

 2. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tozaron, injektionsvæske, opløsning**

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

33288

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tozaron

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 250 mg testosteronundecanoat, svarende til 157,9 mg testosteron.

Hver ampul/hætteglas med 4 ml opløsning til injektion indeholder 1000 mg testosteronundecanoat svarende til 631,5 mg testosteron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

2000 mg benzylbenzoat per ampul/hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, gullig til gul olieopløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Substitutionsbehandling med testosteron ved mandlig hypogonadisme, hvor testosteronmangel er bekræftet af kliniske symptomer og laboratorieanalyser (se pkt. 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

1 ampul/hætteglas Tozaron (svarende til 1000 mg testosteronundecanoat) injiceres hver 10. til 14. uge. Injektioner med denne hyppighed er i stand til at opretholde tilstrækkelige testosteronniveauer og fører ikke til ophobning.

Opstart af behandlingen

Serumtestosteronniveauerne bør måles før og under opstart af behandlingen. Afhængig af serumtestosteronniveauerne og de kliniske symptomer kan intervallet mellem den første og den anden injektion reduceres til minimum 6 uger set i forhold til det anbefalede interval på 10-14 uger for vedligeholdelsesbehandling. Med denne opfyldningsdosis vil steady-state-testosteronniveauer kunne opnås hurtigere.

Vedligeholdelse og individuel behandling

Injektionsintervallet bør være inden for de anbefalede 10-14 uger.

Serumtestosteronniveauerne bør nøje overvåges under vedligeholdelsesbehandlingen. Det er tilrådeligt, at testosteronniveauerne i serum måles regelmæssigt. Måling bør foretages lige før en ny injektion og de kliniske symptomer bør vurderes. Serumniveauerne bør ligge i den nederste tredjedel af normalområdet. Serumniveauer under normalområdet indikerer, at der er behov for kortere intervaller mellem injektionerne. I tilfælde af høje serumniveauer kan en forlængelse af injektionsintervallet overvejes.

*Pædiatrisk population*

Tozaron er ikke indiceret til børn og unge og er ikke klinisk evalueret hos mænd under 18 år (se pkt. 4.4).

*Geriatriske patienter*

De begrænsede data, der er tilgængelige, tyder ikke på, at der er behov for dosisjustering hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført formelle studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Tozaron er kontraindiceret hos mænd med tidligere eller nuværende levertumorer (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført formelle studier hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Til intramuskulær anvendelse.

Injektionerne skal foretages meget langsomt (over to minutter). Tozaron er kun beregnet til intramuskulær injektion. Tozaron bør omhyggeligt injiceres dybt i sædemusklen i henhold til de sædvanlige forskrifter for intramuskulær indgift. Særlig forsigtighed bør udvises for at undgå intravasal injektion (se pkt. 4.4 under "Anvendelse"). Indholdet i ampullen/hætte­glasset skal injiceres intramuskulært umiddelbart efter åbning. (For ampul se pkt. 6.6 for oplysninger om, hvordan ampullen åbnes på en sikker måde).

**4.3 Kontraindikationer**

Tozaron er kontraindiceret hos mænd med:

* Androgenafhængigt carcinom i prostata eller de mandlige mælkekirtler
* Tidligere eller nuværende levertumorer
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Tozaron er kontraindiceret hos kvinder.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tozaron anbefales ikke til børn og unge.

Tozaron bør kun anvendes, hvis hypogonadisme (hyper- og hypogonadotrop) er påvist, og hvis anden ætiologi for disse symptomer er udelukket, inden behandlingen påbegyndes. Testosteroninsufficiens bør være tydeligt påvist ved hjælp af kliniske tegn (regression af sekundære kønskarakterer, ændring af kropsbygningen, asteni, reduceret libido, erektionsbesvær osv.), og bekræftet af to separate målinger af blodtestosteron.

Ældre patienter

Der er begrænset erfaring med Tozarons 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.

