

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tostran 2 % gel.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram gel inneholder 20 mg testosteron. Ett trykk på beholderens stempel gir 0,5 g gel som inneholder 10 mg testosteron.

Hjelpestoff(er) sammen med kjent effekt:

Ett gram gel inneholder 1 mg butylhydroksytoluen.

Ett gram gel inneholder 350 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.

Klar, fargeløs til lysegul gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Voksne og eldre menn

Anbefalt startdose for Tostran er 3 g gel (60 mg testosteron) påført en gang om dagen på omtrent samme tid hver morgen. Titring av dosen skal baseres både på serumnivåer av testosteron og kliniske tegn og symptomer på androgenmangel. Det skal tas i betraktning at fysiologiske nivåer av testosteron går ned med økende alder.

Daglig dose skal ikke overskride 4 g gel (80 mg testosteron).

Pediatrisk populasjon

Tostran er ikke indisert til bruk hos barn, og det er ikke klinisk evaluert hos menn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Til bruk på huden.

Dosen kan påføres mageområdet (hele dosen på et område som tilsvarer 10 x 30 cm), eller på innsiden av **begge** lårene (halve dosen på et område som tilsvarer minst 10 x 15 cm for hvert innerlår). Det anbefales å veksle påføringen daglig mellom maveområdet og innerlårene for å begrense reaksjoner på påføringsstedet.

Gelen skal påføres ren, tørr, ubeskadiget hud, og gnis forsiktig inn med en finger til den er tørr, deretter skal påføringsstedet dekkes til, helst med løstsittende tøy. Vask deretter hendene med såpe og vann.

Hver hele nedtrykking av stampelet avgir et halvt gram gel (10 mg testosteron). For å oppnå en full dose ved første gangs dosering, er det nødvendig å klargjøre pumpen. Dette gjøres når beholderen står oppreist og ved å trykke stampelet langsomt ned gjentatte ganger, til det kommer ut gel. Trykk stampelet ned seks ganger til. Den gelen som måtte komme ut når stampelet trykkes ned de seks første gangene skal kastes. Det er bare nødvendig å klargjøre pumpen før første gangs dosering. Beholderen bør oppbevares i oppreist posisjon mellom de gangene den brukes.

Tabell 1 nedenfor viser mengden av gel som avgis når pumpen er klargjort og mengden av testosteron som påføres huden etter forskjellige antall nedtrykkinger av stampelet.

Tabell 1: Dose tostran avgitt etter klargjøring av pumpen

Antall nedtrykkinger	Mengde gel (g)	Mengde testosteron som påføres huden (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Pasienter som vasker seg om morgenen skal påføre Tostran etter vasking, bading eller dusjing.

Tostran skal ikke påføres på kjønnsorganene.

Behandlingskontroll

Serumkonsentrasjonen av testosteron bør måles omtrent 14 dager etter at behandlingen er startet opp for å sikre riktig dosering. Blodprøven til måling av serumkonsentrasjon av testosteron bør tas 2 timer etter at Tostran er påført. Hvis serumkonsentrasjonen av testosteron er mellom 5,0 og 15,0 µg/l, skal dosen beholdes på 3 g/dag. Hvis serumkonsentrasjonen av testosteron er under 5,0 µg/l, bør dosen økes til 4 g/dag (80 mg testosteron). Hvis serumkonsentrasjonen av testosteron er over 15,0 µg/l, bør dosen reduseres til 2 g/dag (40 mg testosteron). Det kan gjøres en mindre dosejustering på 0,5 g gel (10 mg testosteron) om nødvendig.

På grunn av variabilitet i måleverdier mellom forskjellige diagnostiske laboratorier skal alle testosteronmålinger gjøres ved ett og samme laboratorium.

Det er begrenset erfaring med behandling av menn over 65 år med Tostran.

Det er ikke utført formelle studier med produktet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se også pkt. 4.4.)

