PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tozaron 1000 mg/4 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 250 mg testosteronundekanoat tilsvarende 157,9 mg testosteron.

Hver ampulle/hetteglass med 4 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 1000 mg testosteronundekanoat tilsvarende 631,5 mg testosteron.

Hjelpestoff med kjent effekt
2000 mg benzylbenzoat per ampulle/hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Gul til gulaktig oljeoppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Substitusjonsbehandling ved hypogonadisme hos menn, når testosteronmangel er bekreftet ved kliniske funn og biokjemiske prøver (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

1 ampulle/hetteglass Tozaron (tilsvarer 1000 mg testosteronundekanoat) injiseres hver 10. til 14. uke. Injeksjoner av denne hyppigheten er i stand til å vedlikeholde tilstrekkelige testosteronnivåer og fører ikke til akkumulasjon.

Behandlingsstart

Serumtestosteronnivåer skal måles før og under oppstart av behandlingen. Avhengig av serumtestosteronnivåene og kliniske symptomer kan intervallet mellom første og andre injeksjon reduseres til minimum 6 uker sett i forhold til det anbefalte intervall på 10-14 uker for vedlikeholdsbehandling. Med denne oppstartsdosen vil likevektsnivåer (steady-state) av testosteron oppnås raskere.

Vedlikehold og individuell behandling

Injeksjonsintervallet bør være innenfor de anbefalte 10-14 uker. Serumtestosteronnivåene bør overvåkes nøye under vedlikeholdsbehandlingen. Det anbefales å måle serumtestosteronnivåene regelmessig.
Måling bør foretas ved slutten av et injeksjonsintervall, og kliniske symptomer bør vurderes.

Serumnivåene bør ligge i den nederste tredjedel av normalområdet. Serumnivåer under normalområdet indikerer behov for kortere injeksjonsintervaller. Hvis serumnivåene er høye, kan forlengede injeksjonsintervaller vurderes.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Tozaron er ikke indisert for bruk hos barn og ungdom, og har ikke blitt klinisk vurdert hos gutter under 18 år (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Begrensede data tyder på at det ikke er behov for dosejustering hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Bruk av Tozaron er kontraindisert hos menn med tidligere eller nåværende levertumorer (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte
Til intramuskulær bruk.

Injeksjonene må administreres svært langsomt (over to minutter). Tozaron er kun til intramuskulær injeksjon. Tozaron skal injiseres dypt i setemuskelen i henhold til vanlige forholdsregler for intramuskulær injeksjon. Spesiell forsiktighet må utvises for å unngå intravasal injeksjon (se pkt. 4.4 under "Bruk"). Innholdet i ampullen/hetteglasset skal injiseres intramuskulært umiddelbart etter åpning. (For ampullen se pkt. 6.6, "Åpning av ampullen").

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk av Tozaron er kontraindisert hos menn med:

- androgenavhengige karsinomer i prostata eller brystkjertel
- tidligere eller nåværende levertumorer
- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene (listet opp i pkt. 6.1).

Bruk av Tozaron er kontraindisert hos kvinner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tozaron anbefales ikke til barn og ungdom.

Tozaron bør kun brukes hvis hypogonadisme (hyper- og hypogonadotropin) har blitt påvist og hvis annen årsakssammenheng, som kan være ansvarlig for symptomene, har blitt utelukket før behandlingen starter. Testosteronmangel må være tydelig påvist ved kliniske tegn (regresjon av sekundære seksuelle karakteristika, forandring i kroppskomposisjonen, asteni, redusert libido, erektil dysfunksjon etc.) og stadfestet ved to separate blodtestosteronmålinger.

Eldre
Det er begrenset erfaring vedrørende sikkerhet og effekt ved bruk av Tozaron 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.

Legeundersøkelse og laboratorietester

Legeundersøkelser
Før initiering av testosteron må alle pasientene gjennomgå en detaljert undersøkelse for å utelukke risikoen for pre-eksisterende prostatakreft. Det må skje en nøye og regelmessig overvåkning av prostatakjertelen og bryst i samsvar med anbefalte metoder (digital rektal undersøkelse og anslag av serum PSA) hos pasienter som får testosteronterapi. Dette må skje minst én gang årlig, og to ganger årlig hos eldre pasienter og risikopasienter (de med kliniske eller familiære faktorer). Det bør tas hensyn til lokale retningslinjer for sikkerhetsovervåking ved substitusjonsbehandling med testosteron.

