

Testavan

Ferring

Transdermal gel 20 mg/g

(Homogen, genomskinlig till lätt opaliserande gel.)

Särskild receptblankett krävs

Androgener

Aktiv substans:

Testosteron

ATC-kod:

G03BA03

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-04-11

Indikationer

Substitutionsbehandling med testosteron mot hypogonadism hos män, när testosteronbrist har bekräftats genom kliniska symtom och laboratorieanalyser.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, propylenglykol, eller mot något hjälpämne
- Känd eller misstänkt bröst- eller prostatakarcinom.

Dosering

Vuxna män

Den rekommenderade startdosen för Testavan är 23 mg testosteron (ett tryck på pumpen) som appliceras en gång dagligen. För att säkerställa en korrekt dosering ska serumtestosteronnivåerna mätas och dosen titreras med jämna mellanrum, för att bibehålla eugonadala serumtestosteronnivåer.

Serumtestosteronnivån ska mätas 2-4 timmar efter dosering ungefär 14 dagar samt 35 dagar efter påbörjad behandling, eller efter dosjustering. Om serumtestosteronkoncentrationen ligger under 17,3 nmol/l (500 ng/dl), kan den dagliga Testavan-dosen ökas med ett pumptryck. Om serumtestosteronkoncentrationen överstiger 36,4 nmol/l (1 050 ng/dl), kan den dagliga Testavan-dosen minskas med ett pumptryck.

Dostitrering bör baseras på både serumtestosteronnivåer och förekomst av kliniska tecken och symtom relaterade till testosteronbrist.

Äldre

Samma dos som för vuxna. Hänsyn bör dock tas till att de fysiologiska testosteronnivåerna avtar med stigande ålder.

Högsta, rekommenderade dos

Den högsta rekommenderade dosen är 69 mg testosteron per dag, vilket motsvarar 3 pumptryck.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Det har inte genomförts några studier för att visa effekt och säkerhet med detta läkemedel hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Därför ska substitutionsbehandling med testosteron användas med försiktighet hos dessa patienter. Efter behandling med Testavan, är testosteronnivåerna liknande för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion som hos de med normal njurfunktion (se farmakodynamik).

Kvinnlig population

Testavan är inte indicerat för användning hos kvinnor.

Pediatrik population

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

Administreringsätt

Transdermal användning.

Testavan är en gel, som ska appliceras på överarm och axel, med applikatorn. Patienterna bör instrueras om att inte applicera Testavan med fingrar eller händer.

Förberedelse av ny pump

För att säkerställa korrekt dosering, ska patienterna instrueras att förbereda varje ny pump innan den används för första gången, genom att trycka ner pumphuvudet helt över ett papper tills gel kommer ut. Kassera den första gelen och gel från ytterligare 2 pumptryck och kassera på ett säkert sätt det använda papperet.

Administrering

Testavan ska appliceras en gång dagligen ungefär vid samma tidpunkt, helst på morgonen, på ren, torr och intakt hud på överarm och axel med hjälp av applikatorn. En lägre dos av Testavan tas upp vid administrering på mage eller lår, därför rekommenderas det inte att byta appliceringsställe.

För att applicera gelen, efter borttagning av applikatorlocket, ska pumphuvudet tryckas ner hela vägen en gång över applikatorhuvudet. Patienterna bör instrueras om att endast göra ett pumptryck i taget. Applikatorn ska användas för att sprida gelen jämnt över den maximala ytan på en överarm och axel och noga se till att inte få någon gel på händerna. När mer än ett pumptryck krävs för att uppnå den dagliga dosen, upprepas proceduren på den andra överarmen och axeln.

Dos	Appliceringsmetod
23 mg (1 pumptryck)	Applicera ett pumptryck på en överarm och axel.
46 mg (2 pumptryck)	Applicera ett pumptryck på en överarm och axel. Upprepa för att applicera ett pumptryck på den andra överarmen och axeln.
69 mg (3 pumptryck)	Applicera ett pumptryck på en överarm och axel.

