

1. LEGEMIDLETS NAVN

TESTOGEL 25 mg transdermalgel i dosepose

TESTOGEL 50 mg transdermalgel i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En 2,5 grams dosepose inneholder 25 mg testosteron.

En 5 grams dosepose inneholder 50 mg testosteron.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Etanol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Transdermalgel.

Transparent eller svakt opaliserende, fargeløs gel i dosepose.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre menn

Den anbefalte dosen er 5 g gel (det vil si 50 mg testosteron) påført én gang daglig på omtrent samme klokkeslett, fortrinnsvis om morgenen. Den daglige dosen bør tilpasses av legen, avhengig av kliniske eller laboratoriemessige funn hos den enkelte pasient, og må ikke overskride 10 g gel pr dag. Dosetilpasningen bør oppnås ved bruk av 2,5 g gel trinnvis.

Steady state av testosteronkonsentrasjon i plasma er nådd anslagsvis den andre dagen av behandlingen med dette legemidlet. For å tilpasse testosterondosen må testosteronkonsentrasjonen i serum måles om morgenen før påføring fra den tredje dagen etter påbegynt behandling (en uke synes fornuftig). Dosen må kanskje reduseres hvis testosteronkonsentrasjonene i plasma er forhøyet i forhold til ønsket nivå. Hvis konsentrasjonen er lav, må dosen kanskje økes, uten å overskride 10 g gel pr dag.

Pediatrik populasjon

Dette legemidlet er ikke indisert for bruk hos barn, og har ikke gjennomgått kliniske forsøk hos gutter under 18 år.

Bruk hos kvinner

Dette legemidlet er ikke indisert for bruk hos kvinner.

Administrasjonsmåte

Transdermal bruk

Påføringen administreres av pasienten selv, på ren, tørr, frisk hud over begge skuldrene, eller begge armene eller på abdomen.

Etter å ha åpnet doseposen må hele innholdet tas ut fra denne, og påføres huden umiddelbart. Gelen spres så forsiktig på huden i et tynt lag. Det er ikke nødvendig å gni det inn i huden. La så dette tørke i minst 3-5 minutter før påkledning. Høndene vaskes med vann og såpe etter påføringen.

Skal ikke påføres de genitale områder da det høye alkoholinnholdet kan skape lokal irritasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette legemidlet er kontraindisert:

- ved tilfeller av kjent eller antatt prostatakraft eller brystkreft
- ved tilfeller av kjent overfølsomhet overfor testosteron eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dette legemidlet bør kun brukes hvis hypogonadisme (hyper- og hypogonadotropin) er blitt påvist og hvis annen årsakssammenheng, som kan være ansvarlig for symptomene, er blitt utelukket før behandlingen starter. Testosteronmangel må være tydelig påvist ved kliniske tegn (regresjon av sekundære seksuelle karakteristika, forandring i kropps komposisjonen, asteni, redusert libido, erektil dysfunksjon etc.) og bekreftet ved 2 separate blodtestosteronmålinger. Per i dag er det ingen konsensus vedrørende aldersspesifikke referanseverdier for testosteron. Imidlertid bør man ta med i beregningen at fysiologiske testosteronserumnivåer er lavere med økende alder.

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

Før initiering av testosteron bør alle pasientene gjennomgå en detaljert undersøkelse for å utelukke risikoen for pre-eksisterende prostatakraft. Det må skje en nøye og regelmessig overvåking av prostatakjertel 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).

Androgener kan fremskynde utviklingen av subklinisk prostatakraft og benign prostatahyperplasi.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos kreftpasienter med risiko for hyperkalsemi (og assosiert hyperkalsuri) pga. benmetastaser. Det er anbefalt at kalsiumkonsentrasjonen i blod blir overvåket jevnlig hos disse pasientene.

Hos pasienter med alvorlig hjerte-, lever- eller nyresvikt eller iskemisk hjertesykdom, kan behandling med testosteron forårsake alvorlige komplikasjoner kjennetegnet ved ødem med eller uten kongestiv hjertesvikt. I slike tilfeller må behandlingen stanses umiddelbart.

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

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.

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 hematokritt (for å oppdage polycythaemia), leverfunksjonstester og lipidprofil.

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

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

Det er publisert rapporter om økt risiko for søvnapné under behandling med testosteronester hos pasienter som blir behandlet for hypogonadisme, særlig hos pasienter med risikofaktorer som overvekt og kroniske respiratoriske sykdommer.

Økt insulinsensitivitet kan ses hos pasienter som behandles med androgener og kan kreve lavere dosering av antidiabetika (se pkt. 4.5). Overvåking av glukosenivået og HbA1c anbefales til pasienter som behandles med androgener.

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

Hvis pasienten utvikler en alvorlig reaksjon ved påføringsstedet, bør behandlingen bli tatt opp til ny vurdering og avsluttes om nødvendig.

