

## Tostrex

Kyowa Kirin AB

Gel 2 %

(klar, färglös till svagt gul)

*Särskilt läkemedel*

Androgen

**Aktiv substans:**

Testosteron

**ATC-kod:**

G03BA03

Läkemedel från Kyowa Kirin AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

M R<sub>s</sub> F

**FASS-text:** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-12-13.

## Indikationer

Substitutionsbehandling med testosteron mot manlig hypogonadism när testosteronbrist har bekräftats av kliniska symtom och laboratorieanalyser (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## Kontraindikationer

Tostrex 2 % gel är kontraindicerad hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- känd eller misstänkt bröst- eller prostatakarcinom

## Dosering

Dosering

*Vuxna och äldre män*

Rekommenderad startdos av Tostrex är 3 g gel (60 mg testosteron) som appliceras en gång per dag vid ungefär samma tidpunkt varje morgon. Dostitrering ska baseras på både serumnivåer av testosteron och

förekomst av kliniska symtom som har samband med androgenbrist. Hänsyn bör tas till att de fysiologiska testosteronnivåerna avtar med stigande ålder.

Den dagliga dosen bör inte överstiga 4 g gel (80 mg testosteron).

#### *Pediatrisk population*

Tostrex är inte indicerat för användning till barn och har inte utvärderats kliniskt hos män under 18 års ålder.

#### Administreringssätt

För kutant bruk

Dosen kan appliceras på buken (hela dosen över ett område på minst 10 gånger 30 cm) eller på **båda** lårens insida (halva dosen över ett område på minst 10 gånger 15 cm på varje lårs insida). Daglig växling mellan buken och lårens insidor rekommenderas för att minimera reaktioner på appliceringsstället. Gelen appliceras på ren, torr, intakt hud. Gelen gnids in försiktigt med ett finger tills den är torr, därefter skall appliceringsstället täckas, helst med löst sittande plagg. Händerna bör därefter tvättas med tvål och vatten.

Varje fullständig nedpressning av behållarens kolv ger ett halvt gram gel (10 mg testosteron). För att erhålla en fullständig första dos måste behållarens doseringspump förberedas. Det gör du genom att hålla behållaren upprätt och långsamt trycka ned pumpen ordentligt upprepade gånger tills gelen börjar synas. Tryck ned pumpen ytterligare sex gånger. Kasta bort all gel som tryckts ut. Doseringspumpen behöver bara förberedas innan första dosen. Behållaren ska förvaras i upprätt läge mellan användningar.

I tabell 1 nedan visas mängden gel som dispenserar när pumpen är förberedd samt mängden testosteron som appliceras på huden vid ett visst antal kolvtryck.

**TABELL 1: Dos av Tostrex som dispenserar när pumpen är förberedd**

| Antal tryck | Mängd gel (g) | Mängd testosteron som appliceras på huden (mg) |
|-------------|---------------|------------------------------------------------|
| 1           | 0,5           | 10                                             |
| 2           | 1             | 20                                             |
| 4           | 2             | 40                                             |
| 6           | 3             | 60                                             |
| 8           | 4             | 80                                             |

Patienter som tvättar sig på morgonen ska applicera Tostrex efter tvättning, badning eller duschning.

Tostrex får ej appliceras på genitalierna.

#### *Behandlingskontroll*

Testosteronkoncentration i serum bör mätas cirka 14 dagar efter insättningen av behandlingen för att garantera korrekt dosering. Blodprov för mätning av serumtestosteronkoncentrationen skall tas 2 timmar efter applicering av Tostrex. Om testosteronkoncentrationen i serum ligger mellan 5,0 och 15,0 µg/l, bör dosen inte ändras från 3 g/dag. Om testosteronkoncentrationen i serum ligger under 5,0 µg/l, bör dosen ökas till 4 g/dag (80 mg testosteron). Om testosteronkoncentrationen är över 15,0 µg/l, bör dosen reduceras till 2 g/dag (40 mg testosteron). Mindre dosjusteringar om 0,5 g gel (10 mg testosteron) kan göras vid behov.

På grund av varierande analysvärden mellan olika diagnostiska laboratorier, bör alla testosteronmätningar utföras på samma laboratorium.

Det finns begränsad erfarenhet av behandling av män som är äldre än 65 år med Tostrex.