Laboratorietester
Testosteronnivå skal overvåkes ved baseline og med regelmessige intervaller under behandlingen. Lege skal justere dosen individuelt for å sikre at eugonadale testosteronnivåer opprettholdes.
Hos pasienter som får langvarig androgenbehandling skal følgende laboratorieparametre også overvåkes regelmessig: hemoglobin og hematokrit, leverfunksjonstester og lipidprofil (se pkt. 4.8).

På grunn av variabilitet i laboratorieverdier bør alle testosteronmålinger foregå i det samme laboratoriet.

Tumorer

Androgener kan fremskynde utviklingen av subklinisk prostatakreft og benign prostatahyperplasi.

Tozaron bør brukes med forsiktighet hos kreftpasienter med risiko for hyperkalsemi (og assosiert hyperkalsuri), på grunn av skjelettmetastaser. Det er anbefalt at serumkalsiumkonsentrasjonen blir overvåket jevnlig hos disse pasientene.

Det er rapportert tilfeller av benigne og maligne levertumorer hos brukere av hormonpreparater som f.eks. androgener. Ved sterke smerter i øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn til intraabdominale blødninger hos menn som bruker Tozaron, bør levertumor vurderes som differensialdiagnose.

Nedsatt hjerte-, lever- eller nyrefunksjon

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 behandling stoppes umiddelbart.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon
Det finnes ingen studier som påviser dette legemidlets sikkerhet og effekt hos pasienter med svekket nyre- eller leverfunksjon. Substitusjonsterapi med testosteron bør derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

Nedsatt hjertefunksjon
Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er predisponert for ødem, f.eks. ved tilfeller av alvorlig nedsatt hjerte-, lever- eller nyrefunksjon, eller iskemisk hjertesykdom, fordi behandling med androgener kan gi økt retensjon av natrium og vann. Ved tilfeller av alvorlige komplikasjoner kjennetegnet ved ødemer med eller uten kongestiv hjertesvikt, skal behandlingen stanses umiddelbart (se pkt. 4.8).
Testosteron kan forårsake økt blodtrykk og Tozaron skal brukes med forsiktighet hos menn med hypertensjon.

Koagulasjonsforstyrrelser
Som en generell regel må man alltid være oppmerksom på begrensningen ved bruk av intramuskulære injeksjoner hos pasienter med ervervede eller medfødte blødningsforstyrrelser.

Det er rapportert at testosteron og derivater øker aktiviteten til kumarinderiverte perorale antikoagulanter (se også pkt. 4.5).

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.

Andre tilstander

Tozaron bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi og migrene, da disse tilstandene kan forverres.

Økt insulinsensitivitet kan inntreffe hos pasienter som blir behandlet med androgener, og som oppnår normal testosteronkonsentrasjon i plasma etter substitusjonsterapi. Det kan derfor være nødvendig at dosen med blodglukosesenkende midler reduseres.

Visse kliniske tegn: irritabilitet, nervøsitet, vektøkning, forlengede eller hyppige ereksjoner kan indikere overdreven androgeneksponering og kreve at dosen blir justert.

Allerede eksisterende søvnapné kan forsterkes.

Idrettsmenn som får testosteronsubstitusjonsbehandling for primær og sekundær mannlig hypogonadisme, skal gjøres oppmerksom på at dette legemidlet inneholder et virkestoff, som kan gi en positiv reaksjon i dopingtester.

Androgener er ikke egnet til å fremme utviklingen av muskler hos friske personer eller til å øke fysisk yteevne.

Tozaron skal seponeres permanent dersom symptomer på overdreven androgeneksponering vedvarer eller kommer tilbake under behandling med det anbefalte doseregimet.