Lægeundersøgelse og laboratorieundersøgelser

*Lægeundersøgelser*

Inden behandlingen med testosteron påbegyndes, skal alle patienter gennemgå en detaljeret undersøgelse for at udelukke risikoen for forekomst af prostatacancer. Prostatakirtel og bryst skal regelmæssigt overvåges omhyggeligt i overensstemmelse med de anbefalede metoder (digital rektal undersøgelse og vurdering af serum-PSA) hos patienter, der er i testosteronbehandling, mindst én gang om året, og mindst to gange om året hos ældre patienter og risikopatienter (patienter med kliniske eller familiære faktorer). Der skal tages hensyn til lokale retningslinjer for sikkerhedsmonitorering under substitutionsbehandling med testosteron.

*Laboratorieundersøgelser*

Testosteronniveauet skal kontrolleres ved *baseline* og med regelmæssige mellemrum under behandlingen. Lægen skal justere doseringen individuelt for at sikre opretholdelse af eugonadale testosteronniveauer. Hos patienter, der får langvarig androgenbehandling, skal følgende laboratorieparametre også monitoreres regelmæssigt: Hæmoglobin og hæmatokrit, leverfunktionsprøver og lipidprofil (se pkt. 4.8).

På grund af variationer i laboratorieresultaterne bør alle testosteronmålinger foretages på samme laboratorium.

Tumorer

Androgener kan fremskynde udviklingen af subklinisk prostatacancer og benign prostatahyperplasi.

Tozaron skal anvendes med forsigtighed til cancerpatienter, der har risiko for hypercalcæmi (og associeret hypercalcuria) som følge af knoglemetastaser. Det anbefales, at serumkoncentrationerne af calcium overvåges regelmæssigt hos disse patienter.

Der er set benigne og maligne levertumorer hos brugere af hormoner som f.eks. kombinationer med androgener. Hvis der forekommer alvorlige problemer i øverste del af maven, forstørrelse af leveren eller tegn på intra-abdominalblødning hos mænd, der anvender Tozaron, bør levertumor indgå i overvejelserne i differentialdiagnosen.

Hjerte-, lever- eller nyreinsufficiens

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 kongestivt hjertesvigt. I sådanne tilfælde skal behandlingen seponeres øjeblikkeligt.

*Lever- eller nyreinsufficiens*

Der er ikke foretaget undersøgelser af effektivitet og sikkerhed af dette produkt hos patienter med nyre- eller leversvækkelse. Derfor skal testosteronsubstitutionsbehandling anvendes med forsigtighed til disse patienter.

*Hjerteinsufficiens*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der er prædisponerede for ødem, f.eks. hvis de lider af svær hjerte-, lever- eller nyreinsufficiens eller iskæmisk hjertesygdom, da behandlingen med androgener kan medføre en øget ophobning af natrium og væske. I tilfælde af svære komplikationer, der er kendetegnet ved ødem med eller uden kronisk hjerteinsufficiens, skal behandlingen seponeres øjeblikkeligt (se pkt. 4.8).

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

Koagulationsforstyrrelser

Generelt skal man altid være opmærksom på de begrænsninger, der er med hensyn til at anvende intramuskulære injektioner hos patienter med erhvervede eller medfødte blødningsforstyrrelser.

Der er rapporter om, at testosteron og derivater medfører øget aktivitet af coumarinbaserede orale antikoagulantia (se også pkt. 4.5).

Testosteron skal anvendes med forsigtighed hos patienter med trombofili eller med risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE), da der har været undersøgelser og rapporter efter markedsføring vedrørende trombotiske hændelser (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli, okulær trombose) hos disse patienter under behandling med testosteron. Selv under antikoagulationsbehandling er der rapporteret tilfælde af VTE hos patienter med trombofili, og derfor skal fortsættelse af testosteronbehandling efter første trombotiske hændelse vurderes omhyggeligt. Hvis behandlingen fortsættes, bør der tages yderligere forbehold for at minimere den enkeltes risiko for VTE.

Andre tilstande

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

Forøget insulinsensitivitet kan forekomme hos androgenbehandlede patienter, som udviser normale plasmakoncentrationer af testosteron efter substitutionsbehandling. Derfor kan det være nødvendigt at nedsætte doseringen af antihyperglykæmiske lægemidler.

Visse kliniske tegn: irritabilitet, nervøsitet, vægtstigning, vedvarende eller hyppige erektioner, kan være tegn på for kraftig androgenisering og nødvendiggøre en dosisjustering.