Inga formella studier har genomförts med produkten på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

## Varningar och försiktighet

Tostrex ska endast användas för behandling av ospecifika symtom som tyder på hypogonadism om testosteronbrist har konstaterats och annan etiologi till symtomen har uteslutits. Testosteroninsufficiens ska klart ha påvisats genom kliniska fynd och bekräftats genom två separata blodtestosteronmätningar innan någon substitutionsbehandling med testosteron påbörjas, inklusive Tostrexbehandling.

Behandling med testosteron kan hos patienter med svår hjärt-, lever- eller njursvikt eller med ischemisk hjärtsjukdom ge upphov till svåra komplikationer kännetecknade av ödem med eller utan kronisk hjärtinsufficiens. Behandlingen måste upphöra omedelbart om sådana komplikationer inträffar.

Testosteron kan orsaka blodtrycksstegring och Tostrex ska användas med försiktighet hos män med hypertoni .

Testosteronnivån ska kontrolleras vid behandlingsstart och med regelbundna intervall under behandlingen. Läkaren ska justera dosen individuellt för att säkerställa att eugonadala testosteronnivåer upprätthålls.

Hos patienter som står på långsiktig androgenbehandling ska även följande laboratorievärden kontrolleras regelbundet: hemoglobin och hematokrit, leverfunktionstester och lipidprofil.

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet och effekt vid användning av Tostrex hos patienter över 65 år. Det råder för närvarande inte konsensus om åldersspecifika referensvärden för testosteron. Hänsyn bör emellertid tas till att de fysiologiska testosteronhalterna i serum sjunker med stigande ålder.

Tostrex är ej indicerat för behandling av manlig sterilitet eller impotens.

Innan substitutionsbehandling med testosteron påbörjas måste alla patienter genomgå en grundlig undersökning för att utesluta risken för befintlig prostatacancer. Noggrann och regelbunden kontroll av prostatakörtel och bröst måste utföras i enlighet med rekommenderade metoder (digital rektalundersökning och bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum) hos patienter som får testosteronbehandling. Kontroller bör utföras minst varje år eller två gånger om året hos äldre patienter och riskpatienter (de med kliniska eller ärftliga faktorer).

Androgener kan påskynda utveckling av subklinisk prostatacancer och benign prostatahyperplasi.

Det har inte genomförts några studier för att visa effekten och säkerheten med detta läkemedel hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Därför ska substitutionsbehandling med testosteron användas med försiktighet hos dessa patienter.

Testosteronbehandling av män med hypogonadism kan förstärka sömnapné hos vissa patienter, i synnerhet de med riskfaktorer som obesitas eller kronisk lungsjukdom.

Försiktighet bör iakttas för patienter med skelettmastaser på grund av risken för att hyperkalcemi/hyperkalcuri utvecklas av androgenbehandlingen. Regelbunden kontroll av kalciumkoncentrationerna i serum hos dessa patienter rekommenderas.

Tostrex bör användas med försiktighet till patienter med epilepsi och migrän eftersom dessa tillstånd kan förvärras.

Förbättrad insulinkänslighet kan uppstå hos patienter som behandlas med androgener och som uppnår normala testosteronkoncentrationer i plasma efter substitutionsbehandling.

Allmänt: Vissa kliniska tecken kan tyda på för kraftig androgenexponering, vilket kräver dosjustering. Läkaren bör instruera patienter att rapportera följande:

- Irritabilitet, nervositet, viktökning.
- Alltför ofta förekommande eller ihållande erektioner.
- Illamående, kräkning, förändrad hudfärg eller svullnad kring fotlederna.
- Andningsstörningar, inklusive korta andningsstillestånd under sömnen.

Om patienten utvecklar en allvarlig reaktion på appliceringsstället, bör behandlingen omprövas och vid behov avbrytas.

Idrottsutövare skall informeras om att Tostrex innehåller en aktiv substans (testosteron) som kan ge positivt resultat vid dopingtest. Androgener är inte lämpliga för att öka muskelutvecklingen hos friska individer eller för att öka den fysiska förmågan.

Tostrex ska inte användas av kvinnor på grund av de möjliga viriliserande effekterna.

#### *Koagulationsrubbningar*

Testosteron ska användas med försiktighet hos patienter med trombofili eller riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE), då studier och rapporter efter lansering har visat på trombotiska händelser (t.ex. djup ventrombos, lungemboli, okulär trombos) hos dessa patienter. Hos patienter med trombofili har fall av VTE rapporterats även under antikoagulationsbehandling därav ska fortsatt testosteronbehandling efter den första trombotiska händelsen utvärderas noggrant. Vid fortsatt behandling ska ytterligare åtgärder tas för att minimera den individuella VTE-risken.