	<p>Upprepa för att applicera ett pumptryck på den andra överarmen och axeln.</p> <p>Upprepa igen för att applicera det tredje pumptrycket på den första överarmen och axeln.</p>
--	--

Rengöring av applikatorn

Efter användning ska applikatorn rengöras med ett mjukt papper och skyddslocket ska sättas tillbaka på applikatorn. Det använda papperet ska kasseras på ett säkert sätt och produkten ska förvaras säkert utom räckhåll för barn.

Efter administrering

Om gelen vidrörts med händerna under appliceringen ska patienterna instrueras att tvätta händerna med vatten och tvål omedelbart efter applicering av Testavan.

Patienterna ska rådas att låta applikationsstället torka helt innan de klär på sig.

Patienterna ska rekommenderas att vänta minst 2 timmar innan dusch, simning eller bad, för att förhindra minskad testosteronabsorption (se Varningar och försiktighet).

Använd kläder som alltid täcker applikationsstället för att förhindra oavsiktlig överföring till andra.

Varningar och försiktighet

Testavan ska endast användas om manlig hypogonadism har bekräftats och om annan etiologi som ger symtom har kunnat uteslutas innan behandlingen påbörjas. Testosteronbrist måste tydligt påvisas genom kliniska symtom (regression av sekundära sexuella egenskaper, förändring av kroppssammansättning, asteni,

nedsatt libido, erektil dysfunktion etc.) och denna måste bekräftas genom 2 separata blodtestosteronmätningar, innan man påbörjar substitutionsbehandling med testosteron, inbegripet Testavanbehandling.

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).

Testosteronnivån ska kontrolleras vid behandlingsstart och med regelbundna intervaller under behandlingen. Läkaren ska justera dosen individuellt för att säkerställa att eugonadala testosteronnivåer upprätthålls. Vissa kliniska tecken: irritabilitet, nervositet, viktökning, långvariga eller frekventa erektioner kan indikera överdriven androgenexponering som kräver dosjustering.

Androgener kan påskynda utveckling av subklinisk prostatacancer och benign prostatahyperplasi.

Testavan ska användas med försiktighet hos cancerpatienter med risk för hyperkalcemi (och åtföljande hyperkalciuri) på grund av skelettmetastaser. Regelbunden kontroll av serumkalciumpkoncentration hos dessa patienter rekommenderas.

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

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet och effekt vid användning av Testavan 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.

Testosteron kan orsaka en ökning av blodtrycket och Testavan ska användas med försiktighet hos män med högt blodtryck.

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. I dessa fall måste behandlingen upphöra omedelbart.

Koagulationsrubbningar:

Testosteron ska användas med försiktighet hos patienter med trombofili, eftersom det har förekommit fall med trombotiska händelser hos dessa patienter under testosteronbehandling i studier och rapporter efter marknadsföringsgodkännande.

Testosteron bör användas med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, epilepsi och migrän eftersom dessa tillstånd kan förvärras.

Det finns publicerade rapporter om ökad risk för sömnapné hos hypogonadala män som behandlas med testosteronestrar, i synnerhet hos de med riskfaktorer som övervikt eller kronisk lungsjukdom.

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

Hos patienter som får långvarig androgenbehandling bör följande parametrar också övervakas regelbundet: hemoglobin och hematokrit, leverfunktionstester och lipidprofil.

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

Eftersom dusch eller bad efter administrering av Testavan minskar testosteronnivåerna rekommenderas patienterna att inte duscha eller bada under minst 2 timmar efter applicering av Testavan. Om patienten duschar eller badar inom 2 timmar efter gelapplikationen kan absorptionen av testosteron minska.

Testavan innehåller propylenglykol, vilket kan orsaka hudirritation.

Alkoholbaserade produkter inklusive Testavan är brandfarliga. Undvik därför eld, flammor eller rökning tills gelen har torkat.