Allerede eksisterende søvnapnø kan blive forstærket.

Idrætsudøvere i testosteronsubstitutionsbehandling for primær og sekundær mandlig hypogonadime skal gøres opmærksom på, at lægemidlet indeholder et aktivt stof, der kan give en positiv reaktion i antidopingtests.

Androgener er ikke egnet til fremme af muskeludvikling hos raske personer eller til øgning af den fysiske formåen.

Tozaron skal seponeres permanent, hvis der er vedvarende symptomer på usædvanlig stor androgen optagelse, eller sådanne symptomer vender tilbage under behandling med den anbefalede dosis.

Medicinmisbrug og afhængighed

Testosteron har været anvendt til misbrug, typisk i højere doser end anbefalet til godkendte indikationer og i kombination med andre anabolske androgene steroider. Misbrug af testosteron og andre anabole androgene steroider kan føre til alvorlige bivirkninger, herunder kardiovaskulære (i nogle tilfælde med dødelige udfald), hepatiske og/eller psykiatriske bivirkninger. Misbrug af testosteron kan resultere i afhængighed og abstinenssymptomer ved betydelig dosisreduktion eller pludselig seponering. Misbrug af testosteron og andre anabole androgene steroider medfører alvorlige sundhedsmæssige risici og skal frarådes.

Anvendelse

Som ved alle olieholdige opløsninger må Tozaron kun injiceres intramuskulært og meget langsomt (over to minutter). Pulmonal mikroemboli på grund af olieholdige opløsninger kan i sjældne tilfælde medføre symptomer som f.eks. hoste, dyspnø, utilpashed, hyperhydrose, smerter i brystet, svimmelhed, paræstesi eller synkope. Disse reaktioner kan forekomme under eller umiddelbart efter injektionen og er reversibel. Patienten skal derfor observeres under og umiddelbart efter hver injektion for at muliggøre tidlig opdagelse af mulige tegn og symptomer på pulmonal mikroemboli på grund af olieholdige opløsninger. Behandlingen er normalt støttende, f.eks. ved indgift af supplerende ilt.

Der er rapporteret mistanke om anafylaktiske reaktioner efter injektion med Tozaron.

Information om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 2000 mg benzylbenzoat i hver enkelt 4 ml ampul/hætteglas, hvilket svarer til 500 mg/ml.

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

Orale antikoagulantia

Det er blevet indberettet at testosteron og derivater øger aktiviteten af coumarinbaserede orale antikoagulatia.

Patienter, i behandling med orale antikoagulantia, kræver nøje overvågning, især når androgenbehandlingen indledes eller seponeres. Forøget overvågning af protrombintid og INR anbefales.

Andre interaktioner

Samtidig administration af testosteron og ACTH eller kortikosteroider kan forøge risikoen for udvikling af ødem. Derfor skal disse lægemidler anvendes med forsigtighed, især til patienter med hjerte- eller leversygdom eller til patienter prædisponerede for ødem.

Interaktion med laboratorieanalyser: Androgener kan reducere niveauerne af thyroxinbindende globulin, hvilket resulterer i et fald i plasmakoncentrationerne af T4 og en øgning af resinoptagelsen af T3 og T4. Koncentrationerne af frie thyreoideahormoner forbliver dog uændrede, og der foreligger ingen kliniske tegn på thyroiddysfunktion.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Testosteronsubstitutionsbehandling kan reversibelt reducere spermatogenesen (se pkt. 4.8 og 5.3).

Graviditet og amning

Tozaron er ikke indiceret til kvinder og må ikke anvendes af gravide eller ammende kvinder, se pkt. 4.3.

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

Ikke mærkning.

Tozaron har ingen indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Se også pkt. 4.4 vedrørende bivirkninger i forbindelse med anvendelse af androgener.

Den hyppigste bivirkning under behandlingen med Tozaron er akne og smerter ved injektionsstedet.