Legemiddelmisbruk og -avhengighet

Testosteron kan misbrukes, spesielt ved høyere doser enn anbefalt for godkjente indikasjoner og i kombinasjon med andre anabole-androgene steroider. Misbruk av testosteron og andre anabole-androgene steroider kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert kardiovaskulære hendelser (med dødelig utfall i enkelte tilfeller) og hepatiske og/eller psykiatriske hendelser. Misbruk av testosteron kan resultere i avhengighets- og seponeringssymptomer ved betydelig dosereduksjon eller brå avslutning av bruk. Misbruk av testosteron og andre anabole-androgene steroider medfører alvorlig helserisiko og skal frarådes.

Bruk

På samme måte som alle andre oljeoppløsninger, skal Tozaron kun injiseres intramuskulært, og injeksjonen skal skje svært langsomt (over to minutter). Pulmonal mikroembolisme pga. oljeoppløsninger kan i sjeldne tilfeller føre til tegn og symptomer som hoste, dyspné, malaise, hyperhidrose, brystsmerter, svimmelhet, parestesier eller synkopé. Disse reaksjonene kan oppstå under eller umiddelbart etter injeksjonene og er reversible. Pasienten skal derfor observeres under og umiddelbart etter hver injeksjon for å gjøre det mulig å oppdage mulig tegn og symptomer på pulmonal olje-mikroembolisme tidlig. Behandlingen er vanligvis støttende, for eksempel ved å gi ekstra oksygen.

Mistenkte anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon av Tozaron er rapportert.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2000 mg benzylbenzoat per 4 ml ampulle/hetteglass. Dette tilsvarer 500 mg/ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Perorale antikoagulanter

Det er rapportert at testosteron og derivater øker aktiviteten til kumarinderiverte perorale antikoagulanter. Pasienter som får perorale antikoagulanter, krever tett overvåkning, særlig når androgener innføres eller seponeres. Det anbefales økt overvåkning av protrombintid og INR-bestemmelser.

Insulin og andre antidiabetiske legemidler

Androgener kan forbedre glukosetoleransen og redusere behovet for insulin eller andre antidiabetiske legemidler hos pasienter med diabetes (se pkt. 4.4). Pasienter med diabetes mellitus bør derfor overvåkes, spesielt i begynnelsen eller på slutten av behandlingen, og ved regelmessige intervaller under behandling med Tozaron.

Samtidig bruk av testosteronbehandling og SGLT-2-hemmere (natriumglukose-kotransportør 2) har blitt knyttet til en økt risiko for erytrocytose. Siden begge stoffer kan heve hematokritverdier uavhengig av hverandre, er en kumulativ effekt mulig (se også pkt. 4.4). Det anbefales å overvåke hematokrit- og hemoglobinverdiene hos pasienter som får begge behandlingene.

Andre interaksjoner

Samtidig administrasjon av testosteron og ACTH eller kortikosteroider kan fremme utvikling av ødemer. Som en følge av dette bør disse legemidlene administreres med forsiktighet, særlig til pasienter som lider av hjerte- eller leversykdommer, eller pasienter som er predisponerte for ødem.

Interaksjon med laboratorietester: androgener kan redusere nivået av tyroksinbindende globulin, og forårsake et fall i total T4-konsentrasjoner i plasma og økt T3- og T4-resinopptak. Nivået av frie tyroidhormoner forblir imidlertid uforandret, og ingen kliniske bevis på svikt i skjoldbruskkjertelen er funnet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Substitusjonsbehandling med testosteron kan medføre reversibel redusert spermatogenese (se pkt. 4.8 og 5.3).

Graviditet og amming

Tozaron er ikke indisert til bruk hos kvinner og må ikke brukes hos gravide eller ammende kvinner (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tozaron har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Når det gjelder bivirkninger assosiert med bruk av androgener, henvises det også til pkt. 4.4.

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med Tozaron er akne og smerter på administrasjonsstedet.
Pulmonal mikroembolisme fra oljeoppløsninger kan i sjeldne tilfeller føre til symptomer og reaksjoner som hoste, dyspné, uvelhet, hyperhidrose, brystsmerter, svimmelhet, parestesier eller besvimelse. Disse reaksjonene kan oppstå under eller umiddelbart etter injeksjonen, og er reversible.
Tilfeller som firmaet eller rapportør mistenkte å være pulmonal mikroembolisme pga. olje, er rapportert i sjeldne tilfeller i kliniske studier (ved ≥ 1/10 000 og < 1/1000 injeksjoner), og etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Mistenkte anafylaktiske reaksjoner etter injeksjon med Tozaron er rapportert.

