

8. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Testavan, transdermal gel (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

30650

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Testavan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram gel indeholder 20 mg testosteron.

Et pumpetryk leverer 1,15 g (1,25 ml) gel svarende til 23 mg testosteron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Et gram gel indeholder 0,2 g propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Transdermal gel (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling med testosteron ved mandlig hypogonadisme, hvor testosteronmangel er bekræftet af kliniske symptomer og ved laboratorieanalyser.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne mænd

Den anbefalede startdosis for Testavan er 23 mg testosteron (et pumpetryk), der påføres en gang daglig. For at sikre korrekt dosering, skal serumtestosteron niveau måles regelmæssigt og dosis titreres for at vedligeholde eugonadal serumtestosteron niveau (se pkt. 4.4.).

Koncentrationen af serumtestosteron måles cirka 14 dage og 35 dage efter iværksættelse af behandlingen eller efter dosis justering. Blodprøven til måling af niveauet af serumtestosteron skal indsamles 2-4 timer efter påføring af Testavan. Hvis koncentrationen af serumtestosteron er under 17,3 nmol/l (500 ng/dl), kan den daglige Testavan dosis øges med 1 pumpetryk. Hvis koncentrationen af serumtestosteron er over 36,4 nmol/l (1050 ng/dl), kan den daglige Testavan dosis reduceres med 1 pumpetryk.

Dosistitrering skal baseres på både serumtestosteron niveau og forekomst af kliniske tegn og symptomer på testosteronmangel.

Ældre mænd

Samme dosis som voksne. Men der bør tages hensyn til, at de fysiologiske niveauer af serumtestosteron falder i takt med alderen (se pkt. 4.4).

Maximal anbefalet dosis

Max anbefalet dosis er 69 mg testosteron per dag, hvilket svarer til 3 pumpetryk.

Nyre- og leverinsufficiens

Der er ikke gennemført formelle undersøgelser af anvendelse af produktet til patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Derfor skal testosteron substitutionsbehandling anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4). Efter behandling med Testavan, er testosteron niveauer sammenlignelige i individer med mild eller moderat leverinsufficiens i forhold til individer med normal lever funktion (se pkt. 5.2)

Kvinder

Testavan er ikke indiceret til behandling af kvinder.

Pædiatrisk population

Testavan er ikke indiceret til behandling af børn og er ikke evalueret klinisk til mænd under 18 år.

**Administration**

Transdermal anvendelse.

Testavan er en gel, der skal påføres på overarmen og skulder ved hjælp af applikatoren.

Patienten skal instrueres i ikke at påføre Testavan med fingre eller hænder.

Aktivering af ny doseringspumpe

For at sikre korrekt dosering, skal patienten instrueres i at aktivere hver ny doseringspumpe, inden den anvendes første gang, ved at trykke pumpehovedet hele vejen ned, over et stykke papir, indtil gelen kommer frem. Kassér det første gel ved at sikkert bortskaffe den anvendte papirserviet.

Påføring

Testavan skal påføres en gang daglig ved cirka samme tidspunkt, helst om morgenen, på ren, tør, hel hud på overarmen og skulder ved hjælp af appikatoren. En mindre mængde testosteron vil blive optaget hvis Testavan påføres på maven eller låret, hvorfor det ikke anbefales at skifte mellem påføringssteder (se pkt 5.2).

For at påføre gelen efter fjernelse af applikatorhætten, skal pumpens hoved trykkes helt ned en gang over applikatorhovedet. Patienterne skal instrueres til kun at lave et pumpetryk på applikatoren ad gangen. Applikatoren skal bruges til at fordele gelen jævnt over det maksimale overfladeareal af overarmen og skulder, og omhyggelig undgå at få gel på hænderne. Når mere end et pumptryk er nødvendig for at opnå daglig dosis, gentages proceduren til den anden overarm og skulder.

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosis** | **Påføringsmetode** |
| 23 mg  (1 pumpetryk) | **Påfør et** pumptryk på overarmen og skulder. |
| 46 mg  (2 pumpetryk) | **Påfør et** pumptryk på overarmen og skulder.  **Gentag** at påføre et pumpetryk til den anden overarm og skulder. |
| 69 mg  (3 pumpetryk) | **Påfør et** pumptryk på overarmen og skulder.  **Gentag** at påføre et pumpetryk til den anden overarm og skulder.  **Gentag igen** at påføre det tredje pumpetryk til den første overarm og skulder. |

Rengøring af applikatoren

Efter brug skal applikatoren rengøres med papir og beskyttelseslåget sættes på applikatoren. Det brugte papir skal bortskaffes sikkert, og produktet opbevares uden for børns rækkevidde.