Pulmonal mikroemboli på grund af olieholdige opløsninger kan i sjældne tilfælde føre til tegn og symptomer såsom hoste, dyspnø, utilpashed, hyperhydrose, brystsmerter, svimmelhed, paræstesi eller synkope. Disse reaktioner kan forekomme under eller umiddelbart efter injektionen og er reversible. Tilfælde, der af virksomheden eller anmelderen kun repræsenterer pulmonal mikroemboli på grund af olieholdige opløsninger, er blevet set sjældent i kliniske forsøg (forekommer i ≥ 1/10.000 og < 1/1000 injektioner) samt fra erfaring efter markedsføringen (se pkt. 4.4).

Der er blevet indberettet mistanke om anafylaktiske reaktioner efter injektioner med Tozaron.

Androgener kan fremskynde udviklingen af subklinisk prostatacancer og benign prostatahyperplasi.

I tabel 1 nedenfor er anført bivirkninger i henhold til MedDRA-systemorganklasser (MedDRA SOCs) rapporteret med testosteronundecanoat. Hyppighederne er baseret på kliniske studiedata og er defineret som: Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) og sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000). Bivirkningerne blev set i 6 kliniske studier (N = 422) og anses for at have i det mindste en mulig kausal forbindelse med anvendelsen af Tozaron.

Oversigt over bivirkninger

Kategoriseret, relativ hyppighed hos mænd med bivirkninger i henhold til MedDRA SOCs – baseret på de samlede data fra 6 kliniske studier, N = 422 (100,0 %), dvs. N = 302 hypogonadale mænd behandlet med i.m. injektioner af 4 ml og N = 120 med 3 ml TU 250 mg/ml.

***Blod og lymfesystem***

Almindelig: Polycytæmi, forhøjet hæmatokrit\*, øget antal røde blodlegemer \*, forhøjet hæmoglobin\*

***Immunsystemet***

Ikke almindelig: Hypersensitivitet

***Metabolisme og ernæring***

Almindelig: Vægtstigning

Ikke almindelig:Øget appetit, forhøjet glykosyleret hæmoglobin, hyperkolesterolæmi, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet blodkolesterol

***Psykiske forstyrrelser***

Ikke almindelig: Depression, følelsesmæssig ubalance, insomnia, rastløshed, aggression, irritabilitet

***Nervesystemet***

Ikke almindelig: Hovedpine, migræne, tremor

***Vaskulære sygdomme***

Almindelig: Hedestigning

Ikke almindelig: Kardiovaskulære lidelser, hypertension, svimmelhed

***Luftveje, thorax og mediastinum***

Ikke almindelig: Bronkitis, sinusitis, hoste, dyspnø, snorken, dysfoni

***Mave-tarm-kanalen***

Ikke almindelig: Diarré, kvalme

***Lever og galdeveje***

Ikke almindelig: Unormale levertal, forhøjet aspartataminotransferase

***Hud og subkutane væv***

Almindelig: Akne

Ikke almindelig: Alopecia, erytem, udslæt1, pruritus, tør hud

***Knogler, led, muskler og bindevæv***

Ikke almindelig: Atralgi, smerter i ekstremiteterne, muskellidelse2, muskuloskeletal stivhed, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet

***Nyrer og urinveje***

Ikke almindelig: Mindsket urinproduktion, urinretention, lidelse i urinrøret, nykturi, dysuri

***Det reproduktive system og mammae***

Almindelig: Forhøjet prostataspecifikt antigen, unormal prostataundersøgelse, benign prostatahyperplasi

Ikke almindelig: Prostatisk dysplasi, prostatainduration, prostatitis, lidelser i prostata, ændring af libido, smerter i testiklerne, brystinduration, brystsmerter, gynækomasti, forhøjet østradiol, forhøjet testosterone

***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***

Almindelig: Forskellige reaktioner på administrationsstedet3

Ikke almindelig: Træthed, asteni, hyperhidrose4

***Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer***

Sjælden: Pulmonal mikroemboli\*\*

\* Hyppigheden er set ved anvendelse af lægemidler, der indeholder testosteron

\*\* Hyppigheden er baseret på antallet af injektioner

Der er anvendt den mest passende MedDRA-term til at beskrive en bivirkning. Synonymer eller beslægtede tilstande er ikke nævnt, men skal tages med i betragtning.