Androgener kan akselerere progresjonen av subklinisk prostatakreft og benign prostatahyperplasi.

Tabell 1 nedenfor angir bivirkninger rapportert ved bruk av testosteronundekanoat etter MedDRAs organklassesystem (MedDRA SOCs). Hyppigheten er basert på data fra kliniske studier og er definert som vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) og sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000). Bivirkningene ble registrert i 6 kliniske studier (n = 422) og ble vurdert som iallfall mulig årsakssammenheng med bruk av Tozaron.

Liste over bivirkninger

Kategorisert relativ hyppighet av bivirkninger hos menn klassifisert iht. MedDRAs organklassesystem er basert på sammenslåtte data samlet fra 6 kliniske studier, N = 422 (100,0 %), dvs. N = 302 menn med hypogonadisme behandlet med intramuskulære injeksjoner på 4 ml, og N = 120 med 3 ml testosteronundekanoat (TU) 250 mg/ml

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Vanlige: Polycytemi, økt hematokrit*, økt antall røde blodceller*, økt hemoglobin*

Forstyrrelser i immunsystemet
Mindre vanlige: Hypersensitivitet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Vanlige: Vektøkning
Mindre vanlige: Økt matlyst, økt glykosylert hemoglobin, hyperkolesterolemi, økte triglyserider i blod, økt kolesterolnivå i blod

Psykiatriske lidelser
Mindre vanlige: Depresjon, emosjonelle forstyrrelser, insomni, rastløshet, aggresjon, irritabilitet

Nevrologiske sykdommer
Mindre vanlige: Hodepine, migrene, tremor

Karsykdommer
Vanlige: Hetetokter
Mindre vanlige: Kardiovaskulær sykdom, hypertensjon, svimmelhet

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Mindre vanlige: Bronkitt, sinusitt, hoste, dyspné, snorking, dysfoni
Sjeldne: Pulmonal olje-mikroembolisme**

Gastrointestinale sykdommer
Mindre vanlige: Diaré, kvalme

Sykdommer i lever og galleveier
Mindre vanlige: Unormale leverfunksjonsverdier, økt ASAT

Hud- og underhudssykdommer
Vanlige: Akne
Mindre vanlige: Alopesi, erytem, utslett[1], pruritus, tørr hud

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Mindre vanlige: Artralgi, smerter i ekstremiteter, muskellidelse[2], stivhet i muskler og skjelett, økt kreatinfosfokinase i blod

Sykdommer i nyre og urinveier
Mindre vanlige: Redusert urinflow, urinretensjon, urinveisplager, nokturi, dysuri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Vanlige: Økt prostataspesifikt antigen, unormal prostata ved undersøkelse, godartet prostatahyperplasi
Mindre vanlige: Prostatadysplasi, prostataindurasjon, prostatitt, prostatalidelse, libidoforstyrrelse, testikkelsmerter, harde bryst, brystsmerter, gynekomasti, økt østradiolnivå, økt testosteronnivå i blodet

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Vanlige: Ulike typer reaksjoner på administrasjonsstedet[3]
Mindre vanlige: Fatigue, asteni, hyperhidrose[4]

* Respektive frekvenser er observert i forbindelse med bruk av preparater som inneholder testosteron.
** Frekvens basert på antall injeksjoner.
Det mest passende MedDRA-uttrykket som brukes til å beskrive en bestemt reaksjon er angitt. Synonymer og relaterte tilstander er ikke listet, men bør også tas i betraktning.
[1] Utslett, inkludert papuløst utslett
[2] Muskellidelse: Muskelspasmer, muskelstrekk og myalgi
[3] Ulike typer reaksjoner på administrasjonsstedet: Smerter på administrasjonsstedet, ubehag på administrasjonsstedet, pruritus på administrasjonsstedet, erytem på administrasjonsstedet, hematom på administrasjonsstedet, irritasjon på administrasjonsstedet, reaksjon på administrasjonsstedet
[4] Hyperhidrose: Hyperhidrose og nattsvette

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pulmonal mikroembolisme fra oljeoppløsninger kan i sjeldne tilfeller føre til tegn og symptomer som hoste, dyspné, malaise, hyperhidrose, brystsmerter, svimmelhet, parestesier eller synkopé. Disse reaksjonene kan oppstå under eller umiddelbart etter injeksjonene og er reversible. Tilfeller som firmaet eller rapportør mistenkte å være pulmonal mikroembolisme pga. olje, har vært rapportert i sjeldne tilfeller i kliniske studier (ved ≥ 1/10 000 og < 1/1000 injeksjoner), og etter markedsføring (se pkt. 4.4).