Efter påføring

Hvis gelen blev berørt med hænderne under påføringen, skal patienterne instrueres til at vaske deres hænder med vand og sæbe umiddelbart efter påføring af Testavan.

Patienterne bør rådes til at lade applikationsstedet tørre helt, inden påklædning.

Patienterne bør rådes til at vente mindst 2 timer inden brusebad, svømning eller badning for at forhindre nedsat testosteronabsorption (se pkt. 4.4).

Bruge tøj, der altid dækker påføringsstedet for at forhindre utilsigtet overførsel til andre.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, propylenglycol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Kendt eller mistanke om brystcarcinom eller prostatacarcinom.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Testavan bør kun anvendes, hvis der er påvist mandlig hypogonadisme og hvis andre ætiologier, der kan være ansvarlig for symptomerne, er blevet udelukket, inden behandlingen påbegyndes.

Testosteronmanglen skal være tydeligt påvist med kliniske tegn (regression af sekundære seksuelle karakteristika, ændring i kropssammensætning, asteni, nedsat libido, erektil dysfunktion etc.) og bekræftet med to separate testosteronmålinger fra blod, inden substitutionsterapi med testosteron, herunder behandling med Testavan, iværksættes.

Inden substitutionsbehandling med testosteron iværksættes, skal alle patienter gennemgå en detaljeret undersøgelse med henblik på at udelukke risikoen for forekomst af prostatacancer. En omhyggelig og regelmæssig overvågning af prostata og bryst skal foretages i overensstemmelse med de anbefalede metoder (digital rektal undersøgelse og vurdering af prostataspecifikt antigen (PSA) i serum) hos patienter, der er i behandling med testosteron, mindst én gang om året, og mindst to gange om året hos ældre patienter og risikopatienter (patienter med kliniske eller familiære faktorer).

Testosteronniveauet skal kontrolleres ved baseline og med regelmæssige mellemrum under behandlingen. Lægen skal justere doseringen individuelt for at sikre opretholdelse af eugonadalt testosteronniveau. Visse kliniske symptomer: irritabilitet, nervøsitet, vægtøgning, vedvarende eller hyppige erektioner kan indikere overdreven androgeneksponering, der kræver dosisjustering.

Androgener kan fremskynde udviklingen af subklinisk prostatacancer og benign prostatahyperplasi.

Testavan skal anvendes med forsigtighed hos cancer patienter med knoglemetastaser på grund af risikoen for, at hypercalcæmi (og associeret hypercalcuri) udvikles som følge af behandlingen med androgener. Det anbefales, at niveauerne af serumcalcium overvåges regelmæssigt hos disse patienter.

Testavan er ikke indiceret til behandling for mandlig sterilitet eller impotens.

Der er begrænset erfaring med Testavans sikkerhed og virkning hos mænd over 65 år. Der er aktuelt ingen konsensus vedrørende aldersspecifikke referenceværdier for testosteron. Imidlertid skal der tages hensyn til, at det fysiologiske testosteronniveau falder med alderen.

Testosteron kan medføre en stigning i blodtrykket, og Testavan skal anvendes med forsigtighed til mænd med hypertension.

Hos patienter, der lider af alvorlig hjerte-, lever- eller nyreinsufficiens eller iskæmisk hjertesygdom, kan behandling med testosteron forårsage svære komplikationer i form af ødem med eller uden kronisk hjertesvigt. I sådanne tilfælde skal behandlingen seponeres øjeblikkeligt.

Koagulationsforstyrrelser

Testosteron bør anvendes med forsigtighed hos patienter med trombofili, eller med risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE), da der er lavet studier efter markedsføringen og indberetninger om trombotiske hændelser (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli, okulær trombose) hos disse patienter under testosteron terapi. Hos trombofile patienter er der rapporteret VTE-tilfælde, selv under antikoagulationsbehandling, hvorfor fortsættelse af testosteronbehandling efter den første trombotiske hændelse bør vurderes omhyggeligt. I tilfælde af fortsættelse af behandlingen bør der tages yderligere foranstaltninger for at minimere den individuelle VTE-risiko.