Möjlig överföring

Om inga försiktighetsåtgärder vidtas, kan testosterongel överföras till andra personer vid nära hudkontakt, vilket medför förhöjda testosteronnivåer i serum och eventuella biverkningar (t.ex. ansikts- och/eller kroppsbehåring, akne, djupare röst, oregelbundna

menstruationscykler) vid upprepade kontakt (oavsiktlig androgenisering).

Läkaren bör noga informera patienten om risken för testosteronöverföring och om säkerhetsföreskrifter (se nedan). Testavan 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:

- använd applikatorn vid administrering för att minska risken för sekundär exponering för testosteron.
- om gelen har vidrörts med händerna under appliceringen, tvätta händerna noga med tvål och vatten efter applicering av gelen.
- täck appliceringsområdet med kläder så snart gelen har torkat.
- bada eller duscha innan situationer där hudkontakt med andra personer kan förväntas.

För personer som inte behandlas med Testavan:

- vid 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 partners säkerhet bör patienten rådas att till exempel bära en t-shirt som täcker appliceringsområdet vid kontakttillfället eller att duscha före sexuellt umgänge.

Dessutom rekommenderas att patienten bär en T-shirt som täcker appliceringsområdet vid kontakt med barn för att undvika risken att kontaminera barnens hud.

Gravida kvinnor måste undvika kontakt med appliceringsställen för Testavan. Om partnern blir gravid måste patienten vara extra noga med de försiktighetsåtgärder vid användning som beskrivs ovan.

Patienter ska rådas att minimera användningen av kroppslotion och solskyddsmedel på applikationsområdet, under och strax efter appliceringen av Testavan gel.

Interaktion med laboratorieanalyser: androgener kan reducera nivåerna av tyroxinbindande globulin vilket leder till en sänkning av totala tyroxin (T4) plasmakoncentrationen och ett ökat resinupptag av trijodtyronin (T3) och (T4.) Nivåerna av fria tyreoidhormoner förblir emellertid opåverkade och det föreligger inga kliniska tecken på sköldkörtelinsufficiens.

Interaktioner

När androgener ges samtidigt med antikoagulanter kan antikoagulanteffekten öka. Patienter som får orala antikoagulanter behöver monitoreras noga med avseende på internationell normaliserad kvot (INR), i synnerhet när androgenbehandlingen börjar eller avslutas.

Den samtidiga administreringen av testosteron med adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) eller kortikosteroider kan öka risken för ödembildning; alltså bör dessa läkemedel administreras med varsamhet, i synnerhet hos patienter med hjärt-, njur- eller leversjukdom.

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

Interaktionsstudier med kroppslotion och solskyddsmedel har inte utförts.

Graviditet

Testavan är endast avsett att användas av män.

Gravida kvinnor ska undvika hudkontakt med applikationsställen för Testavan (se Varningar och försiktighet).

Om ett oduschat eller avklätt hudområde på vilket Testavan har applicerats kommer i direkt kontakt med huden hos en gravid kvinna, ska kontaktområdet på kvinnan omedelbart tvättas med tvål och vatten.

Testosteron kan inducera viriliserande effekter på fostret.

Amning

Testavan är endast avsett att användas av män.

Fertilitet

Inga kliniska prövningar har utförts med Testavan för bedömning av fertilitet hos män. Testavan kan reversibelt reducera spermatogenesisen (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

Testavan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

a. *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska studier, fas 2 och fas 3, som varade upp till 9 månader, var reaktioner på administreringsstället (4 %) inklusive: utslag, erytem, klåda, dermatit, torrhet och hudirritation. Majoriteten av dessa biverkningar var milda till måttliga i svårighetsgrad.

b. *Tabell med sammanfattning av biverkningar*

Biverkningar som har rapporterats i fas 2 och fas 3 studier är listade i tabellen nedan. Alla misstänkta biverkningar är sorterade enligt organsystemklass och följande frekvens: vanliga (>1/100 till <1/10); mindre vanliga (>1/1000, 1/100);.

