assessment, ERA)

Studier med tanke på evaluering av miljørisiko har vist at Testavan kan utgjøre en risiko for miljøet i vann og vassdrag (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Etanol (96 %)
Vann, rensset
Propylenglykol (E 1520)
Dietylenglykolmonoetyler
Karbomer 980
Trolamin
Dinatriumedetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Testavan leveres i en flerdosebeholder bestående av en doseringspumpe montert på en beholder inneholdende en laminert foliepose samt eller uten en applikator med et hygienisk lokk.

Doseringspumper uten kapselapplikatorer vil være utstyrt med et ekstra lokk på toppen av pumpehodet.

Pumpen er av polypropylen, etylenpropylendienmonomer og rustfritt stål.

Posen er av polyetylen/polyetylentereftalat/aluminium/polyetylenlaminat og er pakket i en rigid beholder av polypropylen.

Legemidlet er tilgjengelig i pakninger inneholdende én eller tre (3 x 1) flerdosebeholdere.

Hver pumpe inneholder 85,5 g Testavan gel og kan avgi 56 tilmålte doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

The Simple Pharma Company Limited
Ground Floor
71 Lower Baggot Street
Dublin D02 P593
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11553

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.04.2018

Dato for siste fornyelse: 15.02.2023

10. OPPDATERINGSDATO

20.08.2023