#### *Möjlig överföring*

Om inga försiktighetsåtgärder vidtas, kan testosterongel överföras till andra personer vid tät hudkontakt, vilket medför förhöjda testosteronnivåer i serum och eventuella biverkningar (t.ex. ansikts- och/eller kroppsbehåring, mörkare röst, oregelbundna menstruationscykler) vid upprepade kontakt (oavsiktlig androgenisering).

Läkaren bör noga informera patienten om risken för testosteronöverföring och om säkerhetsföreskrifter (se nedan). Tostrex ska inte förskrivas till patienter med stor risk för att inte följa säkerhetsföreskrifterna (t.ex. svår alkoholism, drogmissbruk, allvarliga psykiska rubbningar).

Överföring undviks genom att bära kläder som täcker appliceringsområdet eller genom att bada eller duscha före kontakt.

Till följd av detta rekommenderas följande försiktighetsåtgärder:

#### *För patienten:*

- tvätta händerna med tvål och vatten efter applicering av gelen,
- täck appliceringsområdet med kläder när gelen har torkat,
- bada eller duscha före situationer där denna typ av kontakt förväntas.

#### *För sjukvårdaren eller hemvårdaren*

- om Tostrex appliceras på en patient av en sjukvårdare eller hemvårdare ska de bära lämpliga engångshandskar,
- handskarna ska vara resistent mot alkohol eftersom gelen innehåller både etanol och isopropylalkohol som underlättar genomträngning av testosteron.

#### *För personer som inte behandlas med Tostrex:*

- om det sker kontakt med ett appliceringsområde som inte har tvättats eller täckts med kläder, tvättas det hudområde där testosteron kan ha överförts med tvål och vatten så snart som möjligt,
- rapportera om det uppstår tecken på kraftig androgenexponering, såsom akne eller förändrad behåring.

För att garantera partnerns säkerhet bör patienten rådas att exempelvis vänta minst fyra timmar mellan applicering av Tostrex och sexuellt umgänge, att bära kläder som täcker appliceringsområdet vid kontakttillfället eller att bada eller duscha före sexuellt umgänge.

Dessutom rekommenderas att patienten bär kläder som täcker appliceringsområdet vid kontakt med barn för att undvika risken att kontaminera barnens hud.

Gravida kvinnor måste undvika kontakt med appliceringsställen med Tostrex. Om partnern blir gravid måste patienten vara extra noga med de försiktighetsåtgärder vid användning som beskrivs ovan (se även avsnitt Graviditet).

Absorptionsstudier av testosteron hos patienter behandlade med Tostrex tyder på att patienten bör vänta med att duscha eller bada i minst två timmar efter applicering av gelen.

Tostrex innehåller butylhydroxytoluen (E321) som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation i ögon och slemhinnor.

Detta läkemedel innehåller upp till 1400 mg propylenglykol per dosenhet, motsvarande 350 mg/g.

## **Interaktioner**

När androgener ges samtidigt med antikoagulanter, kan antikoagulanteffekten öka. Patienter som får orala antikoagulanter behöver monitoreras noga, i synnerhet när androgenbehandlingen börjar, slutar eller då dosen av Tostrex ändras.

Den samtidiga administreringen av testosteron och ACTH eller kortikosteroider kan öka ödembildningen; alltså bör dessa läkemedel administreras med varsamhet, i synnerhet till patienter med hjärt-, njur- eller leversjukdom.

Interaktioner vid laborietester: Androgener kan sänka koncentrationerna av tyroxinbindande globulin, vilket resulterar i sänkta totala serumkoncentrationer av T4 och ökat resinupptag av T3 och T4. Dock förblir

fria tyreoideahormonkoncentrationer oförändrade och det finns ingen klinisk evidens för tyreoideadysfunktion.

## Graviditet

Tostrex är endast avsett att användas av män.

Tostrex är ej indicerat för gravida eller ammande kvinnor. Studier på kvinnor saknas.

Gravida kvinnor ska undvika all kontakt med hud behandlad med Tostrex (se avsnitt Varningar och försiktighet). Tostrex kan ge upphov till negativa, viriliserande effekter på fostret. I händelse av kontakt med behandlad hud ska området tvättas, så snart som möjligt, med tvål och vatten.