Organsystem	Vanliga (>1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (>1/1000, 1/100)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på administreringsstället (inklusive: utslag, erytem, klåda, dermatit, torrhet och hudirritation)	
Undersökningar	Förhöjning av triglycerider i blodet/hypertriglyceridemi, förhöjt PSA, förhöjd hematokrit,	Förhöjt hemoglobin

Enligt litteratur och spontan rapportering från testosterongeler, anges andra kända biverkningar i tabellen nedan:

Organsystem	Biverkningar - Preferred term
Blodet och lymfsystemet	Polycytemi, anemi
Psykiska störningar	Sömnlöshet, depression, ångest, aggression, nervositet, fientlighet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, parestesi
Blodkärl	Värmevallningar (vasodilation), djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, sömnapné
Magtarmkanalen	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Olika hudreaktioner kan förekomma inklusive akne, seborré och skallighet (alopeci), svettning, hypertrikos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta, muskelkramper
Njuror och urinvägar	Oförmåga att urinera, urinvägsobstruktion
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Gynekomasti, ökad frekvens av erektioner, testikelavvikelse, oligospermi,

	<p>godartad prostatahyperplasi, libidoförändringar (behandling med höga doser testosteronpreparat stoppar eller minskar vanligen reversibelt spermatogenesisen, och minskar därmed testiklarnas storlek; substitutionsbehandling med testosteron mot hypogonadism kan i sällsynta fall orsaka ihållande, smärtsamma erektioner (priapism), prostataavvikelse, prostatacancer *)</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p>Asteni, malaise, reaktion på applikationsstället.</p> <p>Höga doser eller långvarig administrering av testosteron ökar ibland förekomsten av vattenretention och ödem; överkänslighetsreaktioner kan förekomma.</p>
Undersökningar	<p>Viktökning, förhöjt PSA, förhöjd hematokrit, ökat antal röda blodkroppar eller förhöjt hemoglobin</p>
Metabolism och nutrition	<p>Elektrolytiska rubbningar (retention av natrium, klor,</p>

	kalium, kalcium, oorganiskt fosfat och vatten) vid höga doser och/eller längre behandling.
Lever och gallvägar	Gulsot och avvikelser i leverfunktionstest.

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

På grund av alkoholinnehållet i produkten kan frekventa applikationer på huden orsaka irritation och torr hud.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inget fall av överdosering med Testavan har rapporterats i kliniska prövningar.

Symtom

Kliniska tecken som irritation, nervositet, viktökning, förlängd eller frekvent erektion kan indikera överexponering för androgen och serumtestosteronnivåer bör därför mätas.

Behandling

Behandling av överdosering består av utsättande av Testavan tillsammans med lämplig symptomatisk och stödjande vård.

Farmakodynamik

De endogena androgenerna testosteron och dihydrotestosteron (DHT) är ansvariga för normal tillväxt och utveckling av de manliga könsorganen och för upprätthållandet av de sekundära könskaraktärerna. De påverkar tillväxt och utmognad av prostata, sädesblåsor, penis och scrotum; utveckling av manlig behåring av ansikte, bröst, axiller och pubis; förstoring av struphuvudet, förtjockning av stämbanden, förändringar i kroppsmuskulatur och fettdistribution.

Otillräcklig sekretion av testosteron till följd av underfunktion i testiklar, patologisk process i hypofysen eller brist på gonadotropin eller luteiniserande hormon leder till manlig hypogonadism och låg serumtestosteronkoncentration. De symtom som är förenade med lågt testosteron innefattar sänkt sexuell lust med eller utan impotens, trötthet, förlorad muskelmassa, sänkt stämningsläge och tillbakabildning av de sekundära könskaraktärerna. Om man återställer testosteronnivåerna till normalområdet kan detta med tiden leda till förbättringar av muskelmassa, sinnesstämning, sexuell lust, libido och sexuell funktion, inklusive sexuell förmåga och antalet spontana erektioner.

Under exogen administrering av testosteron till normala män kan den endogena frisättningen minska till följd av en feedback-hämning av luteiniserande hormon (LH) från hypofysen.