1 Udslæt herunder papuløst udslæt

2 Muskellidelse: Muskelspasmer, spændte muskler og myalgi

3 Forskellige reaktioner på administrationsstedet: Smerte på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hæmaton på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet

4 Hyperhidrose: Hyperhidrose og nattesved

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pulmonal mikroemboli i forbindelse med olieholdige opløsninger kan i sjældne tilfælde medføre symptomer som f.eks. hoste, dyspnø, utilpashed, hyperhidrose, smerter i brystet, svimmelhed, paræstesi eller synkope. Disse reaktioner kan forekomme under eller umiddelbart efter injektionen og er reversibel. Der er i kliniske studier i sjældne tilfælde (i ≥ 1/10.000 og < 1/1.000 injektioner) og efter markedsføringen set tilfælde, som af firmaet eller indberetter mistænkes for at være mikroemboli i forbindelse med olieholdig opløsning (se pkt. 4.4).

Ud over ovennævnte bivirkninger er der under behandling med lægemidler, der indeholder testosteron, set nervøsitet, fjendtlighed, søvnapnø, forskellige hudreaktioner, herunder seborré, øget hårvækst, øget erektionshyppighed og i meget sjældne tilfælde gulsot.

Behandling med høje doser af lægemidler med testosteron afbryder eller reducerer normalt spermatogenesen, og reducerer dermed størrelsen af testiklerne; testosteronsubstitutionsbehandling af hypogonadisme kan i sjældne tilfælde medføre vedvarende, smertefulde erektioner (priapisme). Høje doser eller langtidsbehandling med testosteron øger lejlighedsvis forekomsten af væskeophobning og ødem.

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

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering er ingen anden særlig terapeutisk foranstaltning end behandlings­ophør eller dosisreduktion påkrævet.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Androgener, 3-oxoandrosten (4)-derivater, ATC-kode: G03BA03.

Testosteronundecanoat er en ester af det naturligt forekommende androgen, testosteron. Den aktive form, testosteron, dannes ved spaltning af sidekæden.

Testosteron er det vigtigste androgen hos manden og syntetiseres hovedsageligt i testiklerne og i begrænset omfang i binyrebarken.

Testosteron er ansvarlig for udviklingen af mandlige kønskarakterer i fosterstadiet, den tidlige barndom og puberteten og derefter for bevarelse af den maskuline fænotype og de androgenafhængige funktioner (f.eks. spermatogenese, accessoriske kønskirtler). Det har også funktioner i f.eks. huden, musklerne, skelettet, nyrerne, leveren, knoglemarven og centralnervesystemet.

Afhængig af målorganet er testosterons aktivitetsspektrum primært androgent (f.eks. prostata, sædblære, bitestikler) eller proteinanabolisk (muskler, knogler, bloddannelse, nyrer, lever).

Virkningerne af testosteron i visse organer opstår efter perifer omdannelse af testosteron til østradiol, som derpå bindes til østrogenreceptorer i målcellekernen, fx hypofyse-, fedt-, hjerne- og knogleceller samt Leydigs celler i testis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tozaron er et intramuskulært indgivet depotpræparat af testosteronundecanoat og undgår dermed first pass effect. Efter intramuskulær indsprøjtning af testosteronundecanoat som en olieholdig opløsning afgives forbindelsen gradvist fra depotet og spaltes næsten fuldstændigt af serumesteraser til testosteron og undecansyre. En stigning i serumtestosteron­niveauerne over basalværdierne kan måles allerede 1 dag efter indgivelse.

Steady-state tilstande

Efter den første intramuskulære injektion af 1000 mg testosteronundecanoat til hypogonadale mænd opnås gennemsnitlige Cmax værdier på 38 nmol/l (11 ng/ml) efter 7 dage. Den anden dosis blev indgivet 6 uger efter første injektion og maksimale testosteronkoncentrationer på ca. 50 nmol/l (15ng/ml) blev opnået. Et konstant doseringsinterval på 10 uger blev opretholdt i løbet af de 3 følgende injektioner og steady-state tilstande blev opnået mellem tredje og femte injektion. De gennemsnitlige Cmax og Cmin værdier af testosteron ved steady-state var henholdsvis ca. 37 (11 ng/ml) og 16 nmol/l (5 ng/ml).