Testosteron skal anvendes med forsigtighed til patienter med, iskæmisk hjertesygdom, epilepsi og migræne, da disse tilstande kan blive forværret.

Der er publiceret rapporter om øget risiko for søvnapnø hos nogle mænd i behandling for hypogonadisme med testosteron, herunder især patienter med risikofaktorer som adipositas eller kronisk lungesygdom.

Hvis patienter udvikler en kraftig reaktion på påføringsstedet, skal behandlingen overvejes og om nødvendigt seponeres.

Hos patienter, der får langvarig androgenbehandling, skal følgende laboratorieparametre også monitoreres regelmæssigt: hæmoglobin og hæmatokrit, leverfunktionsprøver og lipidprofil.

Testavan bør ikke anvendes til kvinder på grund af risikoen for virilisering.

Vask efter anvendelse af Testavan reducerer testosteronniveauet og patienten skal derfor tilrådes ikke at vaske sig eller tage brusebad i mindst 2 timer efter påføring af Testavan. Ved afvaskning fortaget inden for de første 6 timer efter applikationen, kan absorptionen af testosteron blive reduceret.

Testavan indeholder propylenglykol, der kan forårsage hudirritation.

Testavan indeholder ethanol. Dette lægemiddel indeholder 538,70 mg alkohol (ethanol) i hver 1,15 g dosis, svarende til 468,40 mg/g (46,84 % w/w). Det kan forårsage en brændende fornemmelse på skadet hud.

Alkoholbaserede produkter herunder Testavan er brandfarlige; Undgå derfor ild, flammer eller rygning, indtil gelen er tørret.

Mulighed for overførsel

Hvis der ikke udvises forsigtighed, kan testosterongelen overføres til andre personer efter tæt hudkontakt, hvilket kan medføre forhøjede koncentrationer af serumtestosteron og eventuelt bivirkninger (fx øget hårvækst i ansigtet og på kroppen, akne, dybere stemmeleje, uregelmæssigheder i menstruationscyklus) i tilfælde af gentagen kontakt (utilsigtet androgenisering).

Lægen skal informere patienten omhyggeligt om risikoen for overførsel af testosteron og om sikkerhedsforanstaltningerne (se nedenstående). Testavan bør ikke ordineres, hvis der er stor risiko for, at patienten ikke vil følge sikkerhedsforanstaltningerne (f.eks. svær alkoholisme, stofmisbrug eller alvorlige psykiske lidelser).

Denne overførsel undgås ved at bære tøj, som dækker påføringsområdet, eller ved afvaskning inden kontakt.

Følgende sikkerhedsforanstaltninger anbefales derfor

*For patienten*

• brug applikatoren til håndfri administration for at reducere risikoen for sekundær testosteroneksponering.

• hvis gelen blev rørt med hænderne under påføringsproceduren, vask hænderne grundigt med sæbe og vand efter påføring af gelen.

• dæk påføringsområdet med tøj, når gelen er tørret.

• tag et bad før situationer, hvor tæt hudkontakt med en anden person kan forudses.

*For personer, der ikke er i behandling med Testavan*

• i tilfælde af kontakt med uvasket eller udækket hud, skal hele hudområdet, der kunne have fået testosteron overført, hurtigst muligt afvaskes med vand og sæbe.

• tegn på eksponering af for meget androgen, såsom akne eller ændring i behåring bør meddeles lægen.

For at sikre sin partners sikkerhed, bør patienten rådes til f. eks ved tæt hudkontakt at bære en T-shirt dækkende applikationsstedet eller at tage et bad før samleje.

Desuden anbefales det, at patienten bærer tøj, der dækker påføringsstedet, under kontakt med børn for at undgå risikoen for overførsel af gelen til børnenes hud.

Gravide skal undgå enhver kontakt med Testavan applikationsstedet. Hvis partneren bliver gravid, må patienten forstærke sin opmærksomhed på forsigtighedsreglerne vedrørende brugen (Se pkt. 4.6).

Patienterne skal advares om at minimere brugen af kropslotion og solcreme produkter på applikationsområdet, ved og lige efter påføring af Testavan gel.