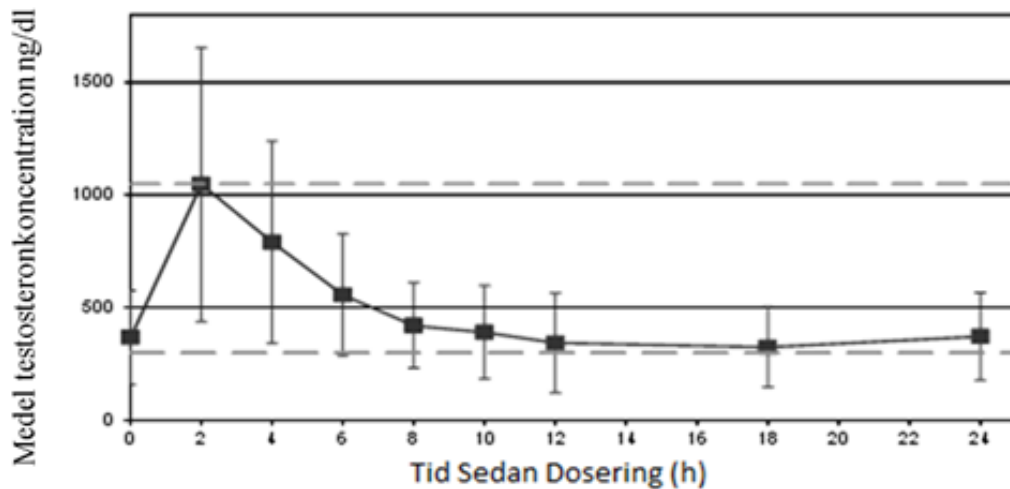
Vid höga doser av exogena androgener kan spermatogenesisen också hämmas till följd av en hämning av follikelstimulerande hormon (FSH) från hypofysen.

Administrering av androgen framkallar retention av natrium, kväve, kalium, fosfor och sänkt urinutsöndring av kalcium. Androgener har rapporterats öka proteinanabolismen och sänka proteinkatabolismen. Kvävebalansen förbättras endast om det föreligger ett tillräckligt intag av kalorier och protein. Androgener har rapporterats stimulera bildningen av röda blodkroppar genom att öka produktionen av erytropoetin.

Farmakokinetik

Testavan levererar fysiologiska mängder testosteron, vilket ger en cirkulerande testosteronnivå som liknar den normala hos friska män (dvs. 300-1 050 ng/dl). Testavan utvärderades i en multi-center, oblandad, 120-dagars klinisk fas 3-studie (studie 000127) hos 159 hypogonadala män i åldrarna 18 till 75 år (medelålder 54,1 år). Försökspersonerna var vita (77 %), svarta (20 %), asiatiska (2 %) och med blandat ursprung (1 %). I fas 3-studien, vid slutet av en 90-dagars behandlingsperiod under vilken dosen av Testavan kunde titreras baserat på totala testosteronkoncentrationer hade 76,1 % av männen genomsnittliga testosteronkoncentrationer över en 24-timmarsperiod (Cmedel) inom eugonadal-området (300-1 050 ng/dl).

Den genomsnittliga testosteronkoncentrationsprofilen på dag 90 visas i figur 1 medan de farmakokinetiska parametrarna för total testosteron på dag 90 för varje Testavandos sammanfattas i tabell



11.

Figur 1 Medel \pm SD serumkoncentrationer av testosteron på dag 90 efter dosering av Testavan

Tabell 1 Farmakokinetiska parametrar för total testosteron på dag 90 efter titrering, studie 000127 fullständig analysuppsättning

Testavand os på dag 90	N	C_{min} (ng/dl) Mean \pm SD	C_{medel} (ng/dl) Mean \pm SD	C_{max} (ng/dl) Mean \pm SD	T_{max} (h) Median
23 mg	5	191 \pm 49	368 \pm 121	721 \pm 254	4.02
46 mg	45	277 \pm 140	506 \pm 207	1,228 \pm 640	2.02
69 mg	89	229 \pm 82	438 \pm 164	1,099 \pm 595	2.08