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene, har det vært rapportert nervøsitet, fiendtlighet, søvnapné, ulike hudreaksjoner som seboré, økt hårvekst, hyppige ereksjoner og, i svært sjeldne tilfeller gulsott under behandling med testosteronpreparater.

Behandling med høye doser testosteronpreparater vil normalt reversibelt avbryte eller redusere spermatogenesen og dermed redusere testiklenes størrelse. Testosteronsubstitusjonsbehandling av hypogonadisme kan i sjeldne tilfeller forårsake vedvarende, smertefulle ereksjoner (priapisme). Høye doser eller langvarig administrering av testosteron vil av og til øke forekomsten av vannretensjon og ødem.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det kreves ingen spesielle terapeutiske tiltak utover seponering eller dosereduksjon av legemidlet etter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Androgener, 3-oksoandrosten (4) derivater, ATC-kode: G03B A03

Testosteronundekanoat er en ester av det naturlige forekommende androgenet testosteron. Den aktive formen, testosteron, dannes ved spalting av sidekjeden.

Testosteron er det viktigste androgenet hos menn og syntetiseres hovedsakelig i testiklene og i mindre omfang i binyrebarken.

Testosteron er ansvarlig for utviklingen av maskuline karakteristika under fosterstadiet, i tidlig barndom og i puberteten, og senere for vedlikehold av de maskuline fenotype- og androgenavhengige funksjonene (f.eks. spermatogenese, aksessoriske kjønnskjertler). Det utfører også funksjoner, f.eks. i hud, muskler, skjelett, nyrer, lever, benmarg og sentralnervesystem.

Avhengig av målorganet er testosterons aktivitetsspekter i hovedsak androgent (f.eks. prostata, seminale vesikler, epididymis) eller proteinanabolsk (muskel, ben, hematopoiese, nyrer, lever).

I noen organer oppstår effekten av testosteron etter perifer omforming av testosteron til østradiol, som så bindes til østrogenreseptorer i målcellekjernen, f.eks. hypofyse-, fett-, hjerne-, ben- og testikkel-Leydig-celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tozaron er et depotpreparat av testosteronundekanoat som administreres intramuskulært, og omgår dermed førstepassasjeeffekten (”first-pass”). Etter intramuskulær injeksjon av testosteronundekanoat som oljeoppløsning, frisettes produktet gradvis fra depotet og spaltes nesten fullstendig til testosteron og undekansyre av serumesteraser. En økning i serumnivåene av testosteron til over de basale verdiene kan måles allerede én dag etter administrering.

Steady-state

Etter den første intramuskulære injeksjonen av 1000 mg testosteronundekanoat til hypogonadale menn, oppnås gjennomsnittlige C_{max}-verdier på 38 nanomol/l (11 nanog/ml) etter 7 dager. Den andre dosen ble gitt 6 uker etter den første injeksjonen, og maksimale testosteronkonsentrasjoner på cirka 50 nmol/l (15 ng/ml) ble nådd. Et konstant doseintervall på 10 uker ble opprettholdt i løpet av de neste 3 injeksjonene, og steady-state ble oppnådd mellom tredje og femte injeksjon. Gjennomsnittlige C_{max}- og C_{min}-verdier av testosteron ved steady-state var henholdsvis cirka 37 (11 ng/ml) og 16 nmol/l (5 ng/ml). Median intra- og interindividuelle variasjoner (variasjonskoeffisient, %) av C_{min}-verdier var henholdsvis 22 % (område: 9-28 %) og 34 % (område: 25-48 %).