Interaktioner med laboratorietest: Androgener kan reducere koncentrationerne af thyroxinbindende globulin, hvilket vil resultere i et fald i de samlede koncentrationer af serum-T4 og en forøgelse af resinoptagelsen af T3 og T4. De frie thyreoideahormonniveauer forbliver dog uændrede, og der er ingen kliniske tegn på thyroid dysfunktion.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Hvis androgener gives samtidig med antikoagulantia, kan den antikoagulante effekt blive forstærket. Patienter, der får orale antikoagulantia, kræver nøje overvågning af (INR), især når behandlingen med androgener startes eller standses.

Samtidig administration af testosteron og adrenokortikotropt hormon (ACTH) eller kortikosteroider kan øge sandsynligheden for ødem. Disse præparater bør derfor anvendes med forsigtighed, især til patienter med hjerte-, nyre- eller leversygdom.

Forøget insulinsensitivitet kan forekomme hos patienter, der er i behandling med androgener, og som udviser normale koncentrationer af plasmatestosteron efter substitutionsterapi.

Der er ikke udført interaktionsstudier med kropslotion og solcreme produkter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Testavan er kun beregnet til anvendelse til mænd.

Der er ikke udført kliniske forsøg med Testavan til vurdering af fertilitet hos mænd.

Spermatogenese kan reversibelt undertrykkes med Testavan (se pkt. 5.3).

Gravide kvinder skal undgå al kontakt med hud, som er behandlet med Testavan (se pkt. 4.4). I tilfælde af at uvasket eller udækket hud, som er blevet påført Testavan, kommer i direkte kontakt med huden på en gravid, skal kontaktområdet på kvinden straks vaskes med sæbe og vand.

Testosteron kan forårsage uønskede effekter (virilisering) på fosteret.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Testavan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

1. Resume af bivirkningsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger i fase 2 og fase 3 kliniske forsøg på op til 9 måneder var reaktioner på applikationsstedet (4 %), herunder: udslæt, erythem, kløe, dermatitis, tørhed og hudirritation. Størstedelen af disse reaktioner var mild til moderat i sværhedsgrad.

1. Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i fase 2 og fase 3 kliniske forsøg med Testavan er angivet i nedenstående tabel. Alle indberettede bivirkninger med en mistænkt forbindelse er opført efter klasse og hyppighed: Almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100).

**Testavan lægemiddelrelaterede bivirkninger rapporteret i kliniske studier med mere end én hændelse (N=379)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Almindelig (≥ 1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reaktioner på administrationsstedet (herunder: udslæt, erythem, kløe, dermatitis, tørhed og hudirritation) |  |
| Undersøgelser | Blod triglycerider øget/hypertriglyceridæmi,  Forhøjet PSA, Forhøjet hæmatokrit, | Forhøjet hæmoglobin |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine |

Ifølge litteraturen samt indberettet efter behandling med testosterongel, er andre kendte uønskede virkninger angivet i følgende tabel:

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Polycythæmi, anæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnløshed, depression, angst, aggressivitet, nervøsitet, fjendtlighed |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed, paræstesi |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture (vasodilation), dyb venetrombose |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø, søvnapnø |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme |
| Hud og subkutane væv | Forskellige hudreaktioner kan opstå, herunder acne, seborrhoea og skaldethed (alopecia), svedtendens, hypertrichose |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelsmerter, muskelkramper |
| Nyrer og urinveje | Vandladningsproblem, urinvejsobstruktion |
| Det reproduktive system og mammae | Gynækomasti, øget hyppighed af erektioner; testis lidelse, oligospermi, benign prostatahyperplasi, ændringer i libido (behandling med høje doser testosteronpræparater standser eller reducerer ofte spermatogenesen reversibelt og reducerer derved testiklernes størrelse; substitutionsterapi af hypogonadisme med testosteron kan i sjældne tilfælde medføre vedvarende, smertefulde erektioner (priapismus), anomalier i prostata, prostatacancer\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni, utilpashed, reaktion på applikationsstedet.  Højdosisbehandling eller længerevarende behandling med testosteron kan lejlighedsvis øge forekomsten af vandretention og ødem; allergiske reaktioner kan opstå |
| Undersøgelser | Vægtstigning, forhøjet PSA, forhøjet hæmatokrit, øget antal røde blodlegemer, øget eller forhøjet hæmoglobin |
| Metabolisme og ernæring | Elektrolytændringer (retention af natrium, chlorid, kalium, calcium, uorganisk phosphat og vand) under højdosisbehandling og/eller længerevarende behandling |
| Lever og galdeveje | Icterus og anomalier i leverfunktionstest. |

\* Data vedrørende risikoen for prostatacancer i forbindelse med behandling med testosteron er ikke fyldestgørende.