## Amning

Tostrex är endast avsett att användas av män.

Tostrex är ej indicerat för ammande kvinnor. Studier på kvinnor saknas.

## Trafik

Inga studier på förmåga att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

## Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i en kontrollerad klinisk studie (upp till 4 g Tostrex) var reaktioner på appliceringsstället (application site reactions, ASR, 26 %) inklusive: parestesi, xeros, pruritus och utslag eller erytem. De flesta av dessa reaktioner var lindriga eller måttliga och minskade eller försvann, trots fortsatt applicering.

Alla rapporterade biverkningar med misstänkt samband med behandlingen anges nedan efter klass och frekvens mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) och sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ )).

| Organsystem                                                 | Mycket vanlig<br>( $\geq 1/10$ )   | Vanliga<br>( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                              |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet                                     |                                    | Förhöjt hematokrit, ökat antal röda blodkroppar, förhöjt hemoglobin |
| Endokrina systemet                                          |                                    | Ökad behåring av manlig distributionstyp                            |
| Blodkärl                                                    |                                    | Hypertoni                                                           |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          |                                    | Gynekomasti                                                         |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Reaktioner vid appliceringsområdet | Perifert ödem                                                       |
| Undersökningar                                              |                                    | Ökning av prostataspecifikt antigen (PSA)                           |

Hyperglykemi rapporterades som en biverkning hos två patienter som hade en anamnes med diabetes mellitus.

Gynekomasti utvecklas hos 1,5 % av de patienter som behandlas med testosteron för hypogonadism och kan kvarstå.

Enligt litteraturen har andra kända biverkningar rapporterats efter testosteronbehandling och anges i följande tabell:

| Organsystem                                                 | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metabolism och nutrition                                    | Viktökning, elektrolytförändringar (retention av natrium, klorid, kalium, kalcium, oorganiskt fosfat och vatten) vid hög dos och/eller långvarig behandling.                                                                                                                                                                                                                                         |
| Centrala och perifera nervsystemet                          | Nervositet, fientlighet, depression.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     | Sömnapné.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Magtarmkanalen                                              | Illamående.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lever och gallvägar                                         | I mycket sällsynta fall gulsot och avvikande leverfunktionstester.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hud och subkutan vävnad                                     | Olika hudreaktioner kan uppstå, inklusive akne, seborré och hårfall (alopeci).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | Muskelkramp, muskelsmärta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Förändrad libido, ökad frekvens av erektioner; behandling med höga doser av testosteronpreparat stoppar eller minskar vanligen reversibelt spermatogenesisen, och minskar därigenom testiklarnas storlek. Substitutionsbehandling med testosteron mot hypogonadism kan i sällsynta fall orsaka ihållande, smärtsamma erektioner (priapism), prostataavvikelse, prostatacancer*, urinvägsobstruktion. |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Höga doser eller långvarig administrering av testosteron ökar ibland förekomsten av vattenretention och ödem; överkänslighetsreaktioner kan förekomma.                                                                                                                                                                                                                                               |

\* Data angående risken för prostatacancer i samband med testosteronbehandling är ofullständiga.

Andra sällsynta kända biverkningar i samband med alltför höga doser av testosteron innefattar hepatiska neoplasmer.

På grund av hjälpämnen (butylhydroxytoluen och propylenglykol) som finns i produkten, kan applicering på huden ge irritation och torr hud, vilket vanligen avtar med tiden.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Det finns ett enda rapporterat fall av akut överdosering efter parenteral administrering av testosteronenantat i litteraturen. Detta resulterade i testosteronkoncentrationer på upp till 114,0 µg/l vilket ledde till en cerebrovaskulär incident. Oralt intag av Tostrex resulterar inte i kliniskt signifikanta testosteronkoncentrationer på grund av omfattande förstapassagemetabolism. Det är osannolikt att sådana testosteronnivåer i serum kan uppnås genom transdermal administrering.

Behandling av transdermal överdosering sker genom att man tvättar appliceringsstället med tvål och vatten så snart som möjligt, avbryter appliceringen av Tostrex och behandlar eventuella symtom.