Distribusjon

I serum hos menn er ca. 98 % av det sirkulerende testosteronet bundet til kjønnshormonbindende globulin (SHBG) og albumin. Kun den frie fraksjonen av testosteron anses å være biologisk aktiv. Etter intravenøs infusjon av testosteron til eldre menn, var eliminasjonshalveringstiden for testosteron cirka en time, og et tilsynelatende fordelingsvolum på 1,0 liter/kg ble fastsatt.

Biotransformasjon

Testosteron som genereres fra testosteronundekanoat som en følge av esterspaltning, metaboliseres og utskilles på samme måte som endogent testosteron. Undekanosyren metaboliseres ved ß-oksidasjon på samme måte som andre alifatiske karboksylsyrer. De vesentlige aktive metabolittene av testosteron er østradiol og dihydrotestosteron.

Eliminasjon

Testosteron gjennomgår omfattende hepatisk og ekstrahepatisk metabolisme. Etter administrering av radiomerket testosteron gjenfinnes ca. 90 % av radioaktiviteten i urinen i form av glukuronsyre- og svovelsyreforbindelser, og 6 % gjenfinnes i feces etter å ha gjennomgått enterohepatisk sirkulasjon. Substanser som kan påvises i urinen er androsteron og etiokolanolon. Etter intramuskulær injeksjon av dette depotproduktet, karakteriseres frigjøringshastigheten av en halveringstid på 90±40 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier har ikke vist andre effekter enn de som kan forklares ut fra hormonprofilen til Tozaron.

Testosteron har blitt funnet å være ikke-mutagen *in vitro* ved bruk av den reverserende mutasjonsmodellen (Ames test) eller ved bruk av ovarieceller fra hamster. Det er blitt funnet en forbindelse mellom androgen behandling og visse krefttyper ved studier på laboratoriedyr. Forsøksdata hos rotter har vist økt forekomst av prostatakreft etter behandling med testosteron.

Kjønnshormoner er kjent for å lette utviklingen av visse tumorer som er indusert av kjente karsinogener. Det er ikke stadfestet sammenheng mellom disse funn og den faktiske risiko hos mennesker.

Fertilitetsstudier hos gnagere og primater har vist at behandling med testosteron kan svekke fruktbarheten ved å undertrykke spermatogenesen på en doseavhengig måte.

Studier for evaluering av miljørisiko har vist at testosteronundekanoat kan utgjøre en risiko for vannmiljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzylbenzoat
Ricinusolje, renset

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampulle:
5 ml brune glassampuller (type I), som inneholder et fyllvolum på 4 ml.
Pakningsstørrelse: 1 x 4 ml.

Hetteglass:
5 ml brune hetteglass (type I) med gummipropp av bromobutyl og hette av aluminium, som inneholder et fyllvolum på 4 ml.
Pakningsstørrelse: 1 x 4 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved lave oppbevaringstemperaturer kan egenskapene til denne oljebaserte oppløsningen midlertidig endre seg (f.eks. høyere viskositet, mer uklar). Ved lave oppbevaringstemperaturer bør legemidlet tempereres til rom- eller kroppstemperatur før bruk.

Oppløsningen til intramuskulær injeksjon skal inspiseres visuelt før bruk, og kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

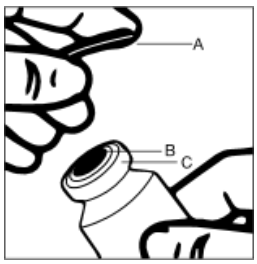
Legemidlet er kun til engangsbruk.
Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Ampulle

Åpning av ampullen (OPC-One Point-Cut):
Det er risset inn en strek på ampullen under det fargede merket, for å slippe å file der ampullen skal knekkes. Pass på at all oppløsning er i nedre del av ampullen før åpning. Bruk begge hender til å åpne. Hold nedre del av ampullen i én hånd og bruk den andre hånden til å bryte av toppen av ampullen, i retning vekk fra det fargede merket.

Hetteglass

Hetteglasset er kun til engangsbruk. Innholdet i hetteglasset skal injiseres intramuskulært umiddelbart etter at det er trukket opp i sprøyten. Fjern plastikkhetten (A), men ikke metallringen (B) eller proppen (C).



7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15212

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. januar 2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

26.05.2026