På grund af alkoholindholdet i produktet kan hyppige applikationer på huden forårsage irritation og tør hud.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering med Testavan i kliniske forsøg.

Symptomer

Kliniske tegn som irritation, nervøsitet, vægtøgning, langvarig eller hyppig erektion kan indikere overeksponering for androgen og serumtestosteronniveauer bør derfor måles.

Behandling

Behandling af overdosering sker ved seponering af Testavan samt behandling af eventuelle symptomer.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Androgener. ATC-kode: G 03 BA 03.

Testosteron og dihydrotestosteron (DHT), endogene androgener, er ansvarlige for den normale vækst og udvikling af de mandlige kønsorganer og til opretholdelsen af ​​sekundære kønskarakterer. Disse virkninger omfatter vækst og modning af prostata, vesicula seminalis, penis og skrotum; udviklingen af ​​mandlig hårfordeling på ansigt, bryst, aksiller og på pubes; udvikling af larynx, fortykkelse af stemmebånd, ændringer i kropsmuskulaturen og fedtfordelingen.

Utilstrækkelig sekretion af testosteron på grund af testikelinsufficiens, hypofysepatologi eller mangel på gonadotropin eller luteiniserende hormon resulterer i hypogonadisme og ​​lave serum-testosteron- koncentrationener hos mænd. Symptomer forbundet med lav testosteronniveau omfatter nedsat seksualdrift med eller uden impotens, træthed, tab af muskelmasse, stemningsdepression og regression af sekundære kønskarakterer.

At genoprette testosteronniveauerne inden for normalområdet kan resultere i forbedringer over tid i muskelmasse, humør, kønsdrift, libido og seksualfunktion, herunder seksuel præstationsevne og antal spontane erektioner.

Ved eksogen administration af testosteron til normale mænd, kan frigivelsen af endogent testosteron nedsættes som følge af feedback hæmning af det luteiniserende hormon (LH) fra hypofysen. Med store doser af eksogene androgener kan spermatogenese også undertrykkes ved hæmning af det follikelstimulerende hormon (FSH) fra hypofysen.

Androgen administration forårsager retention af natrium, nitrogen, kalium, fosfor samt nedsat udskillelse af calcium i urinen. Tilfælde, hvor androgener har øget proteinanabolismen og reduceret proteinkatabolismen, er indberettet. Nitrogenbalancen forbedres kun, hvis tilstrækkelige mængder af kalorier og proteiner indtages. Androgener er blevet rapporteret at stimulere produktionen af ​​røde blodlegemer ved at øge produktionen af ​​erythropoietin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Testavan leverer fysiologiske mængder testosteron, som tilvejebringer et niveau af cirkulerende testosteron svarende til det normale niveau hos raske mænd (dvs. 300-1050 ng/dl). Testavan blev evalueret i et multicentre, åbent, 120-dages fase 3 klinisk studie (studie 000127) med 159 hypogonadale mænd i alderen 18 til 75 år (gennemsnitsalder 54,1 år). Studiedeltagere var hvide (77 %), sorte (20 %), asiatiske (2 %) og multietniske (1 %). Efter en 90 dages behandlingsperiode, i fase 3-studiet, hvor dosen af Testavan kunne titreres baseret på total testosteronkoncentrationer, havde 76,1 % af mændene gennemsnitlige testosteronkoncentrationer indenfor eugonadalområdet (300 - 1050 ng/dl) i løbet af en 24-timers periode (Cmiddel).

Den gennemsnitlige testosteronkoncentrationsprofil på dag 90 er vist i figur 1, mens de farmakokinetiske parametre for total testosteron på dag 90 er opsummeret for hver Testavan-dosis i tabel 1.