Median intra- og interindividuelle variationer (variationskoefficient, %) af Cmin værdierne var henholdsvis 22 % (område: 9-28 %) og 34 % (område: 25-48 %).

Fordeling

I mænds serum er ca. 98 % af det cirkulerende testosteron bundet til det kønshormon­bindende globulin (SHBG) og albumin. Kun den frie andel af testosteron anses for at være biologisk aktiv. Efter intravenøs infusion af testosteron til ældre mænd, var eliminations­halverings­tiden af testosteron ca. 1 time og et tilsyneladende fordelingsvolumen på 1,0 l/kg blev fastlagt.

Biotransformation

Testosteron, som dannes ved esterspaltning fra testosteronundecanoat, omsættes og udskilles på samme måde som endogent testosteron. Undecansyren omsættes ved ß-oxidation på samme måde som andre alifatiske carboxylsyrer. De vigtigste aktive testosteron-metabolitter er estradiol og dihydrotestosteron.

Elimination

Testosteron gennemgår omfattende hepatisk og extrahepatisk omsætning. Efter indgivelse af radioaktivt mærket testosteron udskilles ca. 90 % af radioaktiviteten i urinen som glukuron- og svovlsyrekonjugater og 6 % i afføringen, efter det har gennemgået enterohepatisk cirkulation. Substanser som kan påvises i urinen er androsteron og etocholanolon.

Efter intramuskulær indgift af denne depotformulering er frigivelseshastigheden karakteriseret ved en halveringstid på 90±40 dage.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske undersøgelser har ikke vist andre effekter end de som kan forklares ud fra hormonprofilen af Tozaron.

I *in vitro* forsøg, hvor den omvendte mutationsmodel (Ames test) eller ovarieceller fra hamstre anvendtes, fremkaldte testosteron ingen mutagen virkning. I forsøg med laboratoriedyr påvistes en forbindelse mellem androgenbehandling og visse cancerformer.

Eksperimentielle data fra rotter har vist forøget forekomst af prostatacancer efter testosteronbehandling.

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

Fertilitetsstudier med gnavere og primater har vist, at behandling med testosteron kan nedsætte fertiliteten ved at hæmme spermatogenesen på en dosisafhængig måde.

Miljørisikovurdering har vist, at testosteronundecanoat kan udgøre en risiko for vandmiljøet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzylbenzoat

Ricinusolie, raffineret

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampuller:

5 ml ravfarvet glas (type I) ampuller, indeholdende et fyldevolumen på 4 ml.

Pakningsstørrelse: 1 × 4 ml

Hætteglas:

5 ml ravfarvet glas (type I) hætteglas med bromobutylgummiprop og aluminiumshætte med et påfyldningsvolumen på 4 ml.

Pakningsstørrelse: 1 × 4 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ved kolde opbevaringstemperaturer kan egenskaberne af denne oliebaserede opløsning ændre sig midlertidigt (f.eks. højere viskositet, sløret udseende). Hvis lægemidlet opbevares ved kolde temperaturer, skal det inden anvendelse bringes til stue- eller kropstemperatur.

Opløsningen til intramuskulær injektion skal visuelt inspiceres før brug, og kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Lægemidlet er kun til engangsbrug.

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.

Ampul

Håndtering af OPC-ampullen (One-Point-Cut):

Ampullen er præpareret til at knække ved ridsen under den farvede prik på ampullen, så det ikke er nødvendigt at file i ampullens hals. Før åbningen skal du sikre dig, at en evt. opløsning i den øverste del af ampullen flyder ned i den nederste del. Anvend begge hænder for at åbne ampullen: Hold om ampullen med den ene hånd, og anvend den anden hånd til at brække den øverste del af ampullen i retning væk fra den farvede prik.



Hætteglas
Hætteglasset er kun til engangsbrug. Hætteglassets indhold skal injiceres intramuskulært straks efter optrækning i sprøjten. Efter fjernelse af plastikhætten (A) må du ikke fjerne hverken metalringen (B) eller krympelåget (C).



**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68905

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. februar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-