C_{min} : minimikoncentration C_{medel} : Genomsnittlig koncentration över en 24-timmarsperiod; C_{max} : maximal koncentration; T_{max} : tid för maximal koncentration; SD: standardavvikelse

Absorption

Testavan levererar testosteron transdermalt, med en median Tmax på cirka 2-4 timmar efter dosering. Totala testosteronkoncentrationerna återgår till samma värden som innan dosering cirka 12 timmar efter applicering och ingen ackumulering sker efter daglig applicering under 10 dagar.

Fas 2 studier visar att de totala testosteronkoncentrationerna ökade med ökande dos efter daglig applicering av 23, 46 och 69 mg Testavan.

Distribution

Cirkulerande testosteron förekommer i serum främst bundet till könshormonbindande globulin (SHBG) och albumin. Den albuminbundna fraktionen av testosteron dissocierar lätt från albumin och förmodas vara biologiskt aktiv. Den andel av testosteronet som är bunden till SHBG anses ej vara biologiskt aktiv. Cirka 40 % av testosteron i plasma är bundet till SHBG, 2 % förblir obundet (fritt) och resten är bundet till albumin och andra proteiner.

Metabolism

Enligt rapporter i litteraturen varierar halveringstiden för testosteron avsevärt; den kan sträcka sig från 10 till 100 minuter. Testosteron metaboliseras till olika 17-keto steroider via två olika metaboliseringsvägar. De huvudsakliga aktiva metaboliterna av testosteron är östradiol och dihydrotestosteron (DHT).

Eliminering

Cirka 90 % av testosteron som givits intramuskulärt utsöndras i urinen som glukuronsyra- och svavelsyrakonjugat av testosteron

och dess metaboliter; cirka 6 % av en dos utsöndras i faeces, till största delen i okonjugerad form.

Effekt av dusch

Duschning 1 timme och 2 timmar efter administrering av Testavan minskade C_{medel} med 19,2 % respektive 14,3 % jämfört med personer som inte duschade efter administrering av Testavana. Dusch 6 timmar efter administrering av Testavan resulterade inte i en minskning av C_{medel}.

Njurfunktion

Testosteron C_{ave} och C_{max} var likande hos patienter med normal njurfunktion och de med mild eller moderat nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Prekliniska uppgifter

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

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

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.

Innehåll

Ett gram gel innehåller 20 mg testosteron, etanol (96 %), renat vatten, propylenglykol (E 1520), dietylenglykolmonoetyler, karbomer 980, trolamin, dinatriumedetat.

Ett tryck på pumpen ger 1,15 g (1,25 ml) gel innehållande 23 mg testosteron.

Ett gram gel innehåller 0,2 g propylenglykol.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för testosteron är framtagen av företaget Bayer för Androgel®, Nebido®, Testogel®

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 including testosterone enantate

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

$$\text{PEC} = 0.0197 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 102.8976 kg testosterone + 45.9878 kg testosterone undecanoate = 131.86 kg (normalized on testosterone) (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

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 waterflow = 10 (ECHA default (1))

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus):

NOEC /72 h (growth inhibition, growth rate) \geq saturated solution [ca. 1 mg/L] (guideline OECD 201) (2)

Crustacean (waterflea Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 /48 h (immobilization) $>$ saturated solution [ca. 1 mg/L] (guideline OECD 202) (3)

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 readily biodegradable

Testosterone enantate was studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test according to guideline OECD 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 301.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Testosterone enantate has a hydrolytical half-life at pH 9 and 25°C of 218 to 374 days, and is stable at pH values ≤ 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 P_{OW} 7 at pH 7 and 25°C for testosterone enantate (Shake flask method, OECD 117) (6)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since Log P_{OW} (at pH 7) 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 etiochalconone were identified (8).

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Transdermal gel 20 mg/g Homogen, genomskinlig till lätt opaliserande gel.

85,5 gram behållare med dospump, 469:37, F