## Farmakodynamik

Endogena androgener som utsöndras av testiklarna, i huvudsak testosteron, och dess huvudmetabolit dihydrotestosteron (DHT) svarar för utvecklingen av externa och interna manliga könsorgan och för uppehållande av sekundära könskaraktäristika (stimulering av hårväxt, röstförändring i målrottet, och utvecklingen av libido). De har en generell effekt på proteinanabolism, påverkar utveckling av skelettmuskulatur och distribution av kroppsfett, minskar urinutsöndringen av kväve, natrium, kalium, klor, fosfater och vatten.

Testosteron påverkar inte utvecklingen av testiklarna, men reducerar hypofysens utsöndring av gonadotropin.

Effekterna av testosteron på vissa målorgan uppkommer efter en perifer omvandling av testosteron till östradiol, vilket därefter binds till östrogenreceptorerna i målcellens kärna, t.ex. i hypofys, fettväv, hjärna, benväv och Leydigceller i testikeln.

## Farmakokinetik

### *Absorption*

Tostrex är en hydroalkoholformulering som torkar snabbt när den gnids in i huden. Huden fungerar som depå för den fördröjda frisättningen av testosteron i den systemiska cirkulationen. Testosteronabsorption till blodet fortsätter under hela dosintervallet på 24 timmar, med koncentrationer signifikant över basnivån hela tiden. Storlekar på mellan 200 och 800 cm<sup>2</sup> på appliceringsytorna har inte visats ha någon kliniskt relevant inverkan på testosteronkoncentrationerna i serum.

Applicering på lårens insidor och på buken resulterar i jämförbara testosteronkoncentrationer i serum.

Biotillgängligheten för Tostrex uppskattas till 12 %. Användning av 3 g gel dagligen under 6 månader resulterar i serumtestosteronkoncentrationer med tidsmedelvärde på  $5,0 \pm 2,0$  µg/l och individuella minimikoncentrationer på  $3,0 \pm 1,0$  µg/l och maximikoncentrationer på  $12,0 \pm 7,0$  µg/l.

### *Distribution*

Cirka 40 % av testosteronet i plasma är bundet till könshormonbindande globulin (SHBG), 2 % förblir obundet (fritt) och resten är löst bundet till albumin och andra proteiner. Albuminbundet testosteron dissocierar lätt och anses vara biologiskt aktivt. Bindningen till SHBG är däremot stark. Koncentrationen av biologiskt aktivt testosteron i serum utgörs därför av de obundna och albuminbundna andelarna.

### *Metabolism*

De viktigaste aktiva metaboliterna av testosteron är östradiol och DHT. DHT binds med större affinitet till SHBG än testosteron. DHT metaboliseras ytterligare till 3-α och 2-β androstanediol.

### *Utsöndring*

Cirka 90 % av en testosterondos som ges intramuskulärt utsöndras i urinen som glukuronsyra- och sulfatkonjugater av testosteron och dess metaboliter; cirka 6 % av en dos utsöndras i faeces, huvudsakligen i okonjugerad form.

## Prekliniska uppgifter

Toxikologiska studier har inte visat andra effekter än de som kan förklaras med hormonprofilen hos Tostrex.

Testosteron har *in vitro* visat sig vara icke-mutagen med den indirekta mutationsmetoden (Ames test) eller hamsterovarieceller. Man har funnit ett samband mellan androgenbehandling och vissa cancerformer hos försöksdjur. Experimentella data från råttor har visat ökad förekomst av prostatacancer efter behandling med testosteron. Det är känt att könshormoner gynnar utvecklingen av vissa tumörer som induceras av kända karcinogena ämnen. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte känd.

Fertilitetsstudier på gnagare och primater har visat att behandling med testosteron kan försämra fertiliteten genom att på ett dosberoende sätt hämma spermatogenesisen.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ett gram gel innehåller 20 mg testosteron. Ett tryck på behållarens kolv ger 0,5 g gel innehållande 10 mg testosteron.

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Ett gram gel innehåller 1 mg butylhydroxytoluen.

Ett gram gel innehåller 350 mg propylenglykol.

### Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol  
Etanol, vattenfri  
Isopropylalkohol  
Oljesyra  
Karbomer 1382  
Trolamin  
Butylhydroxytoluen (E321)  
Vatten, renat  
Saltsyra (för pH-justering)

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för testosteron är framtagen av företaget Bayer för Androgel®*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av testosteron kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Testosteron bryts ned långsamt i miljön.  
Bioackumulering: Testosteron har hög potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Testosterone, testosterone undecanoate

Testosterone enanthate is an ester of testosterone and a long fatty acid. The biological active moiety of this compound is testosterone. Therefore, this classification is based on testosterone.