4.3 Kontraindikasjoner

Tostran 2 % gel er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1
- kjent eller antatt karsinom i bryst eller prostata

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tostran skal ikke brukes til behandling av ikke-spesifikke symptomer som kan antyde hypogonadisme dersom testosteronmangel ikke er påvist, og hvis andre årsaker til symptomene ikke er utelukket. Testosteronmangel skal være klart påvist ved kliniske trekk og bekreftet av to separate målinger av testosteron i blod før start av behandling med testosteronerstatning, inklusive behandling med Tostran.

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.

Testosteron kan forårsake økt blodtrykk og Tostran skal brukes med forsiktighet hos menn med hypertensjon.

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.

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

Tostran er ikke indisert for behandling av mannlig sterilitet eller impotens.

Før testosteronerstatningsbehandling innledes må alle pasienter gjennomgå en detaljert undersøkelse for å utelukke risiko for underliggende prostatakreft. Grundig og regelmessig kontroll av prostatakjertel og bryst må utføres i henhold til anbefalte metoder (digital rektal undersøkelse og estimering av prostataspesifikt antigen (PSA) i serum) minst hvert år hos pasienter som får testosteronerterapi, og to ganger i året hos eldre pasienter og pasienter med økt risiko (pasienter med kliniske eller familiære faktorer).

Androgener kan akselerere progresjonen av subklinisk prostatakreft og godartet prostatahyperplasi.

Det er ikke utført studier som viser effekt og sikkerhet av dette legemidlet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Testosteronerstatningsbehandling bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Behandling med testosteron av hypogonadale menn kan forsterke søvnapné hos enkelte pasienter, særlig hos dem som har risikofaktorer som overvekt eller kronisk lungesykdom.

Varsomhet bør utvises hos pasienter som har skjelettmetastaser, fordi det er risiko for at hyperkalsemi/hyperkalsuri kan utvikles ved androgenbehandling. Det anbefales at slike pasienter overvåkes regelmessig med hensyn til serumnivået av kalsium.

Tostran bør brukes med varsomhet hos pasienter som lider av epilepsi eller migrene, siden slike tilstander kan forverres.

Forbedret insulinfølsomhet kan forekomme hos pasienter behandlet med androgener som oppnår normale plasmakonsentrasjoner av testosteron etter erstatningsterapi.

Generelt:

Visse kliniske tegn kan tyde på overdreven androgeneksponering som krever justering av dosen.

Pasientene må instrueres om at følgende tilstander skal rapporteres til lege:

- Irritabilitet, nervøsitet, vektøkning
- For hyppige eller vedvarende ereksjoner.
- Kvalme, oppkast, endringer i hudfarge eller ankelhevelser.
- Pusteforstyrrelser, også slike som måtte oppstå under søvn.

Hvis en pasient utvikler en alvorlig reaksjon på påføringsstedet, bør behandlingen vurderes og om nødvendig seponeres.

Idrettsutøvere bør gjøres oppmerksomme på at Tostran inneholder et virkestoff (testosteron) som kan gi positivt utslag i dopingtester. Androgener er ikke egnet til å øke utvikling av muskler hos friske personer eller til å øke fysiske krefter.

Tostran skal ikke brukes av kvinner på grunn av mulig viriliserende effekt.

Koagulasjonsforstyrrelser

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..

Mulighet for overføring

Hvis det ikke tas forsiktighetshensyn, kan testosterongel overføres til andre personer ved nær hud-mot-hud-kontakt og resultere i økte serumnivåer av testosteron og mulige bivirkninger (f.eks. vekst av hår i ansiktet og/eller på kroppen, dypere stemme, uregelmessig menstruasjon) ved gjentatt kontakt (utilsiktet androgenisering).

Legen skal informere pasienten grundig om risikoen for overføring av testosteron og om forsiktighetsregler (se nedenfor). Tostran skal ikke forskrives til pasienter med høy risiko for å ikke følge sikkerhetsinstruksene (f.eks. alvorlig alkoholisme, narkotikamisbruk, alvorlige psykiske sykdommer).