Idrettsmenn og -kvinner bør gjøres oppmerksomme på at dette patentbeskyttede legemidlet inneholder en aktiv substans (testosteron) som kan skape en positiv reaksjon ved antidoping-tester.

Dette legemidlet bør ikke brukes av kvinner pga. mulige viriliserende effekter.

Potensiell testosteronoverføring

Testosterongel kan overføres til andre personer ved tett hudkontakt, noe som resulterer i økte testosteronserumnivåer og mulige bivirkninger (for eksempel vekst av ansikts- og/eller kroppshår, mørkere stemme, uregelmessigheter i menstruasjonssyklusen) ved gjentatt kontakt (uaktsom androgenisering).

Legen bør informere pasienten nøye om faren ved testosteronoverføring, for eksempel ved tett kroppskontakt med andre, inkludert barn, og om forsiktighetsregler (se under).

Ved forskrivning bør behandlende lege rette ekstra oppmerksomhet mot avsnittet «Potensiell testosteronoverføring» i preparatomtalen overfor pasienter med stor risiko for ikke å overholde disse instruksjonene.

Følgende forsiktighetsregler anbefales:

For pasienten:

- vask hender med såpe og vann etter å ha påført gelen
- dekk til det påførte området med klær når gelen har tørket

- vask det påførte området før situasjoner der nær kontakt er påtenkt

For mennesker som ikke behandles med dette legemidlet:

- hvis utilsiktet kontakt forekommer med dette legemidlet, skal personen umiddelbart vaske hudområdet med såpe og vann.
- meld fra om utviklingen av tegn på overdreven eksponering av androgen, slik som akne eller hårforandring.

Pasienter bør vente i minst 1 time før de dusjer eller bader etter påføring av dette legemidlet.

Gravide kvinner må unngå kontakt med påføringssteder for dette legemidlet. Ved tilfeller der partneren er gravid må pasienten være ekstra årvåken overfor forholdsreglene (se pkt. 4.6).

Dette legemidlet inneholder 1,8 g alkohol (etanol) i hver 25 mg pose.

Dette legemidlet inneholder 3,6 g alkohol (etanol) i hver 50 mg pose.

Det kan forårsake brennende følelse på skadet hud.

Dette produktet er brennbart inntil det er tørt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Orale antikoagulantia

Forandringer i antikoagulantaktivitet (modifisert leversyntese av koaguleringsfaktorer og konkurrerende hemming av plasmaproteinbinding, vil føre til økt effekt av den orale antikoagulant):

Det anbefales økt overvåkning av protrombinnivåer og INR-bestemmelser. Pasienter som mottar orale antikoagulantia krever tett overvåkning, særlig når behandling med androgener innføres eller seponeres.

Kortikosteroider

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

Laboratorietester

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

Antidiabetika

Endringer i insulinsensitivitet, glukosetoleranse, glykemisk kontroll, blodglukose og glykosylerte hemoglobinnivåer er blitt rapportert med androgener. Dosereduksjon av antidiabetika kan være nødvendig hos diabetikere (se pkt. 4.4)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Spermatogenesisen kan bli reversibelt redusert med dette legemidlet.

Graviditet

Dette legemidlet er ment for bruk kun hos menn.

Dette legemidlet er ikke indisert hos gravide kvinner. Det er ikke utført kliniske studier med denne behandlingen hos kvinner.

Gravide kvinner må unngå enhver kontakt med områder påført dette legemidlet (se pkt. 4.4). Dette produktet kan ha ugunstig maskuliniserende effekt på fosteret. Ved kontakt må man vaske seg med såpe og vann så snart som mulig.

Amming

Dette legemidlet er ikke indisert hos kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som ses ved den anbefalte dosen per dag, er hudreaksjoner: reaksjon ved administrasjonsstedet, erytem, akne, tørr hud.

b. *Bivirkningstabell*

Data fra kliniske studier

Bivirkninger som rapporteres hos 1–<10 % av pasientene som behandles med dette legemidlet i kontrollerte kliniske studier, står oppført i tabellen nedenfor:

Bivirkninger er rangert etter frekvens i følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA	Bivirkninger – foretrukket term Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Organklasser	
Psykiatriske lidelser	Stemningsforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, parestesi, amnesi, hyperestesi
Karsykdommer	Hypertoni
Gastrointestinale sykdommer	Diaré
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi, urtikaria
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Gynekomasti (kan være vedvarende, og ses ofte hos pasienter som behandles for hypogonadisme), mastodyn, lidelser i prostata
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hodepine
Undersøkelser	Endringer i laboratorietester (polycytemi, lipider), forhøyet hematokritt, forhøyet antall røde blodceller, forhøyet hemoglobin

Erfaringer etter markedsføring

Tabellen nedenfor inneholder bivirkninger som er identifisert ved bruk etter godkjenning av dette legemidlet, i tillegg til andre kjente bivirkninger som er rapportert i litteraturen etter testosteronbehandling, enten oral eller ved injeksjon:

Bivirkninger er rangert etter frekvens i følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til

<1/10), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasser	Bivirkninger – foretrukne termer			
	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)	Prostatakreft (data om risikoen for prostatakreft i forbindelse med testosteronbehandling er ufullstendige)		Leversvulst	
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Vektøkning, elektrolyttendringer (retensjon av natrium, klor, kalium, kalsium, uorganisk fosfat og vann) under høydose og/eller lang behandlingstid			
Psykiatriske lidelser	Nervøsitet, depresjon, fiendlighet			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Søvnapné			
Sykdommer i lever og galleveier				Gulsott
Hud -og underhudssykdommer	Akne, seborré, hårtap			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper			
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinobstruksjon			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Forstyrrelse i libido, økt hyppighet av ereksjon. Høye doser av testosteronpreparater fører ofte til reversibelt avbrudd eller reduksjon i spermatogenesisen, hvilket fører til redusert testikkelstørrelse. Prostataforstyrrelser		Priapisme	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Høydose- eller langtidsbehandling med testosteron kan noen ganger øke forekomsten av vannretensjon og ødem, overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme. Pga. alkoholinnholdet i legemidlet kan hyppig bruk føre til irritasjon og tørr hud.			
Undersøkelser		Forhøyet hematokritt, forhøyet hemoglobin, forhøyet antall røde blodceller		Unormale leverfunksjonstester

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

Symptomer

Serumtestosteronnivåer bør måles dersom det observeres kliniske tegn og symptomer som indikerer overeksponering overfor androgener. Det er også rapportert utslett på påføringsområdet i rapporter om overdosering av dette legemidlet.

Behandling

Behandling av overdosering består i å vaske påføringsområdet umiddelbart og seponere behandlingen hvis dette anbefales av behandlende lege.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Androgener, ATC-kode: G03B A03

Endogene androgener, hovedsakelig testosteron, utskilt fra testiklene og dets vesentlige metabolitt DHT, er ansvarlige for utviklingen av de eksterne og interne genitale organer, og for å opprettholde de sekundære seksuelle karakteristika (stimulere hårvekst, gjøre stemmen dypere, utviklingen av libido); for den generelle effekten på proteinanabolismen; for utviklingen av skjelett-muskulatur og distribusjon av kroppsfett; for å redusere urinnitrogen, natrium, kalium, klorid, fosfat og utskilling av vann.

Testosteron skaper ikke testikkelutvikling: det reduserer hypofyseutskillelsen av gonadotropiner. Effekten av testosteron i noen målorganer fremkommer etter perifer konvertering av testosteron til estradiol, som så binder seg til østrogenreseptorer i målcellens kjerne, for eksempel hypofyse-, fett-, hjerne-, ben- og testikulære Leydig-celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den percutane absorpsjonen av testosteron varierer fra om lag 9 % til 14% av dosen som er påført.

Etter absorpsjonen gjennom huden vil testosteron diffundere inn i den systemiske sirkulasjonen i relativt konstante konsentrasjoner i løpet av en 24 timers syklus.

Testosteronkonsentrasjonen i serum øker fra den første timen etter en påføring, og når steady state fra dag to. Daglige endringer i testosteronkonsentrasjonen er deretter av lignende art som de som man ser ved den biologiske rytmen til endogent testosteron. Ved å gi testosteron percutant vil man unngå distribusjonstoppene i blodet som man får ved å gi testosteron som injeksjonsvæske. Det produserer ikke suprafysiologiske hepatiske konsentrasjoner av steroidet i motsetning til oral androgen terapi.

Administrering av 5 g av dette legemidlet produserer en gjennomsnittlig testosteronkonsentrasjon på om lag 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) i plasma.

Når behandlingen er stanset, vil testosteronkonsentrasjonen begynne å falle om lag 24 timer etter den siste dosen. Konsentrasjonen går tilbake til utgangspunktet om lag 72 til 96 timer etter den siste dosen.

De vesentlige aktive metabolittene av testosteron er dihydrotestosteron og estradiol.

Testosteron blir utskilt i form av konjugerte testosteronmetabolitter, hovedsakelig i urin og avføring.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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.

Kjønns hormoner er kjent for å lette utviklingen av visse tumorer som er induisert av kjente karsinogener. Det er ikke bekreftet sammenheng mellom disse funnene og den faktiske risikoen hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Karbomer 980
Isopropylmyristat
Etanol (96 %)
Natriumhydroksid
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 g gel eller 5 g gel i dosepose (PET/Aluminium/LDPE).
Esker med 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 eller 100 doseposer.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
3, rue du Bourg l'Abbé
75003 PARIS

Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 02-1063

50 mg: 02-1064

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.09.2002/21.09.2006

10. OPPDATERINGSDATO

24.09.2020