Figur 1 Mean ±SD serum koncentrationer af testosteron på dag 90 efter dosistitrering af Testavan

Tabel 1 Pharmakokinetiske parametre for total testosteron på dag 90 efter titrering, studie 000127 komplet analyse set

| Testavan  Dosis på dag 90 | N | Cmin (ng/dl)  Mean ±SD | Cmiddel (ng/dl)  Mean ±SD | Cmax (ng/dl)  **Mean ±SD** | Tmax  (t)  **Median** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 23 mg | 5 | 191 ± 49 | 368 ± 121 | 721 ± 254 | 4.02 |
| 46 mg | 45 | 277 ± 140 | 506 ± 207 | 1,228 ± 640 | 2.02 |
| 69 mg | 89 | 229 ± 82 | 438 ± 164 | 1,099 ± 595 | 2.08 |

Cmin: Minimum koncentration; Cmiddel: Gennemsnits koncentration over en 24 timers periode; Cmax: Maximum koncentration; Tmax: Tid for maximum koncentration; SD: standard afvigelse

Absorption

Testavan tilvejebringer testosteron gennem huden med en median Tmax på ca. 2-4 timer efter dosering. Den totale testosteronkoncentrationer vender tilbage til prædosisværdier ca. 12 timer efter påføring, og der forekommer ingen akkumulering efter daglig anvendelse i 10 dage. Anvendelse på overarm og skulder resulterer i højere serumtestosteron koncentrationer sammenlignet med applikation på abdomen eller indersiden af låret. Den gennemsnitlige Cmax var henholdsvis 926, 451 og 519 ng/dl, og den gennemsnitlige Cmiddel henholdsvis 557, 372 og 395 ng/dl.

Fase 2 studieresultater viser, at totale testosteronkoncentrationer steg med stigende dosis efter daglig anvendelse af 23, 46 og 69 mg Testavan.

Fordeling

Cirkulerende testosteron er hovedsageligt bundet i serum til kønshormonbindende globulin (SHBG) og albumin. Den albuminbundne fraktion af testosteron dissocieres let fra albumin og antages at være biologisk aktivt. Den del af testosteron, der bindes til SHBG, anses ikke for at være biologisk aktiv. Ca. 40 % af testosteron i plasma er bundet til SHBG, 2 % forbliver ubundet (fri), og resten er bundet til albumin og andre proteiner.

Biotransformation

Litteraturen beskriver markante variationer i halveringstiden for testosteron, strækkende fra 10 til 100 minutter.

Testosteron metaboliseres til forskellige 17-keto steroider via to forskellige ruter. De vigtigste aktive testosteron -metabolitter er østradiol og dihydrotestosteron (DHT).

Elimination

Cirka 90 % af en dosis testosteron indgivet intramuskulært udskilles i urinen som glucuron- og svovlsyrekonjugater af testosteron og dets metabolitter. Cirka 6 % af en dosis udskilles i fæces, hovedsagelig i den ukonjugerede form.

Påvirkning af badet

Et brusebad 1 time og 2 timer efter påføring af Testavan, nedsatte Cmiddel med 19,2 % henholdsvis 14,3 %, sammenlignet med individer som ikke tog brusebad efter Testavan påføring. Et brusebad 6 timer efter Testavan påføring nedsatte ikke Cmiddel.

Nyrefunktion

Testosteron Cmiddel og Cmax var ens hos personer med normal nyrefunktion og forsøgspersoner med mild og moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data hos personer med alvorlig nedsat nyrefunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske undersøgelser har ikke afsløret andre virkninger end de, der kan forklares med baggrund i den hormonelle profil for Testavan.

Fertilitetsundersøgelser af gnavere og primater har vist, at behandling med testosteron kan forringe fertiliteten ved at undertrykke spermatogenesen på en dosisafhængig måde.

Det er konstateret, at testosteron ikke har nogen mutagen virkning in vitro med anvendelse af den omvendte mutationsmodel (Ames’ test) eller ovarieceller fra hamstre. En forbindelse mellem behandling med androgener og visse cancerformer er fundet hos laboratoriedyr. Data fra forsøg på rotter har vist forøget forekomst af prostatacancer efter behandling med testosteron.

Kønshormoner vides at fremme udviklingen af visse tumorer, induceret af kendte karcinogene stoffer. Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

Miljørisikovurdering

Studier af risikoen for miljøet har vist, at Testavan kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6)

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol 96 %

Vand, renset

Propylenglycol (E1520)

Diethylenglycolmonoethylether

Carbomer 980

Trolamin

Dinatriumedetat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flerdosisbeholder.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3)

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70243

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. november 2023