Slik overføring unngås ved å ha på tøy som dekker påføringsområdet, eller ved å bade og dusje før kontakt.

Som et resultat anbefales følgende forsiktighetsregler:

For pasienten:

- vask hendene med såpe og vann etter påføring av gelen.
- dekk påføringsstedet med tøy etter at gelen har fått tørke.
- ta et bad eller en dusj før en eventuell situasjon hvor denne type kontakt kan forekomme.

For helsepersonalet eller omsorgspersonen

- Helsepersonale eller omsorgsperson bør bruke engangshansker når disse skal påføre testosterongel på pasientens hud,
- engangshanskene bør være resistente mot alkoholer fordi gelen inneholder både etanol og isopropylalkohol for å fremme penetrasjonen av testosteron.

For personer som ikke behandles med Tostran

- ved eventuell kontakt med uvasket eller utildekket hud som er påført testosteron bør hele det berørte området vaskes så snart som mulig med såpe og vann.
- rapporter utvikling av tegn på utstrakt androgeneksponering som f.eks. kviser eller forandringer av hårvekst.

For å sørge for best mulig sikkerhet hos partneren bør pasienten for eksempel tilrådes å vente med å ha samleie i minst fire timer etter at Tostran er påført, ha på seg klær som dekker påføringsstedet ved kontakt med en annen person eller å bade eller dusje før samleie.

Det anbefales videre å ha på T-skjorte som dekker påføringsstedet under kontakt med barn, for å unngå risiko for kontaminering av barns hud.

Gravide kvinner må unngå kontakt med hud hvor Tostran er påført. Hvis en partner er gravid, må pasienten være ekstra påpasselig med å overholde forsiktighetsreglene som er beskrevet ovenfor (se også pkt. 4.6).

Absorpsjonsstudier av testosteron på pasienter som er behandlet med Tostran tyder på at pasienten ikke bør dusje eller bade før det har gått 2 timer etter at gelen er påført.

Tostran inneholder butylhydroksytoluen (E321) som kan forårsake lokal hudirritasjon (f.eks. kontaktdermatitt) eller irritasjon av øyne og slimhinner.

Dette legemidlet inneholder inntil 1400 mg propylenglykol i hver doseenheter. Dette tilsvarer 350 mg/g.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ved samtidig administrasjon av androgener og antikoagulantia, kan den antikoagulerende virkningen øke. Pasienter som får orale antikoagulantia skal overvåkes nøye, spesielt når androgenbehandling påbegynnes eller avsluttes eller når Tostran-dosen endres.

Samtidig administrasjon av testosteron og ACTH eller kortikosteroider kan øke sannsynligheten for ødem, derfor bør disse legemidler gis med varsomhet, spesielt til pasienter med hjerte-, nyre- eller leversykdom.

Interaksjoner ved laboratorieprøver: Androgener kan redusere konsentrasjonen av tyroksinbindende globulin, som fører til redusert total T4-serumkonsentrasjon og økt resinopptak av T3 og T4. Konsentrasjoner av fritt tyreoidhormon forblir imidlertid uendret, og det foreligger ikke klinisk evidens for dysfunksjon av tyreoida.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Tostran er bare beregnet for bruk hos menn.

Tostran er ikke indisert til gravide eller ammende kvinner. Det er ikke gjennomført noen studier på kvinner. Gravide kvinner bør unngå enhver kontakt med Tostran-behandlet hud (se pkt. 4.4). Tostran kan ha uønskede, viriliserende virkninger på fosteret. Ved kontakt med behandlet hud bør området vaskes med såpevann så snart som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene i en kontrollert klinisk studie (dosering opptil 4 g Tostran) var reaksjoner på påføringsstedet (26 %) som parestesi, xerose, pruritus og utslett eller rødme. Majoriteten av disse reaksjonene var milde til moderate, og avtok eller forsvant ved fortsatt bruk.