Hazardous environmental properties: "Risk of environmental impact of testosterone cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data".

Degradation: "Testosterone" is slowly degrading in the environment.

Bioaccumulation: "Testosterone" has a high potential for bioaccumulation.

## Detailed background information

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

In order to normalize testosterone undecanoate on testosterone units, the sales volume was adjusted to the molecular weight of testosterone:

|                          |             |      |
|--------------------------|-------------|------|
| Testosterone             | 288.4 g/Mol | --   |
| Testosterone undecanoate | 456.7 g/Mol | 0.63 |

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

Where:

A = 150.84 kg testosterone equivalents as the total of 115.78 kg testosterone and 35.06 kg testosterone undecanoate (total sales data in Sweden in 2019 from IQVIA database).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default (1))

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default (1))

Based on this formula and data the PEC was calculated as 0.023 µg/L.

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

##### Ecotoxicological studies

*Algae (Desmodesmus subspicatus):*

NOEC 72 h (growth inhibition, growth rate)  $\geq 1$  mg/L (saturated solution) (OECD TG 201). (2)

*Crustacean:*

Acute toxicity (waterflea *Daphnia magna*):

EC50 48 h (immobilization)  $> 1.8$  mg/L (saturated solution) (OECD TG 202). (3)

There is no data on chronic toxicity to crustaceans or fish.

#### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Since no data on fish or any chronic aquatic hazard data are available, the risk of environmental impact of testosterone cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

## Degradation

### Biotic degradation

*Ready degradability:* not ready biodegradable

Testosterone enantate was studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test according to guideline OECD TG 301F (4). It was degraded to 60 % after 28 days. The degradation, however, proceeded slowly and did not fulfill the ready degradability criteria of OECD TG 301.

### Abiotic degradation

*Hydrolysis:*

Testosterone enantate has a hydrolytical half-life of 218-374 days at pH 9 and 25°C and is stable at pH values  $\leq 7$ . (5)

*Justification of chosen degradation phrase:*

Since the biodegradation rate was 60% in a ready biodegradation test, but the stringent criteria for ready biodegradability was not met, and the substance is hydrolytically stable, the phrase "Testosterone is slowly degraded in the environment" is justified.

## Bioaccumulation

*Partitioning coefficient:*

Log  $K_{OW}$  of 7 at pH 7 and 25°C for testosterone enantate (Shake flask method, OECD TG 117). (6)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

As the log  $K_{OW}$  is 7, the phrase "testosterone has a high potential for bioaccumulation" is justified.

## Excretion (metabolism)

Testosterone is only to a small extent excreted unchanged (7). Conjugates such as glucuronides and sulphates as well as androsterone and etiocholanolone were identified (8).

## PBT/vPvB assessment

A conclusion on PBT properties is not possible as data on chronic toxicity is missing. The substance is unlikely to be vPvB as a high percentage of biodegradation (failing the criteria for ready biodegradation) was observed.

## References

- (1) ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- (2) Growth inhibition test of testosterone enantate (ZK5137) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20020330, report no. A18033 (2006)
- (3) Acute immobilization of testosterone enantate (ZK5137) with *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TXST20020331, report no. A18429 (2005)
- (4) Study on the biodegradability of testosterone enantate (ZK5137) in the manometric respiration test. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX20020321, report no. A14328 (2002)
- (5) Testosterone enantate/ ZK00005137/Report on physicochemical properties/Estimation of hydrolytic stability on basis of hydrolytic behavior of structurally similar compounds. Analytical Development Physical Chemistry, Schering AG, study no. 1274, report no. A 09814 (1999)
- (6) Bayer AG Safety data sheet according to Regulation (EC) No. 1907/2006, No. 122000004039 Testosterone Enanthate Version 10.0 Revision Date 01.02.2016
- (7) Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier Health Sciences. pp. 711 (2015)
- (8) Cumming DC, Wall SR. Non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone as a marker for hyperandrogenism. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 61 (5): 873-6 (1985)

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

2 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla eller frysas

Förvara behållaren upprätt efter öppnandet.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Gel.

Klar, färglös till svagt gul gel.

## Förpackningsinformation

Gel 2 % (klar, färglös till svagt gul)

60 gram behållare med dospump, 380:09, F