Alle rapporterte bivirkninger med mulig relasjon til legemidlet er vist ved organsystem og hyppighet (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)).

Organsystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Økt hematokrit, økt antall røde blodceller, økt hemoglobin
Endokrine sykdommer		Økning av utbredelse av kroppshår hos menn
Karsykdommer		Hypertensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på påføringsstedet	Perifert ødem
Undersøkelser		Økt PSA

Hyperglykemi ble rapportert som bivirkning hos to pasienter med diabetes mellitus.

Gynekomasti utvikles hos 1,5 % av pasienter som får behandling med testosteron for hypogonadisme og kan av og til vedvare.

I henhold til litteraturen er andre kjente bivirkninger rapportert etter behandling med testosteron og disse er vist i tabellen nedenfor:

Organsystem	Bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning, elektrolyttforandringer (retensjon av natrium, klorid, kalium, kalsium, uorganiske fosfater og væske) ved høy dose og/eller langvarig behandling.
Nevrologiske sykdommer	Nervøsitet, motvilje, depresjon.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Søvnapné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	I svært sjeldne tilfeller gulsott og unormale leverfunksjonstester.
Hud- og underhudssykdommer	Forskjellige hudreaksjoner kan forekomme, bl.a. akne, seboré og håravfall (alopeci).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper, muskelsmerter
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Endringer i libido, økt hyppighet av ereksjon. Behandling med høye doser av testosteronpreparater avbryter eller reduserer ofte spermatogenese reversibelt, og reduserer derved testiklenes størrelse. Erstatningsbehandling med testosteron kan i sjeldne tilfeller forårsake vedvarende, smertefulle ereksjoner (priapisme), prostataforandringer, prostatakreft*, blokkering i urinveiene.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Høy dose eller vedvarende administrasjon av testosteron kan av og til øke forekomsten av væskeretensjon og ødem. Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme.

* Data om risiko for prostatakreft i forbindelse med testosteronterapi er ufullstendige.

En annen sjelden bivirkning forbundet med usedvanlig høye doser av testosteronbehandling er leversvulst.

På grunn av hjelpestoffene (butylhydroksytoluen og propylenglykol) som legemidlet inneholder, kan påføring på hud forårsake irritasjon og tørr hud som vanligvis blir bedre over tid.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er i litteraturen rapportert et enkelt tilfelle av akutt overdosering etter parenteral administrasjon av testosteronenantat. Dette ga testosteronkonsentrasjoner på opptil 114,0 µg/l, som var forbundet med et cerebrovaskulært tilfelle. Oralt inntak av Tostran vil ikke føre til klinisk signifikante testosteronkonsentrasjoner, på grunn av omfattende first-pass metabolisme. Det er usannsynlig at klinisk signifikante testosteronnivåer i serum kan oppnås ved bruk av en transdermal administrasjonsvei.

Behandling av transdermal overdosering gjøres ved vask av påføringsstedet med såpevann så hurtig som mulig, avslutning av Tostran-påføringen og symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Androgener, ATC-kode: G03BA03

Endogene androgener, som skilles ut via testiklene, hovedsakelig testosteron og dets hovedmetabolitt dihydrotestosteron (DHT), er ansvarlige for utviklingen av de ytre og indre mannlige kjønnsorganer, og for opprettholdelse av sekundære kjønnskarakteristika (stimulering av hårvekst, stemmeskifte og utvikling av libido). De har en generell virkning på proteinanabolismen, påvirker utviklingen av skjelettmuskulaturen og fordelingen av kroppsfett, samt reduserer utskillelsen av nitrogen, natrium, kalium, klorid, fosfater og vann i urinen.

Testosteron påvirker ikke utviklingen av testiklene, men reduserer utskillelsen av gonadotropin fra hypofysen.

Virkingen av testosteron på visse målorganer inntreffer etter perifer omdanning av testosteron til østradiol som deretter bindes til østradiolreseptorer i målcellens kjerner, dvs. i hypofysen, fettvev, hjernen, beinvev og i Leydigcellene i testiklene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tostran er en hydroalkoholisk formulering som tørker raskt når den gnis inn i huden. Huden fungerer som et depot for vedvarende frigivning av testosteron til systemisk sirkulasjon. Absorpsjon av testosteron i blodet vedvarer gjennom det 24 timer lange doseringsintervallet, med konsentrasjoner som hele tiden ligger signifikant over basalnivået. Påføringsområder av varierende størrelse fra 200 til 800 cm² er ikke vist å ha klinisk relevant virkning på konsentrasjonen av testosteron i serum.

Påføring på innsiden av lårene og på magen gir sammenlignbare konsentrasjoner av testosteron i serum.

Biotilgjengeligheten av Tostran er anslått til å være 12 %. Administrasjon av 3 g gel daglig i 6 måneder gir konsentrasjoner av testosteron i serum (tidsgjennomsnitt) på $5,0 \pm 2,0 \mu\text{g/l}$ og individuelle minimumskonsentrasjoner på $3,0 \pm 1,0 \mu\text{g/l}$ samt maksimumskonsentrasjoner på $12,0 \pm 7,0 \mu\text{g/l}$.

Distribusjon

Omtrent 40 % av testosteron i plasma er bundet til kjønnshormonbindende globulin (SHBG), 2 % er ubundet (fritt) og resten vil være løst bundet til albumin og andre proteiner. Albuminbundet testosteron frisettes lett og antas å være biologisk aktivt. Bindingen til SHBG er derimot sterk. Konsentrasjonen av bioaktivt testosteron i serum er derfor lik den ubundne fraksjon med tillegg av det som er bundet til albumin.

Metabolisme

De viktigste aktive metabolittene til testosteron er østradiol og dihydrotestosteron (DHT). DHT bindes med større affinitet til SHBG enn testosteron. DHT metaboliseres videre til 3- α og 2- β androstandiol.

Utskillelse

Omtrent 90 % av en testosterondose som gis intramuskulært, utskilles i urinen som glukuronidsyre- og sulfatkonjugater av testosteron og dets metabolitter. Omtrent 6 % av dosen utskilles i fæces, hovedsakelig i ukonjugert form.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier har ikke vist andre effekter enn dem som kan forklares på grunnlag av hormonprofilen av Tostran.

Testosteron er funnet å være ikke-mutagent *in vitro* ved bruk av reversmutasjonsmodellen (Ames test) eller hamster ovarieceller. Det er funnet en sammenheng mellom androgenbehandling og visse typer kreft hos laboratoriedyr. Eksperimentelle data hos rotter har vist økt forekomst av prostatakreft etter testosteronbehandling. Det er kjent at kjønnshormoner fremmer utvikling av visse svulster forårsaket av kjente karsinogene stoffer. Det er ikke kjent hvor klinisk relevant denne observasjonen er.

Fertilitetsstudier på rotter og primater har vist at behandling med testosteron kan svekke fertilitet ved å undertrykke spermatogenese på en doseavhengig måte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Propylenglykol
Etanol, vannfritt
Isopropylalkohol
Oljesyre
Karbomer 1382
Trolamin
Butylhydroksytoluen (E321)
Vann, rensset
Hydroklorsyre (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar beholderen oppreist etter åpning.

6.5 Emballasje (type og innhold)

60 g flerdosebeholder (bestående av en polypropylenbeholder med stempel) med en målepumpe som gir et fast volum.

Pakningsstørrelser: 60 g, 2 x 60 g eller 3 x 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2,
2132NP Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

05-3864

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28 november 2006

Dato for siste fornyelse: 12 desember 2009

10. OPPDATERINGSDATO

11.12.2023